ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения
АТОРВАСТАТИН

Регистрационный номер: ЛП-003533
Торговое название: Аторвастатин
Международное непатентованное название: аторвастатин
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Состав на одну таблетку:
Таблетка 10,0 мг:
Активное вещество: аторвастатин кальция тригидрат – 10,84 мг, в пересчете на аторвастатин – 10,00 мг.
Вспомогательные вещества (ядро): лактозы моногидрат (сахар молочный) – 43,71 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 15,00 мг, натрия лаурилсульфат – 0,50 мг, повидон-К25 – 2,50 мг, кальция карбонат – 17,50 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 4,00 мг, магния стеарат – 0,95 мг.
Вспомогательные вещества (оболочка): гипромеллоза – 1,71 мг, макрогол-4000 – 0,45 мг, титана диоксид – 0,84 мг.
Таблетка 20,0 мг:
Активное вещество: аторвастатин кальция тригидрат – 21,69 мг, в пересчете на аторвастатин – 20,00 мг.
Вспомогательные вещества (ядро): лактозы моногидрат (сахар молочный) – 87,41 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 30,00 мг, натрия лаурилсульфат – 1,00 мг, повидон-К25 – 5,00 мг, кальция карбонат – 35,00 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 8,00 мг, магния стеарат – 1,90 мг.
Вспомогательные вещества (оболочка): гипромеллоза – 3,42 мг, макрогол-4000 – 0,90 мг, титана диоксид – 1,68 мг.
Таблетка 40,0 мг:
Активное вещество: аторвастатин кальция тригидрат – 43,37 мг, в пересчете на аторвастатин – 40,00 мг.
Вспомогательные вещества (ядро): лактозы моногидрат (сахар молочный) – 174,83 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 60,00 мг, натрия лаурилсульфат – 2,00 мг, повидон-К25 – 10,00 мг, кальция карбонат – 70,00 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 16,00 мг, магния стеарат – 3,80 мг.
Вспомогательные вещества (оболочка): гипромеллоза – 6,84 мг, макрогол-4000 – 1,80 мг, титана диоксид – 3,36 мг.
Таблетка 80,0 мг:
Активное вещество: аторвастатин кальция тригидрат – 86,74 мг, в пересчете на аторвастатин – 80,00 мг.
Вспомогательные вещества (ядро): лактозы моногидрат (сахар молочный) – 131,46 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 60,00 мг, натрия лаурилсульфат – 2,00 мг, повидон-К25 – 10,00 мг, кальция карбонат – 70,00 мг, карбоксиметилкрахмал натрия – 16,00 мг, магния стеарат – 3,80 мг.
Вспомогательные вещества (оболочка): гипромеллоза – 6,84 мг, макрогол-4000 – 1,80 мг, титана диоксид – 3,24 мг, краситель железа оксид красный – 0,120 мг.
Описание: таблетки дозировкой 10 мг, 20 мг, 40 мг круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. Таблетки дозировкой 80 мг круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой от розового до светло-розового цвета. На изломе ядро белого цвета.
Фармакотерапевтическая группа:
Гиполипидемические средство - ингибитор ГМ Г-КоА-редуктазы
Код АТХ: C10AA05
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
Фармакодинамика
Синтетическое гиполипидемическое средство. Аторвастатин – селективный конкурентный ингибитор 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), ключевого фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА в мевалонат – предшественник стеролов, включая холестерин.
У пациентов с гомозиготной и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, несемейными формами гиперхолестеринемии и смешанной дислипидемией аторвастатин снижает концентрацию в плазме крови общего холестерина (ХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и аполипопротеина В (Апо-В), а также холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) и триглицеридов (ТГ), вызывает неустойчивое повышение концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП).
Аторвастатин снижает концентрацию холестерина и липопротеинов в плазме крови, ингибируя ГМГ-КоА-редуктазу и синтез холестерина в печени и, увеличивая число «печеночных» рецепторов ЛПНП на поверхности клеток, что приводит к усилению захвата и катаболизма ХС-ЛПНП.
Аторвастатин уменьшает образование ХС-ЛПНП и число частиц ЛПНП, вызывает выраженное и стойкое повышение активности ЛПНП-рецепторов в сочетании с благоприятными качественными изменениями ЛПНП-частиц, а также снижает концентрацию ХС-ЛПНП у пациентов с гомозиготной наследственной семейной гиперхолестеринемией, устойчивой к терапии другими гиполипидемическими средствами.
Аторвастатин в дозах от 10 мг до 80 мг снижает концентрацию общего холестерина на 30-46 %, ХС-ЛПНП – на 41-61 %, Апо-В – на 34-50 % и ТГ – на 14-33 %. Результаты терапии сходны у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, несемейными формами гиперхолестеринемии и смешанной гиперлипидемией, в том числе, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.
У пациентов с изолированной гипертриглицеридемией аторвастатин снижает концентрацию общего холестерина, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, Апо-В и ТГ и повышает концентрацию ХС-ЛПВП. У пациентов с дисбеталипопротеинемией аторвастатин снижает концентрацию холестерина липопротеинов промежуточной плотности. У пациентов с гиперлипопротеинемией типа IIa и IIb по Фредриксону среднее значение повышения концентрации ХС-ЛПВП при лечении аторвастатином (10-80 мг) по сравнению с исходным показателем составляет 5,1-8,7% и не зависит от дозы. Имеется значительное дозозависимое снижение величины соотношений: общий холестерин/ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП на 29-44 % и 37-55 %, соответственно.
Аторвастатин в дозе 80 мг достоверно снижает риск развития ишемических осложнений и показателя смертности на 16% после 16-недельного курса, а риск повторной госпитализации по поводу стенокардии, сопровождающейся признаками ишемии миокарда, на 26 %. У пациентов с различными исходными концентрациями ХС-ЛПНП аторвастатин вызывает снижение риска ишемических осложнений и смертности (у пациентов с инфарктом миокарда без зубца Q и нестабильной стенокардией, также как у мужчин и женщин, и у пациентов в возрасте моложе и старше 65 лет). Снижение концентрации в плазме крови ХС-ЛПНП лучше коррелирует с дозой препарата, чем с его концентрацией в плазме крови. Дозу подбирают с учетом терапевтического эффекта (см. раздел «Способ применения и дозы»). Терапевтический эффект достигается через 2 недели после начала терапии, достигает максимума через 4 недели и сохраняется в течение всего периода терапии.
Аторвастатин в дозе 10 мг снижает смертельный и несмертельный исход ишемической болезни сердца (ИБС) в сравнении с плацебо у пациентов с артериальной гипертензией с тремя и более факторами риска.
Фармакокинетика
Всасывание
Аторвастатин быстро всасывается после приема внутрь: время достижения его максимальной концентрации (Tcmax) в плазме крови - 1-2 ч. У женщин максимальная концентрация аторвастатина (Cmax) на 20 % выше, а площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) – на 10 % ниже, чем у мужчин. Степень всасывания и концентрация в плазме крови повышаются пропорционально дозе. Абсолютная биодоступность – около 14 %, а системная биодоступность ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы – около 30%. Низкая системная биодоступность обусловлена пресистемным метаболизмом в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и/или при «первичном прохождении» через печень. Прием пищи несколько снижает скорость и степень абсорбции препарата (на 25 % и 9 %, соответственно, о чем свидетельствуют результаты определения Cmax и AUC), однако снижение ХС-ЛПНП сходно с таковыми при приеме аторвастатина натощак. Несмотря на то, что после приема аторвастатина в вечернее время его концентрация в плазме крови ниже (Cmax и AUC, примерно, на 30 %), чем после приема в утреннее время, снижение концентрации ХС-ЛПНП не зависит от времени суток, в которое принимают препарат.
Распределение
Средний объем распределения аторвастатина составляет около 381 л. Связь с белками плазмы крови не менее 98 %. Отношение содержания в эритроцитах/плазме крови составляет около 0,25, т.е. аторвастатин плохо проникает в эритроциты.
Метаболизм
Аторвастатин в значительной степени метаболизируется с образованием орто- и пара-гидроксилированных производных и различных продуктов β-окисления. In vitro орто- и парагидроксилированные метаболиты оказывают ингибирующее действие на ГМГ-КоА-редуктазу, сопоставимое с таковым аторвастатина. Примерно 70 % снижения активности ГМГ-КоА-редуктазы происходит за счет действия активных циркулирующих метаболитов. Результаты исследований in vitro дают основания предположить, что изофермент CYP3A4 печени играет важную роль в метаболизме аторвастатина. В пользу этого факта свидетельствует повышение концентрации аторвастатина в плазме крови при одновременном приеме эритромицина, который является ингибитором этого изофермента. Исследования in vitro также показали, что аторвастатин является слабым ингибитором изофермента CYP3A4. Аторвастатин не оказывает клинически значимого влияния на концентрацию в плазме крови терфенадина, который метаболизируется, главным образом, изоферментом CYP3A4, поэтому его существенное влияние на фармакокинетику других субстратов изофермента CYP3A4 маловероятно (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).
Выведение
Аторвастатин и его метаболиты выводятся, главным образом, через кишечник с желчью после печеночного и/или внепеченочного метаболизма (аторвастатин не подвергается выраженной кишечно-печеночной рециркуляции). Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет около 14 ч, при этом ингибирующий эффект препарата в отношении ГМГ-КоА-редуктазы примерно на 70% определяется активностью циркулирующих метаболитов и сохраняется около 20-30 ч благодаря их наличию. После приема внутрь, в моче обнаруживается менее 2 % от принятой дозы препарата.
Особые группы пациентов
Пожилые пациенты
Концентрации аторвастатина в плазме крови пациентов старше 65 лет выше (Cmax примерно на 40 %, AUC примерно на 30 %), чем у взрослых пациентов молодого возраста. Различий в эффективности и безопасности препарата, или достижений целей гиполипидемической терапии у пожилых пациентов по сравнению с общей популяцией не выявлено.
Дети
Исследования фармакокинетики препарата у детей не проводились.
Недостаточность функции почек
Нарушение функции почек не влияет на концентрацию аторвастатина в плазме крови или воздействие на показатели липидного обмена, в связи с этим изменение дозы у пациентов с нарушением функции почек не требуется (см. раздел «Способ применения и дозы»).
Аторвастатин не выводится в ходе гемодиализа вследствие интенсивного связывания с белками плазмы крови.
Недостаточность функции печени
Концентрация аторвастатина значительно повышается (Cmax примерно в 16 раз, AUC примерно в 11 раз) у пациентов с алкогольным циррозом печени (класс B по классификации Чайлд-Пью) (см. раздел «Противопоказания»).
ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ
- первичная гиперхолестеринемия (гетерозиготная семейная и несемейная гиперхолестеринемия (тип IIa по классификации Фредриксона);
- комбинированная (смешанная) гиперлипидемия (типа IIa и IIb по классификации Фредриксона);
- дисбеталипопротеинемия (тип III по классификации Фредриксона) (в качестве дополнения к гипохолестериновой диете);
- семейная эндогенная гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона), резистентная к гипохолестериновой диете;
- гомозиготная семейная гиперхолестеринемия при недостаточной эффективности диетотерапии и других нефармакологических методов лечения;
- первичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов без клинических признаков ишемической болезни сердца, но имеющих несколько факторов риска ее развития: возраст старше 55 лет, никотиновая зависимость, артериальная гипертензия, сахарный диабет, низкие концентрации ХС-ЛПВП в плазме крови, генетическая предрасположенность, в том числе на фоне дислипидемии;
- вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца с целью снижения суммарного показателя смертности, инфаркта миокарда, инсульта, повторной госпитализации по поводу стенокардии и необходимости в проведении процедур реваскуляризации.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата.
Активное заболевание печени или повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови неясного генеза более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН).
Возраст до 18 лет (недостаточно клинических данных по эффективности и безопасности препарата в данной возрастной группе).
Применение у женщин репродуктивного возраста, не пользующихся адекватными методами контрацепции.
Беременность, период грудного вскармливания.
Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.
С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: злоупотребление алкоголем, заболевания печени в анамнезе, тяжелые нарушения водно-электролитного баланса, эндокринные и метаболические нарушения, артериальная гипотензия, тяжелые острые инфекции (сепсис), неконтролируемая эпилепсия, обширные хирургические вмешательства, травмы, заболевания скелетных мышц, сахарный диабет.
ПРИМЕНЕНИЕ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ
Аторвастатин противопоказан к применению при беременности и в период грудного вскармливания.
Женщины репродуктивного возраста во время лечения должны использовать адекватные средства контрацепции. Аторвастатин можно назначать женщинам репродуктивного возраста только в том случае, если вероятность беременности у них очень низкая, и пациентка информирована о возможном риске лечения для плода. Поскольку холестерин и вещества, синтезируемые из холестерина важны для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от применения аторвастатина во время беременности. В случае диагностирования беременности, прием препарата должен быть прекращен как можно быстрее, а пациентка предупреждена о потенциальном риске для плода.
Неизвестно, выводится ли аторвастатин с грудным молоком. Учитывая возможность нежелательных явлений у грудных детей, при необходимости применения препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ
Внутрь. Принимать в любое время суток независимо от приема пищи. Перед началом лечения препаратом следует попытаться добиться контроля гиперхолестеринемии с помощью диеты, физических упражнений и снижения массы тела у пациентов с ожирением, а также терапией основного заболевания. При назначении препарата пациенту необходимо рекомендовать стандартную гипохолестеринемическую диету, которой он должен придерживаться в течение всего периода терапии.
Доза препарата варьируется от 10 мг до 80 мг 1 раз в сутки и титруется с учетом исходной концентрации ХС-ЛПНП, цели терапии и индивидуального эффекта на проводимую терапию.
Максимальная суточная доза препарата для однократного приема составляет 80 мг.
В начале лечения и/или во время повышения дозы препарата необходимо каждые 2-4 недели контролировать концентрацию липидов в плазме крови и соответствующим образом корректировать дозу препарата.
Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия
Для большинства пациентов – 10 мг 1 раз в сутки; терапевтическое действие проявляется в течение 2 недель терапии и обычно достигает максимума в течение 4-х недель. При длительном лечении эффект сохраняется.
Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия
В большинстве случаев назначают по 80 мг 1 раз в сутки (снижение концентрации ХС-ЛПНП на 18-45 %).
Недостаточность функции печени
При недостаточности функции печени дозу препарата необходимо снижать, при регулярном контроле активности «печеночных» трансаминаз: аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ).
Недостаточность функции почек
Нарушение функции почек не влияет на концентрацию аторвастатина в плазме крови или степень снижения концентрации ХС-ЛПНП при терапии препаратом, поэтому коррекции дозы препарата не требуется.
Пожилые пациенты
Различий в эффективности, безопасности или терапевтическом эффекте препарата у пожилых пациентов по сравнению с общей популяцией не обнаружено и коррекции дозы не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»).
Применение в комбинации с другими лекарственными препаратами
При необходимости одновременного применения с циклоспорином доза препарата не должна превышать 10 мг в сутки (см. раздел «Особые указания»).
Следует соблюдать осторожность и применять самую низкую эффективную дозу аторвастатина при одновременном применении с ингибиторами ВИЧ протеазы, ингибиторами гепатита С, кларитромицином и итраконазолом.
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ
Частота развития побочных эффектов классифицирована согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения: очень часто - не менее 10%; часто - не менее 1%, но менее 10%; нечасто - не менее 0,1%, но менее 1%; редко - не менее 0,01%, но менее 0,1%; очень редко (включая отдельные сообщения) - менее 0,01%, частота неизвестна – не может быть подсчитана по имеющимся данным.
Со стороны крови и лимфатической системы: редко - тромбоцитопения.
Со стороны иммунной системы: часто - аллергические реакции; очень редко - ангионевротический отек; анафилактический шок.
Со стороны нервной системы: часто - головная боль; нечасто - головокружение, парестезия, гипестезия, амнезия, нарушение вкусовых ощущений, бессонница, «кошмарные» сновидения; редко - периферическая нейропатия; частота неизвестна - депрессия.
Со стороны органа зрения: нечасто - снижение четкости зрения; редко - нарушение зрительного восприятия.
Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто - «шум» в ушах, очень редко - потеря слуха.
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто - назофарингит, носовое кровотечение, боль в глоточно-гортанной области; частота неизвестна - интерстициальное заболевание легких.
Со стороны пищеварительного тракта: часто - тошнота, метеоризм, запор, диспепсия, диарея; нечасто - отрыжка, рвота, боль в животе, панкреатит.
Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто - гепатит; редко - холестаз; очень редко - печеночная недостаточность, холестатическая желтуха.
Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто - алопеция, кожная сыпь, кожный зуд, кровоизлияния; редко - буллезный дерматит, мультиформная эритема; очень редко - синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).
Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: часто - миалгия, артралгия, боль в конечностях, мышечный спазм, боль в спине, «припухлость» суставов; нечасто - боль в шее, мышечная слабость; редко - миопатия, миозит, рабдомиолиз, тендинопатия, осложненная разрывом сухожилия; частота неизвестна – иммуноопосредованная некротизирующая миопатия.
Со стороны репродуктивной системы: очень редко – гинекомастия; частота неизвестна - импотенция.
Общие нарушения: нечасто - астения, слабость, боль в груди, периферические отеки, повышение температуры тела, повышенная утомляемость, увеличение массы тела, анорексия.
Лабораторные показатели: часто - гипергликемия, повышение активности креатинфосфокиназы в сыворотке крови; нечасто - лейкоцитурия, гипогликемия, повышение активности «печеночных» трансаминаз.
При применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов), в том числе и аторвастатина, отмечались случаи повышения гликозилированного гемоглобина.
ПЕРЕДОЗИРОВКА
Специфического антидота для лечения передозировки препаратом нет.
В случае передозировки следует проводить симптоматическое лечение по мере необходимости. Необходим контроль функции печени и активности креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови. Поскольку препарат активно связывается с белками плазмы крови, гемодиализ неэффективен.
ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ
Риск миопатии во время лечения ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы повышается при одновременном применении циклоспорина, фибратов, эритромицина, кларитромицина, противогрибковых средств – производных азола, - и никотиновой кислоты в липидснижающих дозах (см. раздел «Особые указания»).
Ингибиторы изофермента CYP3A4
Поскольку аторвастатин метаболизируется изоферментом CYP3A4, одновременное применение аторвастатина с ингибиторами изофермента CYP3A4 может приводить к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови. Степень взаимодействия и эффект потенцирования определяются вариабельностью воздействия на изофермент CYP3A4. Одновременное применение аторвастатина с лекарственными средствами, снижающими концентрацию эндогенных стероидных гормонов (в том числе циметидином, кетоконазолом, спиронолактоном), увеличивает риск снижения эндогенных стероидных гормонов.
Ингибиторы транспортного белка OATP1B1
Аторвастатин и его метаболиты являются субстратами транспортного белка OATP1B1. Ингибиторы OATP1B1 (например, циклоспорин) могут увеличивать биодоступность аторвастатина. Так, одновременное применение аторвастатина в дозе 10 мг и циклоспорина в дозе 5,2 мг/кг/сут. приводит к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови в 7,7 раза (см. раздел «Способ применения и дозы»). Влияние угнетения функции транспортеров печеночного захвата на концентрацию аторвастатина в гепатоцитах неизвестно. В случае, если невозможно избежать одновременного применения таких препаратов, рекомендуется уменьшение дозы и контроль эффективности терапии.
Гемфиброзил/фибраты
На фоне применения фибратов в монотерапии периодически отмечали нежелательные реакции, в том числе, рабдомиолиз, касающиеся скелетно-мышечной системы. Риск таких реакций возрастает при одновременном применении фибратов и аторвастатина. В случае, если одновременного применения этих препаратов невозможно избежать, то следует применять минимально эффективную дозу аторвастатина, а также следует проводить регулярный контроль состояния пациентов.
Эритромицин/кларитромицин
При одновременном применении аторвастатина и эритромицина (по 500 мг 4 раза в сутки) или кларитромицина (по 500 мг 2 раза в сутки), которые ингибируют изофермент CYP3A4, наблюдалось повышение концентрации аторвастатина в плазме крови (см. раздел «Особые указания»).
Диltиазем
Одновременное применение аторвастатина в дозе 40 мг с дилтиаземом в дозе 240 мг, приводит к увеличению концентрации аторвастатина в плазме крови.
Циметидин
Клинически значимого взаимодействия аторвастатина с циметидином не обнаружено.
Итраконазол
Одновременное применение аторвастатина в дозах от 20 мг до 40 мг и итраконазола в дозе 200 мг приводило к увеличению значения AUC аторвастатина.
Грейпфрутовый сок
Поскольку грейпфрутовый сок содержит один или более компонентов, которые ингибируют изофермент CYP3A4, его чрезмерное потребление (более 1,2 л в день) может вызвать увеличение концентрации аторвастатина в плазме крови.
Индукторы изофермента цитохрома CYP3A4
Совместное применение аторвастатина с индукторами изофермента CYP3A4 (например, эфавирензом, рифампицином, фенитоином, препаратами Зверобоя продырявленного) может приводить к снижению концентрации аторвастатина в плазме крови. Вследствие двойственного механизма взаимодействия с рифампицином (индуктором изофермента CYP3A4 и ингибитором транспортного белка гепатоцитов OATP1B1), рекомендуется одновременное применение аторвастатина и рифампицина, поскольку отсроченный прием аторвастатина после приема рифампицина приводит к существенному снижению концентрации аторвастатина в плазме крови. Однако, влияние рифампицина на концентрацию аторвастатина в гепатоцитах неизвестно и в случае, если одновременного применения невозможно избежать, следует тщательно контролировать эффективность такой комбинации во время терапии.
Антациды
Одновременный прием внутрь суспензии, содержащей магния гидроксид и алюминия гидроксид, снижал концентрацию аторвастатина в плазме крови примерно на 35%, однако степень снижения концентрации ХС-ЛПНП при этом не изменялась.
Феназон
Аторвастатин не влияет на фармакокинетику феназона, поэтому взаимодействие с другими препаратами, метаболизирующимися теми же изоферментами цитохрома, не ожидается.
Колестипол
При одновременном применении колестипола концентрация аторвастатина в плазме крови снижалась примерно на 25%; однако гиполипидемический эффект комбинации аторвастатина и колестипола превосходил таковой каждого препарата в отдельности.
Дигоксин
При повторном приеме дигоксина и аторвастатина в дозе 10 мг равновесные концентрации дигоксина в плазме крови не менялись. Однако при применении дигоксина в комбинации с аторвастатином в дозе 80 мг/сут. концентрация дигоксина увеличивалась примерно на 20%. Пациенты, получающие дигоксин в сочетании с аторвастатином, требуют соответствующего наблюдения.
Азитромицин
При одновременном применении аторвастатина в дозе 10 мг 1 раз в сутки и азитромицина в дозе 500 мг в сутки концентрация аторвастатина в плазме крови не изменялась.
Пероральные контрацептивы
При одновременном применении аторвастатина и перорального контрацептива, содержащего норэтистерон и этинилэстрадиол, наблюдалось значительное повышение AUC норэтистерона и этинилэстрадиола примерно на 30% и 20%, соответственно. Этот эффект следует учитывать при выборе перорального контрацептива для женщины, принимающей аторвастатин.
Терфенадин
При одновременном применении аторвастатина и терфенадина клинически значимых изменений фармакокинетики терфенадина не выявлено.
Варфарин
Признаков клинически значимого взаимодействия аторвастатина с варфарином не обнаружено.
Амлодипин
При одновременном применении аторвастатина в дозе 80 мг и амлодипина в дозе 10 мг фармакокинетика аторвастатина в равновесном состоянии не изменялась.
Фузидовая кислота
Во время постмаркетинговых исследований отмечали случаи развития рабдомиолиза у пациентов, принимающих статины, включая аторвастатин и фузидовую кислоту. У пациентов, для которых применение фузидовой кислоты считают необходимым, лечение статинами должно быть прекращено в течение всего периода применения фузидовой кислоты. Терапия статинами может быть возобновлена через 7 дней после последнего приема фузидовой кислоты. В исключительных случаях, где необходима продолжительная системная терапия фузидовой кислотой, например, для лечения тяжелых инфекций, необходимость одновременного применения аторвастатина и фузидовой кислоты должна быть рассмотрена в каждом конкретном случае и под строгим наблюдением врача. Пациент должен немедленно обратиться к врачу при появлении симптомов мышечной слабости, чувствительности или боли.
Колхицин
Следует соблюдать осторожность при одновременном применении аторвастатина с колхицином, так как были описаны случаи развития миопатии.
Эзетимиб
Применение эзетимиба связано с развитием нежелательных реакций, в том числе рабдомиолиза, со стороны скелетно-мышечной системы. Риск таких реакций повышается при одновременном применении аторвастатина и эзетимиба. Для таких пациентов рекомендуется тщательное наблюдение.
Другая сопутствующая терапия
В клинических исследованиях аторвастатин применяли одновременно с гипотензивными препаратами и эстрогенами в рамках заместительной гормональной терапии. Признаков клинически значимого нежелательного взаимодействия не отмечено; исследования взаимодействия со специфическими препаратами не проводилось.
Кроме того, отмечалось повышение концентрации аторвастатина при одновременном применении с ингибиторами протеазы ВИЧ (комбинации лопинавира и ритонавира, саквинавира и ритонавира, дарунавира и ритонавира, фосампревир, фосампревир с ритонавиром и нефинавиром), ингибиторами протеазы гепатита С (боцепревир), кларитромицином и итраконазолом. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении этих препаратов, а также применять самую низкую эффективную дозу аторвастатина.
ВЛИЯНИЕ ДРУГИХ ПРЕПАРАТОВ НА ФАРМАКОКИНЕТИКУ АТОРВАСТАТИНА

Препарат, дозировка	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Изменение AUC£	Изменение Cmax£
Циклоспорин 5,2 мг/кг/сут постоянная доза	10 мг 1 раз/сутки, 28 дней	↑ 7,7	↑ 9,7
Типринавир 500 мг 2 раза/сутки/в течение 7 дней	10 мг однократно	↑ 8,4	↑ 7,6
Телапревир 750 мг каждые 8 ч, в течение 10 дней	20 мг однократно	↑ 6,9	↑ 9,6
Боцепривир 800 мг 3 раза в сутки, в течение 7 дней	40 мг однократно	↑ 2,30	↑ 2,66
Лопинавир 400 мг 2 раза в сутки/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней	20 мг 1 раз в сутки	↑ 5,9	↑ 1,7
££Саквинавир 400 мг 2 раза в сутки/ритонавир 400 мг 2 раза в сутки, в течение 15 дней	40 мг 1 раз/сутки	↑ 2,9	↑ 3,3
Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки в течение 9 дней	80 мг 1 раз/сутки в течение 8 дней	↑ 3,4	↑ 4,4
Дарунавир 300 мг 2 раза в сутки/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, в течение 9 дней	10 мг 1 раз/сутки в течение 4 дней	↑ 2,4	↑ 1,3
Итраконазол 200 мг 1 раз в сутки, в течение 4 дней	40 мг, однократно	↑ 2,3	↑ 0,2
Фосампревир 700 мг 2 раза в сутки/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней	10 мг один раз в сутки в течение 4 дней	↑ 1,5	↑ 1,8
Фосампревир 1400 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней	10 мг один раз в сутки в течение 4 дней	↑ 1,3	↑ 3,0
Нелфинавир 1250 мг 2 раза сутки в течение 14 дней	10 мг один раз в сутки в течение 28 дней	↑ 0,74	↑ 1,2
Грейпфрутовый сок 240 мл один раз в сутки*	40 мг однократно	↑ 0,37	↑ 0,16
Дилтиазем 240 мг 1 раз в сутки в течение 28 дней	40 мг однократно	↑ 0,51	↑ 0
Эритромицин 500 мг 4 раза в сутки в течение 7 дней	10 мг однократно	↑ 0,33	↑ 0,38
Амлодипин 10 мг однократно	80 мг однократно	↑ 0,15	↑ 0,12
Циметидин 300 мг 4 раза в сутки в течение 2 недель	10 мг один раз в сутки в течение 2 недель	↓0,001	↓0,11
Колестипол 10 мг 2 раза в течение 28 недель	40 мг один раз в сутки в течение 28 недель	не установлено	↓0,26**
Маалокс ТС® 30 мл один раз в сутки в течение 17 дней	10 мг один раз в сутки в течение 15 дней	↓0,33	↓0,34
Эфавиренз 600 мг один раз в сутки в течение 14 дней	10 мг в течение 3 дней	↓0,41	↓0,01
Рифампицин 600 мг один раз в сутки в течение 7 дней (одновременное применение)	40 мг однократно	↑ 0,30	↑ 1,72
Рифампицин 600 мг один раз в сутки в течение 5 дней (раздельный прием)	40 мг однократно	↓0,80	↓0,40
Гемфиброзил 600 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней	40 мг однократно	↑ 0,35	↓0,004
Фенофибрат 160 мг один раз в сутки в течение 7 дней	40 мг однократно	↑ 0,03	↑ 0,02

£ - коэффициент изменения [(I-B)/B], где I – фармакокинетические значения во время взаимодействия и B = фармакокинетические значения в норме;
*При значительном потреблении грейпфрутового сока (более 750 мл – 1,2 л в сутки) отмечали большое увеличение AUC (до 1,5 раз) и/или Cmax (до 0,71 раз);
**Образец взят однократно через 8-17 часов после приема препарата;
££Дозы саквинавира и ритонавира, применявшиеся в исследовании отличаются от дозировок, которые применяются в клинической практике. Следует учитывать, что повышение экспозиции аторвастатина при клиническом применении, скорее всего выше, чем наблюдаемое в исследовании. В связи с этим следует применять наиболее низкую дозу аторвастатина.
ВЛИЯНИЕ АТОРВАСТАТИНА НА ФАРМАКОКИНЕТИКУ ДРУГИХ ПРЕПАРАТОВ

Аторвастатин	Препарат, применяемый одновременно с аторвастатином, дозировка		
	Препарат/доза (мг)	Изменение AUC*	Изменение Cmax*
80 мг один раз в течение 15 дней	Антипирин, 600 мг однократно	↑ 0,03	↑ 0,11
80 мг один раз в течение 14 дней	Дигоксин 0,25 мг один раз в сутки в течение 20 дней	↑ 0,15	↑ 0,20
40 мг один раз в сутки в течение 22 дней	Пероральные контрацептивы один раз в сутки в течение 2 месяцев	↑ 0,28	↑ 0,23
10 мг однократно	- норэтиндрон 1 мг - этинилэстрадиол 35 мкг	↑ 0,19	↑ 0,30
	Типранавир 500 мг 2 раза в сутки/ ритонавир 200 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней	не меняется	не меняется
10 мг один раз в течение 4 дней	Фосампревир 1400 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней	↓0,27	↓0,18
10 мг один раз в сутки в течение 4 дней	Фосампревир 700 мг 2 раза в сутки/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней	не меняется	не меняется

*коэффициент изменения [(I-B)/B], где I – фармакокинетические значения во время взаимодействия и B = фармакокинетические значения в норме;
ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ
Перед началом терапии препаратом Аторвастатин пациенту необходимо назначить стандартную гипохолестериновую диету, которую он должен соблюдать во время всего периода лечения.
Применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы для снижения концентрации липидов в крови может приводить к изменению биохимических показателей, отражающих функцию печени. Функцию печени следует контролировать перед началом терапии, через 6 недель, 12 недель после начала приема Аторвастатина и после каждого повышения дозы, а также периодически, например, каждые 6 месяцев. Повышение активности «печеночных» ферментов в сыворотке крови может наблюдаться в течение терапии Аторвастатином. Пациенты, у которых отмечается повышение активности ферментов, должны находиться под контролем до возвращения активности ферментов в норму. В случае стойкого повышения активности АЛТ или АСТ до уровня, превышающего более чем в 3 раза ВГН, рекомендуется снизить дозу Аторвастатина или прекратить лечение.
Аторвастатин следует применять с осторожностью у пациентов, злоупотребляющих алкоголем и/или имеющих заболевание печени. Активное заболевание печени или стойкое повышение активности аминотрансфераз неясного генеза служат противопоказанием к назначению Аторвастатина.
Лечение Аторвастатином, как и другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, может вызвать миопатию. Диагноз миопатии (боль и слабость в мышцах в сочетании с повышением активности КФК более чем в 10 раз по сравнению с ВГН) следует обсуждать у пациентов с распространенными миалгиями, болезненностью или слабостью мышц и/или выраженным повышением активности КФК. Пациентов необходимо предупредить о том, что им следует немедленно сообщить врачу о появлении необъяснимых болей или слабости в мышцах, если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой. Терапию Аторвастатином следует прекратить в случае выраженного повышения активности КФК или при наличии подтвержденной или предполагаемой миопатии. Риск миопатии при лечении другими препаратами этого класса повышался при одновременном применении циклоспорина, фибратов, эритромицина, никотиновой кислоты в липидснижающих дозах (более 1 г/сутки) или азольных противогрибковых средств. Многие из этих препаратов ингибируют метаболизм, опосредованный цитохромом P4503A4, и/или транспорт лекарственных средств. Аторвастатин биотрансформируется под действием изофермента CYP 3A4.
Назначая Аторвастатин в комбинации с фибратами, эритромицином, иммуносупрессивными средствами, азольными противогрибковыми средствами или никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г/сутки), следует тщательно взвесить ожидаемую пользу и риск лечения и регулярно наблюдать пациентов с целью выявления болей или слабости в мышцах, особенно в течение первых месяцев лечения и в период повышения дозы любого препарата. В подобных ситуациях можно рекомендовать периодическое определение активности КФК, хотя такой контроль не позволяет предотвратить развитие тяжелой миопатии.
При применении Аторвастатина, как и других средств этого класса, описаны случаи рабдомиолиза с острой почечной недостаточност