

# Клиническая эффективность питавастатина

Д.М.Аронов, М.Г.Бубнова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины»  
Минздрава России. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

✉ mbubnova@gnicPM.ru

В обзорной статье рассматриваются антигиперлипидемические эффекты нового синтетического статина – питавастатина в сравнении с подобными эффектами других статинов. Обращается внимание на способность препарата значительно увеличивать концентрацию холестерина липопротеидов высокой плотности (на 19,3%). Рассматривается ряд важных, в том числе ранее неизвестных плеiotропных эффектов препарата.

**Ключевые слова:** питавастатин, статины, атеросклероз.

Для цитирования: Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Клиническая эффективность питавастатина. CardioSomatika. 2018; 9 (1): 17–25. DOI: 10.26442/2221-7185\_2018.1.17-25

## Clinical efficacy of pitavastatin

D.M.Aronov, M.G.Bubnova

National Medical Research Center of Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation.  
101000, Russian Federation, Moscow, Petroverigskii per., d. 10, str. 3

✉ mbubnova@gnicPM.ru

### Abstract

In the review article, anti-hyperlipidemic effects of a new synthetic statin, pitavastatin, are compared with similar effects of other statins. Attention is drawn to the ability of the drug to significantly increase the concentration of high-density lipoprotein cholesterol (by 19.3%). A number of important, including previously unknown, pleiotropic effects of the drug are considered.

**Key words:** pitavastatin, statins, atherosclerosis.

**For citation:** Aronov D.M., Bubnova M.G. Clinical efficacy of pitavastatin. *Cardiosomatics*. 2018; 8 (1): 17–25. DOI: 10.26442/2221-7185\_2018.1.17-25

Считается, что после открытия пенициллина наиболее важной фармакотерапевтической разработкой являются статины. Их создание и внедрение в практику – это выдающееся достижение фармакотерапии атеросклеротических заболеваний. Дальнейшее освоение статинов показало, что их гиполлипидемический и антиатеросклеротические эффекты являются только большей частью терапевтических свойств. Вскоре после начала применения статинов выяснились их многочисленные клинические эффекты не только при кардиологических заболеваниях, но и при патологических состояниях некардиоваскулярного происхождения. Оказалось, что у статинов имеется целый ряд важнейших свойств, направленных на другие органы и системы организма, – так называемые плеiotропные (дополнительные) свойства, воздействующие при целом ряде заболеваний и синдромов, не связанных с сердечно-сосудистой патологией.

Начало этой группе лекарств было положено открытием в 1976 г. грибковых метаболитов, ингибирующих 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим А-редуктазу. Исходным соединением, которое было открыто японским исследователем А.Эндо, явился компактин. Его аналог, созданный через 4 года американскими учеными M.Brown и J.Goldstein (1986 г.), был мевинолин. На базе мевинолина в 1987 г. было зарегистрировано первое лекарственное средство ловастатин.

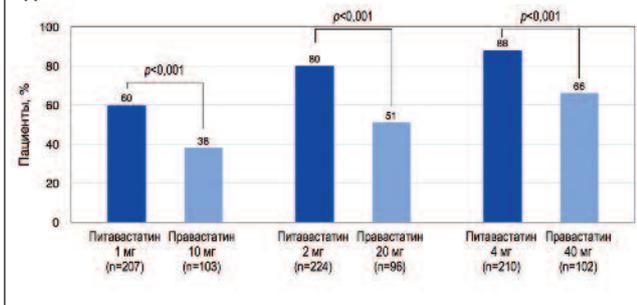
В настоящее время в России к шести уже хорошо знакомым нам статинам (ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин и розувастатин) присоединился японский препарат питавастатин (зарегистрированный в России в 2015 г. как препарат Ливазо, компания «Рекордати»). Следует добавить, что японцы – первые разработчики статинов. А.Эндо, открывший первым компактин, понимал, что

сделал очень важное открытие, которое может победить атеросклероз – основу распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Он обратился к руководству крупной японской фирмы с предложением создать на основе компактина противосклеротическое средство. Но руководство фирмы отказалось от его предложения, сославшись на то, что у японского народа достаточно низкий уровень холестерина (ХС) и атеросклероз у них не является значимой проблемой. Через много лет, поняв, что они упустили возможность стать первооткрывателями, японцы создали правастатин и в 2003 г. – питавастатин.

Фармакокинетические и фармакодинамические свойства питавастатина отличают его от большинства других статинов. Он является синтетическим липофильным препаратом, что позволяет ему проникать в разные ткани организма и взаимодействовать с ними. Питавастатин в неизменном виде быстро выводится из печени с желчью, но подвергается энтеропеченочной рециркуляции, что обуславливает длительность его действия. Через почки выводится не более 3% вещества. В клинических исследованиях доказана нейтральность питавастатина в отношении воздействия на функцию почек. У пациентов с нарушенной функцией почек именно питавастатин, наряду с аторвастатином и флувастатином, рассматривается в качестве препарата выбора [1, 2].

В отличие от большинства статинов в метаболизме питавастатина минимальное участие принимает CYP2C9 и совсем не участвует CYP3A4, в основном он подвергается лактонированию при помощи фермента уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы [2]. Это обеспечивает низкую частоту взаимодействия данного статина с другими лекарственными препаратами. Важной особенностью питавастатина, отличающей его от других статинов, является отсутствие

**Рис. 1. Частота достижения целевого уровня ХС ЛПНП под влиянием питавастатина и правастатина в сопоставимых дозах.**



взаимодействия с антиретровирусными препаратами и азоловыми антимикотиками. Это дает основание рассматривать его в качестве препарата выбора при лечении гиперлипидемии (ГЛП) у пациентов с иммунодефицитным состоянием. Нет также межлекарственного взаимодействия питавастатина с эзетимибом, интраконазолом, грейпфрутовым соком и дигоксином [3].

В клинических исследованиях III и IV фазы установлена эквивалентность питавастатина в снижении уровня ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) по отношению к симвастатину, правастатину, аторвастатину и розувастатину. При этом сопоставимый клинический эффект наблюдался при назначении питавастатина в более низких терапевтических дозах [4].

Для окончательной оценки эффективности любого статина учитываются следующие важные свойства:

- 1) степень положительного влияния на липиды и липопротеиды крови, что является главным в лечении атеросклеротического процесса;
- 2) наличие дополнительных (плейотропных) свойств, направленных на нелипидные факторы развития атеросклероза и атеротромбоза: сопутствующий ему воспалительный процесс, нарушение эндотелиальной функции, антитромботические и антиоксидантные свойства;
- 3) тип метаболизма активного действующего вещества, имеющий значение во взаимодействии препарата с другими лекарствами и экскреции его из организма;
- 4) безопасность препарата.

Сумма всех этих качеств статинов дает возможность влиять на течение болезни и сокращать так называемые конечные клинические точки: смерть кардиальную, смерть от общих причин, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, крупные сердечно-сосудистые осложнения (ССО), госпитализации, особенно при хронической сердечной недостаточности (ХСН). Все перечисленное составляет меру эффективности статинов.

Питавастатин широко используется практически во всех странах мира. С 2010 г. препарат стал применяться в США, а с 2011 г. – в Европе. За короткий срок своего существования он прошел интенсивное исследование по эффективности и безопасности. Особое значение ученые придавали детальной оценке сравнительному анализу его эффективности в сопоставлении со «старыми» статинами. Другая особенность состояла в том, что японские исследователи интенсивно изучают особенности реакции азиатских народов на лечение, в первую очередь, у японцев. Национальные и этнические различия при фармакотерапии с применением многих лекарственных средств существовали всегда.

## Влияние питавастатина на липидный спектр крови

К настоящему времени накоплен большой опыт по изучению благоприятного влияния питавастатина не только на уровни общего ХС и ХС ЛПНП, но и на другие липидные параметры – ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ) и некоторые аполипопротеины (Апо), коррекция которых вносит свой вклад в уменьшение остаточного сердечно-сосудистого риска, фиксируемого после снижения уровня ХС ЛПНП. Установлено, что питавастатин – достаточно эффективное и хорошее лекарство при лечении больных с первичной ГЛП и комбинированной дислипидемией (ДЛП) [5]. Этот препарат особенно необходим при лечении указанных больных с низким уровнем ХС ЛПВП и/или повышенным риском межлекарственных взаимодействий в случае назначения многокомпонентного лечения.

Питавастатин зарегистрирован в дозах 1, 2 и 4 мг. Снижение уровня ХС ЛПНП при его назначении в дозе 2 мг составляет 38,2% и в дозе 4 мг – 46,5%, ТГ – 17,4 и 21,2% соответственно, основного белка ЛПНП – АпоВ – 30,4 и 36,1% и повышение содержания ХС ЛПВП – на 9,0 и 8,3% [4, 5]. Следует отметить сравнимую динамику фармакокинетических и липидных параметров у японцев и европейцев, получавших питавастатин [6, 7].

Питавастатин прошел сравнение с разными статинами. Производилась количественная оценка его влияния на все липидные и липопротеидные показатели, а также на нелипидные факторы, участвующие в атероматозе и атеротромбозе. Уверенно можно констатировать, что питавастатин в сопоставимых дозах с другими статинами либо превосходил, либо был равноценен им.

Например, это касается снижения уровня общего ХС, ХС ЛПНП, ХС липопротеидов очень низкой плотности, ТГ и АпоВ в сопоставимых дозах 1, 2, 4 мг питавастатина и 10, 20, 40 мг правастатина. Число включенных в исследование больных равно 832. На рис. 1 видно, что в сопоставимых дозах уровень ХС ЛПНП снижается в большей степени на терапии питавастатином, чем при применении правастатина [8]. Значительное снижение уровня ХС ЛПНП произошло за непродолжительный срок наблюдения (всего 12 нед). Питавастатин также сильнее уменьшает уровень ТГ ( $p < 0,001$ ) и достоверно увеличивает концентрацию ХС ЛПВП ( $p < 0,05$ ). Отмечается, что во всех использованных дозах двух статинов переносимость их хорошая, в том числе у лиц старше 65 лет.

У больных с ГЛП и ДЛП в 12-недельном исследовании показано, что 2 мг питавастатина ( $n=307$ ) превосходят 20 мг симвастатина ( $n=107$ ) в снижении уровня общего ХС и ХС ЛПНП ( $p < 0,05$ ), а 4 мг питавастатина ( $n=319$ ) и 40 мг симвастатина ( $n=110$ ) имеют схожий гипохолестеринемический эффект [5]. Лечение питавастатином в дозе 4 мг приводило к сопоставимому с аторвастатином 20 мг снижению уровней общего ХС, ХС ЛПНП и ТГ, но с большим процентом повышения концентрации ХС ЛПВП на питавастатине [9].

## Эффективность и безопасность питавастатина

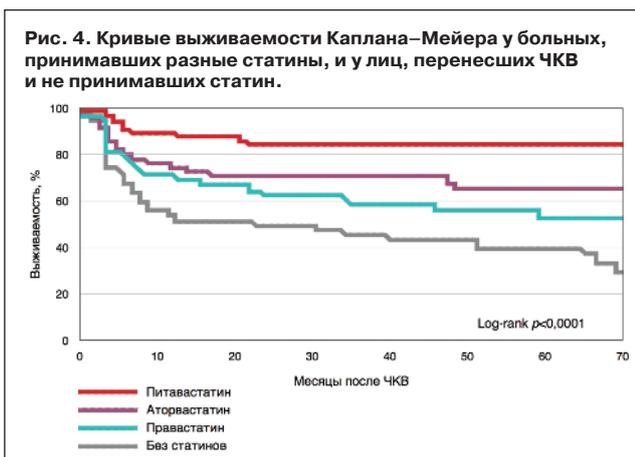
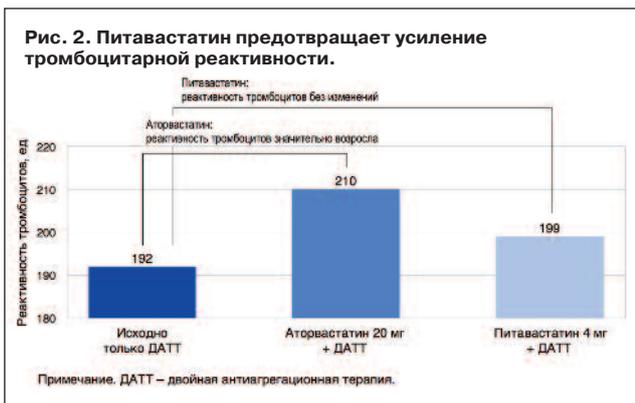
При оценке нового фармпрепарата особую ценность представляют работы по изучению клинической эффективности в крупных продолжительных исследованиях. Такие крупные исследования позво-

ляют более точно определить клиническую эффективность, безопасность и переносимость изучаемого препарата. В исследовании LIVES-study (Livazo Effectiveness and Safety Study) в течение 1 года наблюдали за 20 279 больными с ДПП, а после этого срока установили наблюдение за 6605 больными из этой когорты до 5 лет [7, 10]. Ставилась цель изучить эффективность и безопасность питавастатина по признакам кардиальной и цереброваскулярной патологии. Наблюдалось комплексное улучшение липидного спектра крови через 12 и 104 нед: снижение уровня ХС ЛПНП на 29 и 31,3% соответственно, ТГ – на 6,1 и 6,1% (при ТГ>1,7 ммоль/л на 22,7 и 24,2%) и повышение концентрации ХС ЛПВП на 3,8 и 5,9%, но особенно у лиц с исходно низким (<1,0 ммоль/л) уровнем (на 19,3 и 24,6%). Такой высокий процент роста ХС ЛПВП редко встречается в клинической практике. ХС ЛПВП и взаимодействующий с ним АпоА1 имеют конкурентные отношения с ХС ЛПНП и АпоВ. Нарушение соотношения уровней этих липидных субстанций формирует атеросклероз и его многие клинические осложнения. У значительного числа больных за 2 года был достигнут целевой уровень ХС ЛПНП: у 88,2% лиц с низким сердечно-сосудистым риском (n=796), у 82,7% лиц среднего риска (n=7729) и в меньшем проценте случаев у лиц высокого (n=4713) и очень высокого (n=1107) – у 66,5 и 50,3% пациентов соответственно.

Большой контингент больных (более 20 тыс.) в исследовании LIVES позволяет более точно определить безопасность и переносимость питавастатина. Нежелательные явления (НЯ) или случаи непереносимости препарата в сравнении с осложнениями от других статинов оказались самыми низкими как при учете более коротких сроков наблюдения (до 1 года), так и при продолжительных (до 5 лет). Многовариантный анализ (6582 больных) с учетом возраста (старше 65 лет), пола, наличия артериальной гипертензии, сахарного диабета (СД), перенесенных коронарных инцидентов, уровней ХС ЛПНП и ХС ЛПВП показал, что комплекс указанных факторов является хорошим предиктором патологии сердечно-сосудистой и цереброваскулярной систем. Но самое главное заключается в том, что питавастатин обладает весьма ценными клиническими эффектами – возможностью комплексного подхода к лечению сочетанных нарушений липидного спектра крови как за счет снижения атерогенных липидов, так и за счет достаточно сильного воздействия на низкий уровень ХС ЛПВП – показатель повышался на 24,6% [7]!

В исследовании LIVES показано, что питавастатин не способствует развитию гипергликемии и СД, напротив, он умеренно снижает уровень гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) на 0,28% ( $p<0,001$ ) у больных СД, получавших гипогликемические препараты (n=922) [11]. Также установлено, что у больных с хроническими заболеваниями почек терапия питавастатином увеличивает скорость клубочковой фильтрации (на 10,5%,  $p<0,001$ ) [12].

Хорошие эффективность и безопасность питавастатина в лечении больных СД типа 2 были продемонстрированы в ряде клинических исследований. Есть все основания рекомендовать применение питавастатина больным СД типа 2 с нарушениями липидного обмена. В рандомизированном исследовании T.Motomura и соавт. (n=65) при приеме в течение 6 мес 2 мг/сут питавастатина было установлено достаточно хорошее воздействие на нарушенный липидный обмен у больных СД типа 2, а также благо-



приятное влияние на уровень С-реактивного белка (СРБ), исследованного высокочувствительным методом [13]. Результаты 6-летнего проспективного крупного ( $n=1120$ ) рандомизированного исследования J-PREDICT (Japan Prevention Trial of Diabetes by Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance) свидетельствуют, что прием питавастатина (1–2 мг/сут) пациентами с нарушенной толерантностью к глюкозе сопряжен с достоверным снижением относительного риска (ОР) развития СД (0,82; 95% доверительный интервал – ДИ 0,68–0,99,  $p=0,041$ ) против изменения образа жизни [14].

Доказательства низкого диабетогенного эффекта высокой дозы питавастатина (4 мг/сут) у больных с метаболическим синдромом и ДЛП были подтверждены в исследованиях CAPTAIN (Chronic and Acute effects of PITavastatin on monocyte phenotype, endothelial dysfunction and HDL atheroprotective function in patients with metabolic syndrome) и PREVAIL-US (Pitavastatin compared with pravastatin in Lowering LDL-C in the USA) [15]. В исследовании С.Huang и соавт. показано, что 6-месячное лечение больных СД типа 2 питавастатином снижает уровень  $HbA_{1c}$  в том числе у

пациентов, у которых предшествующий прием аторвастатина провоцировал ухудшение гликемического профиля [16].

Y.Wang и соавт. изучали влияние интенсивной терапии питавастатином (в дозе 4 мг) на углеводный обмен больных с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST и успешным чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) в сравнении с терапией аторвастатином (в дозе 20 мг/сут [19]. Через 6 мес при сопоставимом снижении уровней общего ХС, ХС ЛПНП, ТГ, АпоВ достоверное ( $p<0,05$ ) снижение показателей углеводного обмена (уровня глюкозы, показателя инсулинорезистентности – НОМА-IR и  $HbA_{1c}$ ) произошло только на фоне питавастатина, но не в группе аторвастатина. Современные данные исследований указывают на наименьшую вероятность питавастатина инициировать развитие диабета. Механизмы, снижающие риск диабетогенеза на терапии питавастатином, активно обсуждаются. Недавние исследования указывают на потенциальную роль в этом процессе ЛПВП, обеспечивающих выведение ХС из клеток поджелудочной железы, что может улучшать секрецию инсулина [19].

Имеются сообщения о том, что низкий уровень АпоА1 (наряду с повышенным индексом массы тела и гликемией натощак) является независимым предиктором развития новых случаев СД типа 2 (по данным 4-летнего исследования). Снижение АпоА1 на одно стандартное отклонение (SD, на 0,25 ммоль/л) увеличивает риск развития СД типа 2 на 97% ( $p<0,002$ ) среди городских жителей Китая [18]. Известно, что АпоА1 влияет на метаболизм глюкозы через многие механизмы, включая повышение секреции инсулина, увеличение инсулинонезависимого поглощения глюкозы в мышцах и жировой ткани, улучшение чувствительности к инсулину периферических тканей, предотвращение дисфункции адипоцитов и восстановление экспрессии адипонектина.

Клиническую полезность при ОКС и ЧКВ может иметь наблюдаемое в исследовании Y.Wang и соавт. достоверное ( $p<0,05$ ) снижение агрегации тромбоцитов в большей степени на питавастатине, чем на аторвастатине [19]. В краткосрочном исследовании PORTO при ОКС на фоне стандартной антитромбоцитарной терапии (клопидогрел 75 мг + ацетилсалициловая кислота 100 мг) перекрестным способом с интервалом в 1 нед больным назначали аторвастатин или питавастатин на 30 дней с целью изучения реактивности тромбоцитов [20].

Оказалось, что реактивность тромбоцитов после курса приема 20 мг аторвастатина была достоверно выше, чем после приема 4 мг питавастатина (рис. 2). Особенно это было заметно у пациентов с исходно высокой активностью тромбоцитов: на аторвастатине она достоверно росла (с 232 до 258 ед,  $p<0,004$ ), а на питавастатине стабилизировалась и не менялась. По результатам этого исследования авторы делают вывод, что при высокой степени реактивности тромбоцитов возможен вариант переключения больного на прием питавастатина.

T.Maruyma и соавт. представили эффективность правастатина, аторвастатина, питавастатина в сравнении с отсутствием приема статинов у больных, прошедших ЧКВ (рис. 3) [21]. Видно, что в сравнении с отсутствием приема статинов частота серьезных сердечно-сосудистых событий (ССС) у лиц, принимавших статины, достоверно ниже, а выживаемость достоверно выше (рис. 4). Наименьшее число ССС отмечено у больных, принимавших питавастатин.

Частота НЯ в исследовании REAL-CAD			
Случаи, n (%)	Питавастатин 1 мг (n=6428)	Питавастатин 4 мг (n=6390)	p
Рабдомиолиз	1 (0,0)	2 (0,0)	0,62
Мышечные жалобы	45 (0,7)	121 (1,9)	<0,001
Новый случай СД	279 (4,3)	285 (4,5)	0,76
Рост печеночных ферментов ≥3 раз	174 (2,7)	187 (2,9)	0,46
Рост креатинфосфокиназы ≥5 раз	40 (0,6)	42 (0,7)	0,83
Прекращение лечения	503 (8,1)	610 (9,8)	<0,001

N.Nagiwara и соавт. исследовали проблему снижения атерогенных липопротеидов крови с помощью монотерапии питавастатином (в дозе 1–4 мг) в сравнении с комбинированием его с эзетимибом в дозе 10 мг (исследование HJ-PROPER) [22]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании участвовали 1734 больных с ОКС и ДЛП из 19 японских больниц. Медиана наблюдения составила 3,86 года. Больные на комбинированной терапии достигли снижения ХС ЛПНП до 1,68 ммоль/л (на -51,7% при средней дозе питавастатина  $2,36 \pm 0,90$  мг/сут и эзетимиба  $10,0 \pm 0,61$  мг/сут) и на монотерапии до 2,19 ммоль/л (на -37,6% при средней дозе питавастатина  $2,02 \pm 0,91$  мг/сут). Разница между достигнутыми уровнями ХС ЛПНП составила 0,5 ммоль/л ( $p < 0,001$ ). Изучение конечных клинических точек показало, что питавастатин в сочетании с эзетимибом против монотерапии снизил ОР госпитализации из-за ХСН на 53% (95% ДИ 0,27–0,81,  $p = 0,006$ ), а также развитие первичной комбинированной точки (любой смерти, основных ССС или нефатального инсульта) на 29% (95% ДИ 0,56–0,91,  $p = 0,010$ ), но только у больных с повышенной абсорбцией ХС в кишечнике (с исходно высоким уровнем ситостерола 2,2 мг/мл и более).

В проспективном многоцентровом рандомизированном исследовании REAL-CAD (Randomized Evaluation of Aggressive or moderate Lipid lowering therapy with pitavastatin in Coronary Artery Disease) изучалась эффективность разных доз питавастатина в снижении риска ССО при стабильном течении ишемической болезни сердца (ИБС) [23]. Когорта состояла из 14 774 больных в 733 медицинских центрах Японии, а после рандомизации в ней остались 13 074 пациента. Одна группа принимала 1 мг питавастатина ( $n = 6214$ ), другая – 4 мг питавастатина ( $n = 6199$ ). Средняя продолжительность наблюдения в обеих группах была одинаковой – по 3,9 года.

Средний возраст включенных в исследование больных в обеих группах составил 68 лет, они имели почти идеальную массу тела –  $24,6$  кг/м<sup>2</sup> (в каждой группе), курящих было всего лишь по 16% в каждой группе. Это перечисление явно положительных характеристик. А теперь нежелательные характеристики: у 75–76% больных была артериальная гипертензия, у 40% – СД, 72% имели в анамнезе ОКС. 91% больных прошел реваскуляризацию миокарда до включения в исследование. Ацетилсалициловую кислоту принимали 93–92% больных, статины до госпитализации – 91% больных в каждой группе. Основные показатели липидов крови во всех случаях значительно изменились на 4 мг питавастатина: ХС ЛПНП снизился с  $87,7$  до  $76,6$  мг/дл ( $p < 0,0001$ ), ТГ – со  $127$  до  $114,5$  мг/дл ( $p < 0,0001$ ). Важные различия выявлены со стороны ХС ЛПВП. Их уровень возрос в обеих группах, но более значительно – в группе с интенсивной терапией. Содержание высокочувствительного СРБ достоверно и значительно снизилось у

Рис. 5. Кумулятивная заболеваемость (первичная конечная точка) на терапии разными дозами питавастатина у больных со стабильной ИБС в исследовании REAL-CAD.

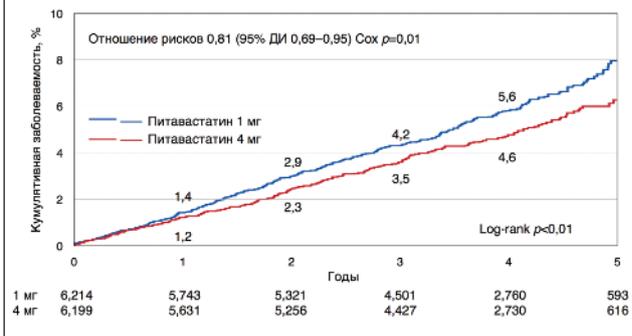
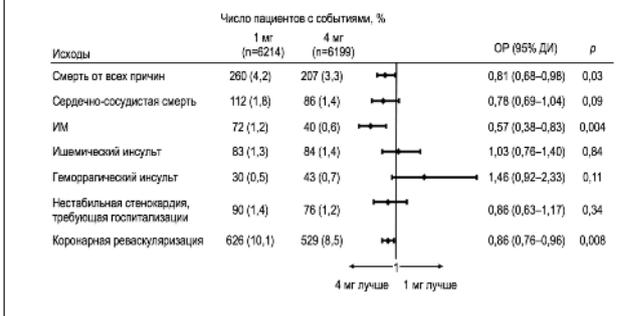


Рис. 6. Вторичные конечные клинические точки в исследовании REAL-CAD.



больных, получавших высокую дозу питавастатина (с 0,59 до 0,49 мг/дл,  $p < 0,0001$ ).

Особенно важны первичные и вторичные конечные точки исследования. На фоне интенсивной статинотерапии отмечалось снижение ОР развития комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ, нефатального ишемического инсульта или нестабильной стенокардии, требующей срочной госпитализации) на 19% (ОР 0,81, 95% ДИ 0,69–0,95,  $p = 0,01$ ). Количество ССС было меньше на питавастатине в дозе 4 мг (4,6%), чем при приеме 1 мг препарата (5,6%); рис. 5.

Вторичные конечные точки были значительно выше в группе больных с малоинтенсивной терапией (1 мг). Так, ОР развития основной вторичной конечной точки (первичная конечная точка + коронарная реваскуляризация) снижался под влиянием интенсивной терапии на 17% (ОР 0,83; 95% ДИ 0,73–0,93,  $p = 0,002$ ) с развитием событий у 7,9% пациентов на дозе 4 мг и у 9,7% пациентов на дозе 1 мг. Интенсивная статинотерапия сопровождалась снижением ОР развития ИМ на 43% (0,6% против 1,2% на малоинтенсивной терапии,  $p = 0,004$ ), всех коронарных реваскуляризий – на 16% (8,5% против 10,1%,  $p = 0,008$ ) и смерти от всех причин – на 19% (рис. 6).

Авторы исследования подчеркивают, что речь идет о японских больных. Действительно, у японцев имеется достаточно отличий от других народов. У них значительно ниже холестеринемия, значительно ниже общая смертность и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и самая высокая продолжительность жизни.

В большинстве случаев больные, находившиеся в лечении большей дозой препарата, оказывались в выигрыше по результатам клинического сравнения. Другое дело – ожидание возможных НЯ при большей дозировке препарата. Результаты изучения числа НЯ и побочных действий в исследовании REAL-CAD особенно важны, поскольку когорта больных (12 818) и срок наблюдения за ними (5 лет) дают возможность получить наиболее точные данные, особенно относительно редко встречающихся побочных явлений (см. таблицу).

Важным является практически отсутствие случаев развития рабдомиолиза (1 и 2 случая во всей когорте при 1 и 4 мг лекарства). Мышечные жалобы встречались редко (у 0,7% пациентов на дозе 1 мг/сут vs 1,9% пациентов на дозе 4 мг/сут), что не выходит за рамки подобных жалоб при использовании любых других статинов в максимальной дозе. Прерывание лечения произошло у 8,1% пациентов на интенсивной терапии и у 9,8% пациентов на малоинтенсивной терапии ( $p < 0,001$ ).

В последние 15 лет мы становились свидетелями возрастания числа НЯ при намерении некоторых компаний увеличить максимальную дозу своего препарата в расчете на больший лечебный эффект. Например, при увеличении дозы симвастатина с 40 до 80 мг, ивабрадина – с 15 до 20 мг и т.д. В обоих случаях компании были вынуждены отказаться от такой идеи. При применении питавастатина даже в максимальной дозе увеличения числа и видов НЯ не произошло, за исключением несколько большего числа миалгий у принимавших препарат в дозе 4 мг. К счастью, миалгии не сопровождалась ростом креатинфосфокиназы.

Мы указывали, что авторы исследования наблюдали за переносимостью и эффективностью питавастатина у лиц азиатского происхождения. Считалось, что им не показаны максимальные дозы лекарства. Тем не менее, по мнению авторов, когорта больных перенесла максимальную дозу данного препарата вполне удовлетворительно, что подтверждает высокую безопасность питавастатина. Они полагают, что больные азиатского происхождения при клинической необходимости спокойно могут лечиться питавастатином даже в максимально разрешенной дозе (4 мг/сут) в течение многих лет.

Интересными оказались результаты рандомизированного исследования PEARL (Pitavastatin Heart Failure Study), оценивающие эффекты питавастатина у японцев ( $n=288$ ) с ХСН и фракцией выброса левого желудочка равной или менее 45% против группы контроля ( $n=286$ ) [24]. ИБС была диагностирована у 28% пациентов в группе статина и у 26,7% больных в группе контроля, дилатационная кардиомиопатия – у 52,1 и 55,9% соответственно. Только у пациентов с фракцией выброса левого желудочка в пределах 30% и более и 45% и менее на терапии питавастатином наблюдалось достоверное снижение ОР развития первичной конечной точки – кардиальной смерти и госпитализации из-за ухудшения ХСН на 42,5% (95% ДИ 0,308–0,896,  $p=0,018$ ), госпитализации из-за ХСН на 40,8% (95% ДИ 0,282–0,915,

$p=0,024$ ) и смерти от всех причин на 38,5% (95% ДИ 0,238–0,989,  $p=0,046$ ).

Клиническая польза предоперационного назначения питавастатина в дозе 4 мг изучалась в исследовании EPOCH-CAS (Effect of Pitavastatin On preventing isChemic complications with Carotid artery stenting) у пациентов ( $n=61$ ) с уровнем ХС ЛПНП  $\geq 120$  мг/дл ( $\geq 3,1$  ммоль/л), подвергнутых каротидному стентированию (из-за стеноза сонной артерии 50% и более просвета при наличии симптомов или 80% и более при их отсутствии) через 4 нед от начала статинотерапии [25]. Пациенты в группе контроля с уровнем ХС ЛПНП  $< 120$  мг/дл ( $< 3,1$  ммоль/л) не получали статин. Новые ишемические повреждения после стентирования сонных артерий были идентифицированы у 8 (25,8%) пациентов из группы питавастатина против 16 (53,3%) пациентов из группы контроля ( $p=0,028$ ), а цереброваскулярные события – у 0 пациентов против 3 (10%) пациентов соответственно ( $p=0,071$ ). Многофакторный анализ показал, что лечение питавастатином является независимым фактором для снижения риска развития ишемических повреждений в послеоперационный период ( $\beta=0,74$ , 95% ДИ 0,070–1,48,  $p=0,042$ ).

### Морфофункциональные эффекты питавастатина

T.Nakamiga и соавт. продемонстрировали возможность стабилизации «нестабильной» каротидной бляшки под влиянием 4 мг питавастатина, принимаемого в пределах 1 мес [26]. K.Nattori и соавт. показали, что питавастатин в такой дозе инициирует благоприятные морфологические изменения в атероме, связанные с увеличением толщины фиброзной крышки у больных со стабильной ИБС [27].

В проспективном рандомизированном исследовании JAPAN-ACS (Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome) с участием 33 центров у 307 пациентов с ОКС, подвергнутых успешной ЧКВ, посредством внутрисосудистого ультразвукового исследования оценивалось (через 8–12 мес) влияние терапии 4 мг питавастатина и 20 мг аторвастатина на атероматоз [28]. Был выявлен сопоставимый эффект 2 препаратов в отношении степени регресса атеромы: средний процент изменения ее объема составлял  $16,9 \pm 13,9\%$  на питавастатине и  $18,1 \pm 14,2\%$  – на аторвастатине ( $p=0,05$ ).

В исследовании Extended JAPAN-ACS изучалась взаимосвязь между регрессом атеромы и клиническими исходами [29]. Многофакторный анализ позволил выяснить, что хорошим предиктором конечных клинических точек являются 2 показателя: исходный уровень ХС ЛПВП (он должен быть  $1,2$  ммоль/л и более) и объем (%) наружной эластической мембраны (степень его регресса должна составлять менее 6,56%) стенки коронарной артерии. Интенсивная терапия максимальной дозой питавастатина в течение 3 лет, приведшая к разной степени регрессирования атероматоза, сама по себе не служит ориентиром в возможности развития серьезных ССО. Прогностическую роль играет степень случившегося регресса бляшки. Причем исследователям удалось выяснить, что значимым показателем прогнозирования, ведущего к меньшему числу осложненного течения заболевания, является величина регресса бляшки не менее чем на 18% от исходного уровня.

Итак, клинические и экспериментальные данные показывают, что питавастатин задерживает прогрессирование атеросклероза за счет высокой гиполипид-

демической активности и существенного повышения уровня ХС ЛПВП, т.е. осуществляет антилипидемическую защиту. Этот эффект сопоставим по эффективности с действием аторвастатина и симвастатина, но превышает эффективность правастатина. Большое значение в достижении клинической полезности и регрессе атеромы играют плейотропные эффекты питавастатина.

### Плейотропные эффекты питавастатина

У питавастатина, как и у других статинов, выявлены многочисленные свойства, которые не имеют отношения к гиполипидемической активности препарата. Ввиду многообразия этих свойств целесообразно остановиться на наиболее важных из них:

- восстановление дисфункции артериального эндотелия;
- подавление воспалительного процесса в сосудистой стенке;
- подавление оксидативного стресса;
- предупреждение тромбообразования.

Установлено, что разные плейотропные эффекты питавастатина вносят свой вклад в сокращение летальности и заболеваемости вне зависимости от его основного действия – гиполипидемического [30]. Из большого ряда разных плейотропных эффектов питавастатина следует обратить внимание на результаты работы M.Katsumoto и соавт. [31]. Авторы с помощью разных новых и сложных методов исследования пришли к выводу, что питавастатин имеет возможность влиять на ангиогенез через два разных механизма в метаболизме мевалоната. В частности, питавастатин усиливает процесс миграции, пролиферации и живучести эндотелиальных клеток микрососудистого русла, но угнетает эту активность при большой концентрации препарата. 1 мкмоль/л питавастатина подавляет ангиогенез, а меньшая концентрация (0,3 мкмоль/л), напротив, его усиливает.

По данным K.Sakabe и соавт., восстановление эндотелиальной функции при сравнении питавастатина и аторвастатина в сопоставимых дозах происходило раньше и в большей степени при питавастатине [32]. Следует отметить, что улучшение эндотелийзависимой вазодилатации после терапии питавастатином наблюдается и у курящих пациентов [33].

В исследовании H.Ohbayashi и соавт. 25 больных с выраженной гиперхолестеринемией получали в течение 6 мес питавастатин в дозе 2 мг/сут [34]. Было установлено, что он нормализовал уровень пентраксина-3 (нового маркера воспалительного процесса при атерогенезе). За счет противовоспалительного эффекта питавастатин снижает активность воспалительного процесса и тем самым уменьшает жесткость аортальной стенки. Сравнение уровня СРБ с показателями пентраксина-3 выявило более значительную чувствительность к воспалению со стороны пентраксина-3.

Этот клинический опыт хорошо согласуется с экспериментальной работой K.Umeji и соавт. [35]. Авторы воспроизвели у белых кроликов атеросклероз путем кормления их однопроцентным ХС. Другая группа кроликов получала антиоксидант пробуккол, третья – была на обычном питании. Эксперимент длился 14 нед. Основным методом оценки развития атеросклероза заключался в изучении толщины интимы–медии стенки аорты с помощью ультразвукового исследования с высокой разрешающей способностью; уровня супероксиддисмутазы (СОД) плазмы и СРБ. По окончании срока наблюдения за животными

их условно выделили в группы с низким, средним и высоким уровнями СОД плазмы. Были выделены кролики, у которых уровень СОД плазмы снизился в наибольшей степени. Эти животные как раз находились в группе, принимавшей питавастатин или пробуккол. Поскольку в группе кроликов, принимавших антиоксидант, пробуккол, СРБ и СОД плазмы снизились в достаточной степени, как и в группе питавастатина, авторы пришли к выводу, что питавастатин произвел снижение уровня СОД плазмы за счет своего плейотропного действия, что привело к предотвращению утолщения стенки аорты. Жесткость стенки аорты кроликов зависит от толщины стенки аорты, авторы полагают, что питавастатин, как и пробуккол, имеет свойство предохранять стенку аорты кроликов от большей жесткости за счет плейотропного противовоспалительного эффекта.

В эксперименте с крысами с ожирением и тощими крысами породы Zucker японские исследователи K.Shinozaki и соавт. установили, что сокращение клеточек изолированной аорты крыс с ожирением под воздействием ангиотензина II происходит сильнее, чем у крыс той же породы, но тощих [36]. Пероральное введение питавастатина в течение 8 нед у жирных крыс нормализовало эндотелиальную дисфункцию, способствовало увеличению выработки оксида азота (NO) в 2 раза, нормализовало эндотелиальную функцию и на 60% снизило выработку эндотелием  $O_2^-$  (активной формы кислорода, ведущей к оксидативному стрессу). Экспериментальными исследованиями J.Wang и соавт. установлено, что малые дозы питавастатина активируют в эндотелиальных клетках оксида нитрата синтазу и увеличивают продукцию NO со всеми ее положительными последствиями [37]. Причем усиление процесса происходит через фосфорилирование Ser 1177. Этот процесс может быть подавлен либо мевалоновой кислотой, либо геранилгеранилфосфатом.

Вырисовывается весьма интересная перспектива применения питавастатина в предупреждении и лечении аневризмы мозговых артерий. Экспериментальные исследования показывают, что эндотелиальные клетки стенки мозговых артерий чувствительны к воздействию на них питавастатина. Определено, что при моделировании аневризмы мозговой артерии у крыс питавастатин предупредил ее прогрессирование, ингибируя нуклеарный фактор – NF-κB [38]. Питавастатин, кроме этого, ингибирует активность хемотаксического протеина-1, адгезивной молекулы-1 сосудистой клетки, интерлейкина-1β и металлопротеиназы-9. Кстати, металлопротеиназа-9 играет сильную отрицательную роль, она разрушает покрывку стабильной атеромы и запускает процесс тромбообразования. Питавастатин – наиболее вероятный лидер в лечении намечающейся начальной фазы в развитии аневризмы мозговой артерии.

Среди других плейотропных эффектов питавастатина можно выделить следующие: его способность подавлять поглощение окисленных ЛПНП макрофагов за счет повышения экспрессии сквенджер-рецепторов типа В, повышать концентрацию адипонектина, снижать гиперагрегационную активность тромбоцитов, повышать экспрессию тромбомодулина на эндотелии сосудов, редуцировать экспрессию тканевого фактора коагуляции и ингибитора тканевого активатора плазминогена 1-го типа, увеличивать экспрессию тканевого активатора плазминогена и тем самым обеспечивать атеротромбогенный и антитромботический эффекты [39, 40].

Таким образом, питавастатин имеет хороший гиполипидемический эффект за счет сильного влияния на весь липидный профиль крови (общий ХС, ХС ЛПНП, ТГ, АпоВ) и уникального влияния на возрастные антиатерогенного ХС ЛПВП (на 23%!)). Этот сильный антидислипидемический эффект в сочетании с отличным спектром положительных плеiotропных свойств значительно усиливают антиатерогенное действие препарата и обеспечивают дополнительную возможность предупреждать и лечить атеросклероз и улучшать морфофункциональное состояние жизненно важных артерий. Все изложенное позволяет (согласно заключению международных и российских экспертов) рекомендовать препарат для лечения пациентов любой категории сердечно-сосудистого риска, включая очень высокий риск и случаи осложнений при применении высоких доз или непереносимости традиционно используемых статинов.

## Литература/References

1. Kajinami K, Takekosbi N, Saito Y. Pitavastatin: efficacy and safety profiles of a novel synthetic HMG-CoA reductase inhibitor. *Cardiovasc Drug Rev* 2003; 21: 199–215.
2. Catapano AL. Pitavastatin: a different pharmacological profile. *Clin Lipidol* 2012; 7 (3): 3–9.
3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ливазо, РУ ЛП-002855–090215. / *Instruktsiia po meditsinskoiu primeneniiu lekarstvennogo preparata Livazo, RU LP-002855–090215. [in Russian]*
4. Катапано А, Кухарчук ВВ, Сергиенко ИВ и др. Питавастатин – современный статин для коррекции дислипидемии и риска сердечно-сосудистых осложнений. Резолюция экспертного совета. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017; 2: 104–6. / *Katapano A, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Pitavastatin – sovremennyyi statin dlia korrektsii dislipidemii i riska serdечно-sosudistykh oslozhenii. Rezoliutsiia ekspertnogo soveta. Ateroskleroz i dislipidemii*. 2017; 2: 104–6. [in Russian]
5. Ose L, Budinski D, Hounslow N, Arneson V. Comparison of pitavastatin with simvastatin in primary hypercholesterolaemia or combined dyslipidaemia. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 2755–64.
6. Warrington S, Nagakawa S, Hounslow N. Comparison of the pharmacokinetics of pitavastatin by formulation and ethnic group: an open-label, single-dose, two-way crossover pharmacokinetic study in healthy Caucasian and Japanese men. *Clin Drug Investig* 2011; 31: 735–43.
7. Kastelein JJ, Braamskamp M. Pitavastatin: an overview of the LIVES study. *Clin Lipidol* 2012; 7 (3 Suppl. 1): 25–31.
8. Stender S, Budinski D, Gosho M, Hounslow N. Pitavastatin shows greater lipid-lowering efficacy over 12 weeks than pravastatin in elderly patients with primary hypercholesterolaemia or combined (mixed) dyslipidaemia. *Eur J Prev Cardiol* 2013; 20 (1): 40–53.
9. Budinski D, Arneson V, Hounslow N, Gratsiansky N. Pitavastatin compared with atorvastatin in primary hypercholesterolemia or combined dyslipidemia. *Clin Lipidol* 2009; 4 (3): 291–302.
10. Teramoto T. Pitavastatin: clinical effects from the LIVES Study. *Atheroscler Suppl* 2011; 12: 285–8.
11. Teramoto T, Shimano H, Yokote K, Urashima M. New evidence on pitavastatin: efficacy and safety in clinical studies. *Exp Opin Pharmacother* 2010; 11: 817–28.
12. Kimura K, Shimano H, Yokote K et al. Effects of pitavastatin (LIVALO tablet) on the estimated glomerular filtration rate (eGFR) in hypercholesterolemic patients with chronic kidney disease. *Sub-analysis of the LIVALO Effectiveness and Safety (LIVES) Study*. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17: 601–9.
13. Motomura T, Okamoto M, Kitamura T et al. Effects of pitavastatin on serum lipids and high sensitivity C-reactive protein in type 2 diabetic patients. *J Atheroscler Thromb* 2009; 16 (5): 546–52.
14. J-PREDICT Study Group: Japan Prevention Trial of Diabetes by Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance (J-PREDICT). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00301392>.
15. Chapman MJ, Orsoni A, Robillard P et al. Effect of high-dose pitavastatin on glucose homeostasis in patients at elevated risk of new-onset diabetes: insights from the CAPTAIN and PREVAIL-US studies. *Curr Med Res Opin* 2014; 1–10.
16. Huang C, Huang Y, Hsu B. Pitavastatin improves glycated hemoglobin in patients with poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Investig* 2016; 7: 769–76.
17. Drew BG, Rye KA, Duffy SJ et al. The emerging role of HDL in glucose metabolism. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8: 237–45.
18. Wu X, Yu Z, Su W et al. Low levels of ApoA1 improve risk prediction of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Lipidol* 2017. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
19. Wang Y, Fu X, Gu X et al. Effects of intensive pitavastatin therapy on glucose control in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Am J Cardiovasc Dis* 2017; 7 (4): 89–96.
20. Pelliccia F et al. Pharmacodynamic comparison of pitavastatin versus atorvastatin on platelet reactivity in patients with coronary artery disease treated with dual antiplatelet therapy. *Circ J* 2014; 78 (3): 679–84.
21. Maruyama T, Takada M, Nishibori Y et al. Comparison of preventive effect on cardiovascular events with different statins. The CIRCLE study. *Circ J* 2011; 75 (8): 1951–9.
22. Hagiwara N, Kawala-Wayanabe E, Koyanagi R et al. Low-density lipoprotein cholesterol targeting with pitavastatin + ezetimibe for patients with acute coronary syndrome and dyslipidemia: the HJ-PROPER study, a prospective, open-label, randomized trial. *Eur Heart J* 2017; 38 (29): 2264–76.
23. Randomized Evaluation of Aggressive or Moderate Lipid Lowering Therapy With Pitavastatin in Coronary Artery Disease (REAL-CAD). *ClinicalTrials.gov*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01042730>.
24. Takano H, Mizuma H, Kuwabara Y et al on behalf of the PEARL Study Investigators Effects of Pitavastatin in Japanese Patients With Chronic Heart Failure. The Pitavastatin Heart Failure Study (PEARL Study). *Circ J* 2013; 77: 917–25.
25. Takayama K, Taki W, Toma N et al. Effect of Pitavastatin on Preventing Ischemic Complications with Carotid Artery Stenting: A Multicenter Prospective Study – EPOCH-CAS Study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014; 37: 1436–43.
26. Nakamura T, Obata JE, Kitta Y et al. Rapid stabilization of vulnerable carotid plaque within 1 month of pitavastatin treatment in patients with acute coronary syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008; 51: 365–71.
27. Hattori K, Ozaki Y, Ismail TF et al. Impact of statin therapy on plaque characteristics as assessed by Serial OCT, grayscale and integrated backscatter-IVUS. *JACC Imag* 2012; 5: 169–77.
28. Hiro T, Kimura T, Morimoto T et al for the JAPAN-ACS Investigators. Effect of Intensive Statin Therapy on Regression of Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Coronary Syndrome A Multicenter Randomized Trial Evaluated by Volumetric Intravascular Ultrasound Using Pitavastatin Versus Atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome] Study). *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 293–302.
29. Miyauchi K, Daida H, Morimoto D et al and Japan-ACS Investigators. Reverse vessel remodeling but not coronary plaque regression could predict future cardiovascular events in ACS patients with intensive statin therapy – the extended JAPAN-ACS study. *Circ J* 2012; 76 (4): 825–32.
30. Davignon J. Pleiotropic effects of pitavastatin. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 73 (4): 518–35.
31. Katsumoto M, Shingu T et al. Biphasic effect of HMG-CoA reductase inhibitor, pitavastatin, on vascular endothelial cells and angiogenesis. *Circ J* 2005; 69 (12): 1547–55.
32. Sakabe K, Fukuda N, Fukuda Y et al. Comparisons of short- and intermediate-term effects of pitavastatin versus atorvastatin on

- lipid profiles, fibrinolytic parameter, and endothelial function. *Int J Cardiol* 2008; 125 (1): 136–8.
33. Yoshida O, Kondo T, Kureishi-Bando Y et al. Pitavastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor ameliorates endothelial function in chronic smokers. *Circ J* 2010; 74 (1): 195–202.
  34. Obbayashi H, Miyazawa C, Miyamoto K. Pitavastatin improves plasma pentraxin 3 and arterial stiffness in atherosclerotic patients with hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2009; 16 (4): 490–500.
  35. Umeji K, Umemoto S, Itoh S et al. Comparative effects of pitavastatin and probucol on oxidative stress, Cu/Zn superoxide dismutase, PPAR-gamma, and aortic stiffness in hypercholesterolemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291 (5): H2522–32.
  36. Shimozaki K, Nishio Y, Ayajiki K et al. Pitavastatin restores vascular dysfunction in insulin-resistant state by inhibiting NAD (P) H oxidase activity and uncoupled endothelial nitric oxide synthase-dependent superoxide production. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 49 (3): 122–30.
  37. Wang J, Tokoro T, Matsui K et al. Pitavastatin at low dose activates endothelial nitric oxide synthase through PI3K-AKT pathway in endothelial cells. *Life Sci* 2005; 76 (19): 2257–68.
  38. Aoki T, Kataoka H, Ishibashi R et al. Pitavastatin suppresses formation and progression of cerebral aneurysms through inhibition of the nuclear factor kappaB pathway. *Neurosurgery* 2009; 64 (2): 357–65.
  39. Masamura K, Oida K, Kanebara H et al. Pitavastatin-induced thrombomodulin expression by endothelial cells acts via inhibition of small G proteins of the Rho family. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 512–7.
  40. Markle RA, Han J, Summers BD et al. Pitavastatin alters the expression of thrombotic and fibrinolytic proteins in human vascular cells. *J Cell Biochem* 2003; 90: 23–32.

#### Сведения об авторах

**Аронов Давид Меерович** – д-р мед. наук, проф., заслуженный деятель науки РФ, рук. лаб. ФГБУ «НМИЦ профилактической медицины»

**Бубнова Марина Геннадьевна** – д-р мед. наук, проф., рук. отд. ФГБУ «НМИЦ профилактической медицины». E-mail: mbubnova@gnicPM.ru

\* —————