

# ЛИПРИМАР®

**Торговое наименование:** Липримар®  
**Международное непатентованное наименование:** аторвастатин  
**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

### Состав

В 1 таблетке, покрытой пленочной оболочкой, содержится:  
**Активное вещество:** аторвастатин кальция (эквивалентно 10 мг, 20 мг, 40 мг или 80 мг аторвастатина)  
**Вспомогательные вещества:** кальция карбонат, целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, кроскармеллоза натрия, полисорбат-80, гипролоза, магния стеарат; пленочная оболочка: опадрай белый YS-1-7040 (содержит гипромеллозу, полиэтиленгликоль, титана диоксид, тальк), эмульсия симетикона (содержит симетикон, стеариновый эмульгатор, сорбиновую кислоту, воду).

### Описание

Таблетки 10мг: белые, круглые таблетки, покрытые оболочкой с гравировкой "10" на одной стороне и "ATV" на другой стороне.  
Таблетки 20мг: белые, круглые таблетки, покрытые оболочкой с гравировкой "20" на одной стороне и "ATV" на другой стороне.  
Таблетки 40мг: белые, круглые таблетки, покрытые оболочкой с гравировкой "40" на одной стороне и "ATV" на другой стороне.  
Таблетки 80мг: белые, круглые таблетки, покрытые оболочкой с гравировкой "80" на одной стороне и "ATV" на другой стороне.

**Фармакотерапевтическая группа:** гиполипидемическое средство – ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы  
**Код АТХ:** C10AA05

### Фармакологические свойства

#### Фармакодинамика

Аторвастатин – селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, ключевого фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглютарил-КоА в мевалонат – предшественник стероидов, включая холестерин. Синтетическое гиполипидемическое средство.

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 аполиipoproteина В (apo-B), а также холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) и триглицеридов (ТГ), вызывает повышение концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП).

Аторвастатин снижает концентрацию ХС и ХС-ЛПНП 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 выраженный 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 ХС на 30–46 %, ХС-ЛПНП – на 41–61 %, apo-B – 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, apo-B и ТГ и повышает концентрацию ХС-ЛПВП. У пациентов с дислипидемией аторвастатин снижает концентрацию холестерина липопротеинов промежуточной плотности (ХС-ЛПВП). У пациентов с гиперлипидемией типа IIa и IIb по классификации Фредриксона 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 величин 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 смертность на 16 % после 16-недельного курса, а риск повторной госпитализации по поводу стенокардии, сопровождающейся признаками ишемии миокарда, на 26 % (исследование уменьшения выраженности ишемии миокарда на фоне интенсивной гиполипидемической терапии (MIRACL)). У пациентов с различными исходными концентрациями ХС-ЛПНП аторвастатин вызывает снижение риска ишемических осложнений и смертность (у пациентов с инфарктом миокарда без зубца Q и нестабильной стенокардией у мужчин, женщин и у пациентов в возрасте моложе и старше 65 лет).

Снижение концентрации в плазме крови ХС-ЛПНП лучше коррелирует с дозой аторвастатина, 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.

#### Профилактика сердечно-сосудистых осложнений

Аторвастатин в дозе 10 мг снижает фатальный и нефатальный инфаркты в сравнении с плацебо у пациентов с артериальной гипертензией и тремя и более факторами риска (Англо-Скандинавское исследование по оценке исхода сердечных заболеваний (ASCOT-LLA)).

Аторвастатин в дозе 10 мг снижает риск развития осложнений, приведенных в таблице 1.

#### Таблица 1.

	Снижение риска
Коронарные осложнения (ишемическая болезнь сердца (ИБС) с летальным исходом и нефатальный инфаркт миокарда (ИМ))	36 %
Общие сердечно-сосудистые осложнения и процедуры ревааскуляризации	20 %
Общие сердечно-сосудистые осложнения	29 %
Инсульт (фатальный и нефатальный)	26 %

#### Сахарный диабет

У пациентов с сахарным диабетом терапия аторвастатином снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений (Таблица 2) вне зависимости от пола, возраста пациента или исходной концентрации ХС-ЛПНП (исследование аторвастатина при сахарном диабете 2 типа (CARDS)).

#### Таблица 2.

	Снижение риска
Основные сердечно-сосудистые осложнения (фатальный и нефатальный ИМ, безболевого ишемия миокарда, летальный исход в результате обострения ИБС, нестабильная стенокардия, шунтирование коронарной артерии, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, процедуры ревааскуляризации, инсульт)	37 %
ИМ (фатальный и нефатальный ИМ, безболевого ишемия миокарда)	42 %
Инсульт (фатальный и нефатальный)	48 %

#### Атеросклероз

У пациентов с ИБС аторвастатин в дозе 80 мг/сут приводит к уменьшению общего объема атеромы на 0,4 % за 1,8 месяца терапии (исследование обратного развития коронарного атеросклероза на фоне интенсивной гиполипидемической терапии (REVERSAL)).

#### Повторный инсульт

Аторвастатин в дозе 80 мг в сутки уменьшает риск повторного фатального или нефатального инсульта у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) без ИБС в анамнезе (исследование по профилактике инсульта при интенсивном снижении концентрации холестерина (SPARCL)), на 16 % по сравнению с плацебо. При этом значительно снижается риск основных сердечно-сосудистых осложнений и процедур ревааскуляризации. Сокращение риска сердечно-сосудистых нарушений при терапии аторвастатином отмечается у всех групп пациентов, кроме той, куда вошли пациенты с первичным или повторным геморрагическим инсультом.

#### Вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений

У пациентов с ИБС аторвастатин в дозе 80 мг, по сравнению с 10 мг, достоверно снижает развитие осложнений, приведенных в таблице 3 (по данным исследования TNT – лечение до достижения новых целевых концентраций липидов).

#### Таблица 3.

	Аторвастатин 80 мг
Сердечно-сосудистые осложнения (ИБС с летальным исходом и нефатальный ИМ)	8,7 %
ИМ нефатальный, не связанный с процедурой	4,9 %
Инсульт (фатальный и нефатальный)	2,3 %
Госпитализация по поводу застойной сердечной недостаточности	2,4 %
Шунтирование коронарной артерии или другие процедуры ревааскуляризации	13,4 %
Документированная стенокардия	10,9 %

### Фармакокинетика

#### Всасывание

Аторвастатин быстро всасывается после приема внутрь: время достижения его максимальной концентрации (С<sub>max</sub>) в плазме крови составляет 1–2 часа. У женщин максимальная концентрация аторвастатина (С<sub>max</sub>) 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. Биодоступность аторвастатина в форме таблеток составляет 95–99 % по сравнению с аторвастатином в виде раствора. Абсолютная биодоступность – около 14 %, а системная биодоступность ингибирующей активности в отношении ГМГ-КоА-редуктазы – около 30 %. Низкая системная биодоступность обусловлена кишечно-печеночным 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 С<sub>max</sub> и AUC), однако снижение ХС-ЛПНП сходно с таковым при приеме аторвастатина натощак. Несмотря на то, что после приема аторвастатина в вечернее время его концентрация в плазме крови ниже (С<sub>max</sub> 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-гидроксильированных производных и различных продуктов β-окисления. *In vitro* орто- и парагидроксильированные 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 СYP3A4 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 СYP3A4. Аторвастатин не оказывает клинически значимого влияния на концентрацию в плазме крови терфенадина, который метаболизируется, главным образом, изоферментом СYP3A4, поэтому его существование влияние на фармакокинетику других субстратов изофермента СYP3A4 маловероятно (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

#### Выведение

Аторвастатин и его метаболиты выводятся, главным образом, с желчью после печеночного и/или внепеченочного метаболизма (аторвастатин не подвергается выраженной кишечной печеночной рециркуляции). Период полувыведения (T<sub>1/2</sub>) 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 часов 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 у пациентов старше 65 лет выше (С<sub>max</sub> примерно на 40 %, AUC примерно на 30 %), чем у взрослых пациентов молодого возраста. Различий в эффективности и безопасности препарата, или достижения целей гиполипидемической терапии у пожилых пациентов по сравнению с общей популяцией не выявлено.

##### Дети

В 8-недельном открытом исследовании дети с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией и исходной концентрацией холестерина-ЛПНП ≥ 4 ммоль/л получали терапию аторвастатином в виде жевательных таблеток 5 мг или 10 мг или таблетки, покрытые оболочкой в дозе 10 мг или 20 мг один раз в сутки, соответственно. Единственная значительная ковариата в фармакокинетической модели популяции, получающей аторвастатин, была масса тела. Входящийся клиренс аторвастатина у детей не отличался от такового у взрослых пациентов той анаморфической измеренной по массе тела. В диапазоне действия аторвастатина и о-гидроксипаторвастатина отмечалось последовательное снижение ХС-ЛПНП и ХС.

#### Недостаточность функции почек

Нарушение функции почек не влияет на концентрацию аторвастатина в плазме крови или его влияние на показатели липидного обмена, в связи с этим изменение дозы у пациентов с нарушением функции почек не требуется (см. раздел «Способ применения и дозы»). Исследованиями терминальной почечной недостаточности не проводилось. Аторвастатин не выводится в ходе диализа вследствие интенсивного связывания с белками плазмы крови.

#### Недостаточность функции печени

Концентрация препарата значительно повышается (С<sub>max</sub> примерно в 16 раз, AUC примерно в 11 раз) у пациентов с алкогольным циррозом печени (класс В по шкале Чайлд-Пью) (см. раздел «Противопоказания»).

Печеночный захват всех ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, включая

аторвастатин, происходит с участием транспортера OATP1B1. У пациентов с генетическим полиморфизмом SLC01B1 имеется риск повышения экспозиции аторвастатина, что может привести к повышению риска развития рабдомиолиза. Полиморфизм гена, кодирующего OATP1B1 (SLC01B1 c.521CC) связан с повышением экспозиции (AUC) аторвастатина в 2,4 раза по сравнению с пациентами без такого генотипического изменения (c.521TT). Нарушение захвата аторвастатина печенью, связанное с генетическими нарушениями, также может наблюдаться у таких пациентов. Возможные последствия в отношении эффективности неизвестны.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Таблица 4. Влияние других препаратов на фармакокинетику аторвастатина

Препарат, дозировка	Аторвастатин		
	Доза (мг)	Изменение AUC <sup>a</sup>	Изменение C <sub>max</sub> <sup>b</sup>
Циклоспорин 5,2 мг/кг/сут, постоянная доза	10 мг один раз в сутки, в течение 28 дней	↑ 8,7	↑ 10,7
Типранавир 500 мг 2 раза в сутки/ритонавир 200 мг 2 раза в сутки, в течение 7 дней	10 мг, однократно	↑ 9,4	↑ 8,6
Телупревир 750 мг каждые 8 ч, в течение 10 дней	20 мг, однократно	↑ 7,88	↑ 10,6
Боцепревир 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 один раз в сутки, в течение 4 дней	↑ 5,9	↑ 4,7
<sup>†</sup> Саквинавир 400 мг 2 раза в сутки/ ритонавир 400 мг 2 раза в сутки, в течение 15 дней	40 мг один раз в сутки, в течение 4 дней	↑ 3,9	↑ 4,3
Кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, в течение 9 дней	80 мг один раз в сутки, в течение 8 дней	↑ 4,4	↑ 5,4
Дарунавир 300 мг 2 раза в сутки/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, в течение 9 дней	10 мг один раз в сутки, в течение 4 дней	↑ 3,4	↑ 2,25
Итраконазол 200 мг один раз в сутки, в течение 4 дней	40 мг, однократно	↑ 3,3	↑ 20 %
Фосампренавир 700 мг два раза в сутки/ ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней	10 мг один раз в сутки, в течение 4 дней	↑ 2,53	↑ 2,84
Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней	10 мг один раз в сутки, в течение 4 дней	↑ 2,3	↑ 4,04
Нелфинавир 1250 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней	10 мг один раз в сутки, в течение 28 дней	↑ 0,74	↑ 2,2
Грейпфрутовый сок, 240 мл один раз в сутки*	40 мг, однократно	↑ 0,37	↑ 0,16
Дилтиазем 240 мг один 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 сутки, в течение 28 недель	40 мг один раз в сутки, в течение 28 недель	Не установлено	↓ 0,26 **
Маалокс TC® 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	↑ 2,7
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	↓ менее 1 %
Фенофибрат 160 мг один раз в сутки, в течение 7 дней	40 мг, однократно	↑ 0,03	↑ 0,02

<sup>a</sup> коэффициент изменения [(I-B)/B], где I = фармакокинетические значения во время взаимодействия и B = фармакокинетические значения в норме;

\* При значительном потреблении грейпфрутового сока (≥ 750 мл – 1,2 л в сутки) отмечали большее увеличение AUC (до 1,5 раз) и/или C<sub>max</sub> (до 0,71 раз);

\*\* Образец был взят однократно через 8–16 часов после приема препарата;

† Так как рифампицин обладает двойным механизмом взаимодействия, рекомендуется вводить аторвастатин и рифампицин одновременно. Более поздний прием аторвастатина после рифампицина связан со значительным снижением концентрации аторвастатина в плазме крови.

‡ Дозы саквинавира и ритонавира, применявшиеся в данном исследовании отличаются от дозировок, которые используются в клинической практике. Следует учитывать, что повышение экспозиции аторвастатина при клиническом применении скорее всего выше, чем наблюдаемое в данном исследовании. В связи с этим следует применять наиболее низкую дозу аторвастатина.

Таблица 5. Влияние аторвастатина на фармакокинетику других препаратов

Аторвастатин	Препарат, применяемый одновременно с аторвастатином, дозировка		
	Препарат/Доза (мг)	Изменение AUC <sup>a</sup>	Изменение C <sub>max</sub> <sup>b</sup>
80 мг один раз в сутки, в течение 15 дней	Феназон, 600 мг, однократно	↑ 0,03	↓ 0,11
80 мг один раз в сутки, 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 – норэтиндрон 1 мг – этинилэстрадиол 35 мкг	↑ 0,28 ↑ 0,19	↑ 0,23 ↑ 0,30
10 мг, однократно	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 сутки, в течение 4 дней	Фосампренавир 1400 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней	↓ 0,27	↓ 0,18
10 мг один раз в сутки, в течение 4 дней	Фосампренавир 700 мг 2 раза в сутки/ритонавир 100 мг 2 раза в сутки, в течение 14 дней	Не меняется	Не меняется

<sup>a</sup> коэффициент изменения [(I-B)/B], где I = фармакокинетические значения во время взаимодействия и B = фармакокинетические значения в норме;

#### Показания к применению

Первичная гиперхолестеринемия (гетерозиготная семейная и несемейная гиперхолестеринемия (IIa тип по Фредериксону); Комбинированная (смешанная) гиперлипидемия (IIa и IIb типы по Фредериксону); Дисбеталипопротеинемия (III тип по Фредериксону) (в качестве дополнения к диете); Семейная эндогенная гипертриглицеридемия (IV тип по Фредериксону), резистентная к диете; Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия при недостаточной эффективности диетотерапии и других нефармакологических методов лечения;

Первичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов без клинических признаков ИБС, но имеющих несколько факторов риска ее развития – никотиновую зависимость, артериальная гипертензия, сахарный диабет, низкие концентрации ХС-ЛПВП в плазме крови, генетическая предрасположенность, в т.ч. на фоне дислипидемии; Вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС с целью снижения суммарного показателя смертности, инфаркта миокарда, инсульта, повторной госпитализации по поводу стенокардии и необходимости в ревааскуляризации.

В педиатрической практике у пациентов 10–17 лет:

Липримар® назначается как вспомогательное к диете средство для снижения уровня общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности и аполиipoproteина В у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, если при соблюдении диеты были выявлены следующие условия:

а. Уровень ХС-ЛПНП составляет ≥ 190 мг/дл  
б. Уровень ХС-ЛПНП составляет ≥ 160 мг/дл и:

– в семейном анамнезе есть случаи возникновения сердечно-сосудистых заболеваний в молодом возрасте либо – у пациента присутствуют два или более факторов риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний.

#### 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. Беременность.

Период грудного вскармливания. Женщины детородного возраста, не использующие адекватные методы контрацепции.

Возраст до 18 лет (недостаточно клинических данных по эффективности и безопасности препарата в данной возрастной группе), за исключением гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии (перемежно-периодическое лечение в возрасте до 10 лет).

Одновременное применение с фузидовой кислотой. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

#### С осторожностью

У пациентов, злоупотребляющих алкоголем; у пациентов, имеющих в анамнезе заболевание печени.

У пациентов с наличием факторов риска развития рабдомиолиза (нарушение функции почек, гипотиреоз, наследственные мышечные нарушения у пациента в анамнезе или в семейном анамнезе, уже перенесенное токсическое влияние ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) или фибратов на мышечную ткань, заболевания печени в анамнезе и/или пациенты, употребляющие алкоголь в значительных количествах, возраст старше 70 лет, ситуации, в которых ожидается повышение концентрации аторвастатина в плазме крови (например, взаимодействия с другими лекарственными средствами)).

#### Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Липримар® противопоказан при беременности. Женщины репродуктивного возраста во время лечения должны пользоваться адекватными методами контрацепции. Применение препарата Липримар® противопоказано у женщин детородного возраста, не использующих адекватные методы контрацепции. Отмечались редкие случаи врожденных аномалий после воздействия ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) на плод внутриутробно. В исследованиях на животных было показано токсическое влияние на репродуктивную функцию. Липримар® противопоказан в период кормления грудью. Неизвестно, выводится ли аторвастатин с грудным молоком. При необходимости назначения препарата в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить во избежание риска нежелательных явлений у грудных детей.

#### Способ применения и дозы

Внутрь. Принимать в любое время суток независимо от приема пищи. Перед началом лечения препаратом Липримар® 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 гиполипидемическую 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 концентрации ХС-ЛПНП, цели терапии и индивидуального ответа на проводимую терапию.

Максимальная суточная доза препарата составляет 80 мг. В начале лечения и/или во время повышения дозы препарата Липримар® необходимо каждые 2–4 недели контролировать концентрацию липидов плазмы крови и соответствующим образом корректировать дозу препарата.

#### Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия

Для большинства пациентов рекомендуемая доза препарата Липримар® составляет 10 мг 1 раз в сутки; терапевтическое действие проявляется в течение 2 недель и обычно достигает максимума через 4 недели. При длительном лечении эффект сохраняется. В большинстве случаев назначают по 80 мг 1 раз в сутки (снижение концентрации ХС-ЛПНП на 18–45 %).

#### Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия

Начальная доза составляет 10 мг в сутки. Дозы следует подбирать индивидуально и оценивать актуальность дозы каждые 4 недели с возможным повышением до 40 мг в сутки. Затем либо доза может быть увеличена до максимальной – 80 мг в сутки, либо возможно сочетать секвестранты желчных кислот с приемом аторвастатина в дозе 40 мг в сутки.

#### Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний



#### **Применение у детей 10 – 17 лет при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии**

Рекомендуемая начальная доза – 10 мг 1 раз в сутки. Доза может быть увеличена до 20 мг в сутки в зависимости от клинического эффекта. Опыт применения дозы более 20 мг (соответствует дозе 0,5 мг/кг) ограничен.

Дозу препарата необходимо титровать в зависимости от цели гиполипидемической терапии. Коррекция дозы должна проводиться с интервалами 1 раз в 4 недели или больше.

#### **Недостаточность функции печени**

При недостаточности функции печени дозу препарата Липримар® необходимо снижать, при регулярном контроле активности «печеночных» трансаминаз: аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ).

#### **Недостаточность функции почек**

Нарушение функции почек не влияет на концентрацию atorvastatina в плазме крови или степень снижения концентрации ХС-ЛПНП, поэтому коррекция дозы препарата не требуется.

#### **Пожилые пациенты**

Различий в терапевтической эффективности и безопасности препарата Липримар® у пожилых пациентов по сравнению с общей популяцией не обнаружено, коррекция дозы не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»).

#### **Применение в комбинации с другими лекарственными средствами**

При необходимости совместного применения с циклоспорином, телупревином или комбинацией типранавир/ритонавир доза препарата Липримар® не должна превышать 10 мг/сут (см. раздел «Особые указания»).

Следует соблюдать осторожность и применять самую низкую эффективную дозу atorvastatina при одновременном применении с ингибиторами протеазы ВИЧ, ингибиторами протеазы гепатита С (боцепревир), кларитромицином и итраконазолом.

#### **Побочное действие**

Липримар® обычно хорошо переносится; побочные реакции, как правило, легкие и преходящие.

Побочные реакции распределены по частоте в соответствии со следующей классификацией: часто –  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ , нечасто –  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ , редко –  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ , очень редко –  $\leq 1/10000$ , неизвестно – невозможно оценить на основании имеющихся данных.

#### **Нарушения психики:**

**Нечасто** – « кошмарные » сновидения, бессонница.

**Неизвестно** – депрессия.

#### **Нарушения со стороны нервной системы:**

**Часто** – головная боль.

**Нечасто** – головокружение, парестезия, гипестезия, нарушение вкусового восприятия, амнезия.

**Редко** – периферическая нейропатия.

**Неизвестно** – потеря или снижение памяти.

#### **Нарушения со стороны органа зрения:**

**Нечасто** – возникновение «пелены» перед глазами.

**Редко** – нарушения зрения.

#### **Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:**

**Нечасто** – шум в ушах.

**Очень редко** – потеря слуха.

#### **Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:**

**Часто** – боль в горле, носовое кровотечение.

**Неизвестно** – единичные случаи интерстициального заболевания легких (обычно при длительном применении).

#### **Нарушения со стороны пищеварительного тракта:**

**Часто** – запор, метеоризм, диспепсия, тошнота, диарея.

**Нечасто** – рвота, боль в животе, отрыжка, панкреатит, дискомфорт в животе.

#### **Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:**

**Нечасто** – гепатит.

**Редко** – холестаз.

**Очень редко** – вторичная печеночная недостаточность.

#### **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:**

**Нечасто** – крапивница, кожный зуд, сыпь, алопеция.

**Редко** – ангионевротический отек, буллезная сыпь, полиморфная экссудативная эритема (в том числе синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

#### **Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:**

**Часто** – миалгия, артралгия, боль в конечностях, судороги мышц, припухлость суставов, боль в спине, мышечно-скелетные боли.

**Нечасто** – боль в шее, мышечная слабость.

**Редко** – миопатия, миозит, рабдомиолиз, тендопатия (в некоторых случаях с разрывом сухожилия).

**Неизвестно** – иммуноопосредованная некротизирующая миопатия.

#### **Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:**

**Нечасто** – импотенция.

**Очень редко** – гинекомастия.

#### **Общие расстройства и нарушения в месте введения:**

**Нечасто** – недомогание, астенический синдром, боль в груди, периферические отеки, повышенная утомляемость, лихорадка.

#### **Лабораторные и инструментальные данные:**

**Часто** – отклонение от нормы результатов «печеночных» тестов (АСТ и АЛТ), повышение активности сывороточной креатинфосфокиназы (КФК). **Нечасто** – лейкоцитурия.

**Неизвестно** – повышение концентрации гликозилированного гемоглобина (HbA1).

#### **Нарушения со стороны иммунной системы:**

**Часто** – аллергические реакции.

**Очень редко** – анафилактика.

#### **Нарушения со стороны обмена веществ и питания:**

**Часто** – гипергликемия.

**Нечасто** – гипогликемия, увеличение массы тела, анорексия.

**Неизвестно** – сахарный диабет: частота развития зависит от наличия или отсутствия факторов риска (концентрация глюкозы крови натощак  $\geq 5,6$  ммоль/л, индекс массы тела (ИМТ)  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>, повышенная концентрация триглицеридов, артериальная гипертензия в анамнезе).

#### **Нарушения со стороны органов кровотока:**

**Редко** – тромбозитопения.

#### **Инфекции и инвазии:**

**Часто** – назофарингит.

#### **Дети**

База данных по клинической безопасности включает 249 пациентов детского возраста, получавших atorvastatin. Среди них 7 пациентов были моложе 6 лет, 14 пациентов были в возрасте от 6 до 9 лет и 228 пациентов были в возрасте 10–17 лет.

#### **Нарушения со стороны нервной системы:**

**Часто** – головная боль

#### **Нарушения со стороны пищеварительного тракта:**

**Часто**: боль в животе

#### **Лабораторные и инструментальные данные:**

**Часто**: повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение активности сывороточной креатинфосфокиназы.

**Побочные реакции**, связанные с приемом препарата Липримар® по количеству не отличались от реакций на фоне приема плацебо. Наиболее частыми реакциями, вне зависимости от частоты контроля, являлись инфекции.

В данное время имеется ограниченный опыт в отношении долгосрочной безопасности у детей.

#### **Передозировка**

Специфического антидота для лечения передозировки препаратом Липримар® нет.

В случае передозировки следует проводить симптоматическое лечение по мере необходимости. Следует провести функциональные тесты печени и контролировать активность КФК. Поскольку препарат активно связывается с белками плазмы крови, гемодиализ неэффективен.

#### **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

Во время лечения ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы при одновременном применении циклоспорина, фибратов, никотиновой кислоты в липидснижающих дозах (более 1 г/сут) или ингибиторов изофермента СУР3А4 (например, эритромицина, кларитромицина, противогрибковых средств – производных азола) повышается риск миопатии (см. раздел «Особые указания»).

#### **Ингибиторы изофермента СУР3А4**

Поскольку atorvastatin метаболизируется изоферментом СУР3А4, совместное применение atorvastatina с ингибиторами изофермента СУР3А4 может приводить к увеличению концентрации atorvastatina в плазме крови. Степень взаимодействия и эффекта потенцирования определяются вариабельностью воздействия на изофермент СУР3А4. Было установлено, что мощные ингибиторы изофермента СУР3А4 приводят к значительному повышению концентрации atorvastatina в плазме крови. Следует по возможности избегать одновременного применения мощных ингибиторов изофермента СУР3А4 (например, циклоспориин, телупревином, кларитромицином, делявирдин, стирипентолом, кетоназолом, итраконазолом, позаконазолом и ингибиторы протеазы ВИЧ, включая ритонавир, лопинавир, атаканавир, индинавир, дарунавир, и др.). Если одновременный прием этих препаратов необходим, следует рассмотреть возможность начала терапии с минимальной дозы, а также следует оценить возможность снижения максимальной дозы atorvastatina. Умеренные ингибиторы изофермента СУР3А4 (например, эритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могут приводить к увеличению концентрации atorvastatina в плазме крови. На фоне одновременного применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) и эритромицина отмечали повышенный риск развития миопатии. Исследования взаимодействия амиодарона или верапамила и atorvastatina не проводились. Известно, что и амиодарон и верапамил ингибируют активность изофермента СУР3А4 и одновременно применение этих препаратов с atorvastatinom может привести к повышению экспозиции atorvastatina. В связи с этим, рекомендуется снизить максимальную дозу atorvastatina и проводить соответствующий мониторинг состояния пациента при одновременном применении с умеренными ингибиторами изофермента СУР3А4. Контроль следует осуществлять после начала терапии и на фоне изменения дозы ингибитора.

#### **Ингибиторы транспортного белка ОАТР1В1**

Аторвастатин и его метаболиты являются субстратами транспортного белка ОАТР1В1. Ингибиторы ОАТР1В1 (например, циклоспориин) могут увеличивать биодоступность atorvastatina. Так, совместное применение atorvastatina в дозе 10 мг и циклоспориин в дозе 5,2 мг/кг/сут приводит к увеличению концентрации atorvastatina в плазме крови в 1,7 раза (см. раздел «Способ применения и дозы»). Влияние угнетения функции транспортеров печеночного захвата на концентрацию atorvastatina 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 atorvastatina. В случае, если одновременного применения этих препаратов невозможно избежать, то следует применять минимальную эффективную дозу atorvastatina, а также следует проводить регулярный контроль состояния пациентов. **Зетимиб**

Применение зетимиба связано с развитием нежелательных реакций, в том числе рабдомиолиза, со стороны скелетно-мышечной системы. Риск таких реакций повышается при одновременном применении зетимиба и atorvastatina. Для таких пациентов рекомендуется тщательное наблюдение.

#### **Эритромицин/кларитромицин**

При одновременном применении atorvastatina и эритромицина (по 500 мг 4 раза в сутки) или кларитромицина (по 500 мг 2 раза в сутки), ингибиторов изофермента СУР3А4, наблюдалось повышение концентрации atorvastatina в плазме крови (см. раздел «Особые указания»).

#### **Ингибиторы протеаз**

Одновременное применение atorvastatina с ингибиторами протеаз, известными как ингибиторы изофермента СУР3А4, сопровождается увеличением концентрации atorvastatina в плазме крови.

#### **Дилтиазем**

Совместное применение atorvastatina в дозе 40 мг с дилтиаземом в дозе 240 мг, приводит к увеличению концентрации atorvastatina в плазме крови.

#### **Циметидин**

Клинически значимого взаимодействия atorvastatina с циметидином не обнаружено.

#### **Итраконазол**

Одновременное применение atorvastatina в дозах от 20 мг до 40 мг и итраконазола в дозе 200 мг проводило к увеличению значения АУС atorvastatina.

#### **Грейпфрутовый сок**

Поскольку грейпфрутовый сок содержит один или более компонентов, которые ингибируют изофермент СУР3А4, его чрезмерное потребление (более 1,2 л в день) может вызвать увеличение концентрации atorvastatina в плазме крови.

#### **Индукторы изофермента СУР3А4**

Совместное применение atorvastatina с индукторами изофермента СУР3А4 (например, эфавирензом, рифампицином или препаратами Зерубао продирывающего) может приводить к снижению концентрации atorvastatina в плазме крови. (Вследствие двойственного механизма взаимодействия с рифампицином (индуктором изофермента СУР3А4 и ингибитором транспортного белка гепатоцитов ОАТР1В1), рекомендуя одновременное применение atorvastatina и рифампицина, поскольку отсроченный прием atorvastatina после приема рифампицина приводит к существенному снижению концентрации atorvastatina в плазме крови. Однако, влияние рифампицина на концентрацию atorvastatina в гепатоцитах неизвестно и в случае, если одновременно применение невозможно избежать, следует тщательно контролировать эффективность такой комбинации во время терапии.

#### **Антагонисты**

Одновременный прием внутрь суспензии, содержащей магния гидроксид и алюминия гидроксид, снижал концентрацию atorvastatina 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 atorvastatina в плазме крови снижалась примерно на 25 %; однако гиполипидемический эффект комбинации atorvastatina и колестипола превосходил таковой каждого препарата в отдельности.

#### **Дигоксин**

При повторном приеме дигоксина и atorvastatina в дозе 10 мг равновесные концентрации дигоксина в плазме крови не менялись. Однако при применении дигоксина в комбинации с atorvastatinom в дозе 80 мг/сут концентрация дигоксина увеличивалась примерно на 20 %. Пациенты, получающие дигоксин в сочетании с atorvastatinom, требуют соответствующего наблюдения.

#### **Азитромицин**

При одновременном применении atorvastatina в дозе 10 мг 1 раз в сутки и азитромицина в дозе 500 мг 1 раз в сутки концентрация atorvastatina в плазме крови не изменялась.

#### **Пероральные контрацептивы**

При одновременном применении atorvastatina и пероральных контрацептивов, содержащих норэтистерон и этинилэстрадиол, наблюдалось значительное повышение АУС норэтистерона и этинилэстрадиола примерно на 30 % и 20 %, соответственно. Этот

эффект следует учитывать при выборе перорального контрацептива для женщины, принимающей atorvastatin.

#### **Терфенадин**

При одновременном применении atorvastatina и терфенадина клинически значимых изменений фармакокинетики терфенадина не выявлено.

#### **Варфарин**

В клиническом исследовании у пациентов, регулярную получающую терапию варфарином при одновременном применении atorvastatina в дозе 80 мг в сутки, приводило к небольшому увеличению протромбинового времени приблизительно на 1,7 с в течение первых 4 дней терапии. Показатель возвращался к норме в течение 15 дней терапии atorvastatinom. Несмотря на то, что только в редких случаях отмечали значительное взаимодействие, затрагивающее антикоагулянтную функцию, следует определить протромбиновое время до начала терапии atorvastatinom у пациентов, получающих терапию кумариновыми антикоагулянтами, и достаточно часто в период терапии, чтобы предотвратить значительное изменение протромбинового времени. Как только отмечаются стабильные цифры протромбинового времени, его контроль можно проводить также, как рекомендуют для пациентов, получающих кумариновые антикоагулянты. При изменении дозы atorvastatina или прекращении терапии контроль протромбинового времени следует провести по тем же принципам, что были описаны выше. Терапия atorvastatinom не была связана с развитием кровотечения или изменениями протромбинового времени у пациентов, которые не получали лечение антикоагулянтами.

#### **Колхицин**

Несмотря на то, что исследования одновременного применения колхицина и atorvastatina не проводились, имеются сообщения о развитии миопатии при применении данной комбинации. При одновременном применении atorvastatina и колхицина следует соблюдать осторожность.

#### **Амлодипин**

При одновременном применении atorvastatina в дозе 80 мг и амлодипина в дозе 10 мг фармакокинетика atorvastatina в равновесном состоянии не изменялась.

#### **Фузидовая кислота**

Во время постмаркетинговых исследований отмечали случаи развития рабдомиолиза у пациентов, принимающих одновременно статины, включая atorvastatin и фузидовую кислоту. Механизм данного взаимодействия неизвестен. У пациентов, для которых использование фузидовой кислоты считается необходимым, лечение статином 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 необходимо продолжить системную терапию фузидовой кислотой, например для лечения тяжелых инфекций, необходимость совместного применения atorvastatina и фузидовой кислоты должна быть рассмотрена в каждом конкретном случае и под строгим наблюдением врача. Пациент должен немедленно обратиться за медицинской помощью при появлении симптомов мышечной слабости, чувствительности или боли.

#### **Другая сопутствующая терапия**

В клинических исследованиях atorvastatin применяли в сочетании с гипотензивными средствами и эстрогенами в рамках заместительной гормональной терапии. Признаков клинически значимого нежелательного взаимодействия не отмечено; исследования взаимодействия со специфическими препаратами не проводились. Кроме того, отмечалось повышение концентрации atorvastatina при одновременном применении с ингибиторами протеазы ВИЧ (комбинация лопинавира и ритонавира, саквинавира и ритонавира, дарунавира и ритонавира, фосампренавира, фосампренавира с ритонавиром и нелфинавира), ингибиторами протеазы гепатита С (боцепревир), кларитромицином и итраконазолом. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении этих препаратов, а также применять самую низкую эффективную дозу atorvastatina.

#### **Особые указания**

##### **Влияние на печень**

Как и при применении других гиполипидемических средств этого класса, при применении препарата Липримар® отмечали умеренное повышение (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) активности «печеночных» трансаминаз АСТ и АЛТ. Стойкое повышение сывороточной активности «печеночных» трансаминаз (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) наблюдалось у 0,7 % пациентов, получавших препарат Липримар®. Частота подобных изменений при применении препарата в дозах 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг составляла 0,2 %, 0,2 %, 0,6 % и 2,3 %, соответственно. Повышение активности «печеночных» трансаминаз обычно не сопровождалось желтухой или другими клиническими проявлениями. При снижении дозы препарата Липримар®, временной или полной отмене препарата активность «печеночных» трансаминаз возвращалась к исходному уровню. Большинство пациентов продолжали прием препарата Липримар® в сниженной дозе без каких-либо клинических последствий.

До начала терапии, через 6 недель и 12 недель после начала применения препарата Липримар® или после увеличения его дозы необходимо контролировать показатели функции печени. Функцию печени следует контролировать также при появлении клинических признаков поражения печени. В случае повышения активности «печеночных» трансаминаз, АЛТ и АСТ следует контролировать до тех пор, пока она не нормализуется. Если повышение активности АСТ или АЛТ более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы сохраняется, рекомендуется снижение дозы или отмена препарата Липримар® (см. раздел «Побочное действие»).

Липримар® следует применять с осторожностью у пациентов, которые потребляют значительные количества алкоголя и/или имеют в анамнезе заболевание печени. Активное заболевание печени или постоянно повышенная активность «печеночных» трансаминаз плазмы крови неясного генеза являются противопоказанием к применению препарата Липримар® (см. раздел «Противопоказания»).

##### **Действие на скелетные мышцы**

У пациентов, получавших Липримар®, отмечалась миалгия (см. раздел «Побочное действие»). Диагноз миопатии следует предполагать у пациентов с диффузной миалгией, болезненностью или слабостью мышц и/или выраженным повышением активности КФК (более чем в 10 раз по сравнению с верхней границей нормы). Терапию препаратом Липримар® следует прекратить в случае выраженного повышения активности КФК, при наличии подтвержденной миопатии или подозрении на ее развитие. Риск миопатии при лечении препаратами этого класса повышался при одновременном применении мощных ингибиторов изофермента СУР3А4 (например, циклоспориин, телитромицина, кларитромицина, делявирдин, стирипентола, кетоназола, вориконазола, итраконазола, позаконазола и ингибиторов протеазы ВИЧ, включая ритонавир, лопинавир, атаканавир, индинавир, дарунавир и др.), гемфиброзила или других фибратов, боцепревира, эритромицина, никотиновой кислоты в липидснижающих дозах (более 1 г/сут), зетимиба, азольных противогрибковых средств, колхицина, телупревира, боцепревира или комбинации типранавир/ритонавир. Многие из этих препаратов ингибируют метаболизм, опосредованный изоферментом СУР3А4, и/или транспорт лекарственных веществ.

Известно, что изофермент СУР3А4 – основной изофермент печени, участвующий в биотрансформации atorvastatina. Применяя Липримар® в сочетании с фибратами, эритромицином, иммунодепрессантами, азольными противогрибковыми средствами или никотиновой кислотой в липидснижающих дозах (более 1 г/сут), врач должен тщательно взвесить ожидаемую пользу лечения и возможный риск. Следует регулярно наблюдать пациентов с целью выявления болей или слабости в мышцах, особенно в течение первых месяцев терапии и в период увеличения дозы любого из указанных средств. В случае необходимости комбинационной терапии следует рассматривать возможность применения более низких начальных и поддерживающих доз вышеперечисленных средств. Не рекомендуется одновременное использование atorvastatina и фузидовой кислоты, поэтому во время лечения фузидовой кислотой рекомендована временная отмена atorvastatina. В подобных ситуациях можно рекомендовать периодический контроль активности КФК, хотя такое мониторинг не позволяет предотвратить развитие тяжелой миопатии (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

##### **До начала лечения**

Аторвастатин следует с осторожностью назначать пациентам с факторами, предрасполагающими к развитию рабдомиолиза. Контроль активности АСТ следует проводить в следующих случаях до начала терапии atorvastatinom:

- нарушение функции почек,
- гипотиреоз,
- наследственные мышечные нарушения у пациента в анамнезе или в семейном анамнезе,
- уже перенесенное токсическое влияние ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) или фибратов на мышечную ткань,
- заболевания печени в анамнезе и/или пациенты, употребляющие алкоголь в значительных количествах,
- у пациентов в возрасте старше 70 лет следует оценить необходимость контроля КФК, учитывая то, что у этих пациентов уже имеются факторы предрасполагающие к развитию рабдомиолиза,
- ситуации, в которых ожидается повышение концентрации atorvastatina в плазме крови, такие как взаимодействие с другими лекарственными средствами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

В таких ситуациях следует оценить соотношение риска/польза и осуществлять медицинское наблюдение за состоянием пациента. В случае значительного повышения активности КФК (более чем в 5 раз выше верхней границы нормы), не следует начинать терапию atorvastatinom.

При применении препарата Липримар® как и других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы описаны редкие случаи рабдомиолиза с острой почечной недостаточностью, обусловленной миоглобулинурией. Фактором риска развития рабдомиолиза может быть предшествующее нарушение функции почек. Таким пациентам следует обеспечить более тщательный контроль за состоянием скелетно-мышечной системы. При появлении симптомов возможной миопатии или наличии факторов риска развития почечной недостаточности на фоне рабдомиолиза (например, тяжелая острая инфекция, артериальная гипотензия, обширное хирургическое вмешательство, травмы, метаболические, эндокринные и водно-электролитные нарушения, неконтролируемые судороги) терапию препаратом Липримар® следует временно прекратить или полностью отменить.

**Внимание!** Пациентов необходимо предупредить о том, что им следует немедленно обратиться к врачу при появлении необъяснимых болей или мышечной слабости, особенно если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой.

##### **Профилактика инсульта посредством активного снижения концентрации холестерина (SPARCL)**

В ретроспективном анализе подтипов инсульта у пациентов без ишемической болезни сердца, недавно перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, на начальном этапе, получавших atorvastatin в дозе 80 мг, была отмечена более высокая частота случаев развития геморрагического инсульта, по сравнению с пациентами, получающими плацебо. Повышенный риск особенно был замечен у пациентов с геморрагическим инсультом или лакунарным инфарктом в анамнезе в начале исследования. У данной группы пациентов соотношение польза/риск при приеме atorvastatina в дозе 80 мг достаточно не определено, в связи с этим перед началом терапии следует тщательно оценить возможный риск развития геморрагического инсульта у таких пациентов.

После специального анализа клинического исследования с участием 4 731 пациентов без ИБС, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) в течение предыдущих 6 месяцев, которым был назначен atorvastatin 80 мг/сут, выявили более высокую частоту геморрагических инсультов в группе atorvastatina 80 мг по сравнению с группой плацебо (55 в группе atorvastatina против 33 в группе плацебо). Пациенты с геморрагическим инсультом на момент включения в исследование имели более высокий риск для повторного геморрагического инсульта (7 в группе atorvastatina против 2-х в группе плацебо). Однако, у пациентов, получавших atorvastatin 80 мг/сут было меньше серьезных инсультов любого типа (265 против 311) и меньше сердечно-сосудистых событий (123 против 204).

**Сахарный диабет**

Некоторые данные подтверждают, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), как класс, могут приводить к повышению концентрации глюкозы в плазме крови, а у отдельных пациентов с высоким риском развития сахарного диабета может развиваться состояние гипергликемии, требующее коррекции как при сахарном диабете. Тем не менее, этот риск не превышает пользу от терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статинами) с точки зрения сосудистых рисков, поэтому это не может являться причиной для отмены терапии. Пациенты, относящиеся к группе риска (концентрация глюкозы в крови натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>, повышенная концентрация триглицеридов в плазме крови, артериальная гипертензия), должны находиться под медицинским контролем, включая контроль биохимических параметров крови, в соответствии с местными рекомендациями.

##### **Интерстициальное заболевание легких**

На