

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS676903>

Место оригинального питавастатина в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Заключение междисциплинарного Совета экспертов Российского кардиологического общества, Национального общества по изучению атеросклероза, Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики, Российской ассоциации эндокринологов

М.Г. Бубнова¹, А.С. Галявич², М.В. Ежов³, Д.М. Аронов¹, Н.Н. Виноградова⁴, Г.Р. Галстян⁵,
В.С. Гуревич⁶⁻⁸, Ю.А. Карпов³, Н.А. Козиолова⁹, Е.Д. Космачева^{10, 11}, Г.В. Матюшин¹², И.В. Сергиенко³,
А.Е. Филиппов⁶, Ю.Ш. Халимов¹³

¹ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия;

² Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия;

³ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова, Москва, Россия;

⁴ Клиническая больница № 1 (Волынская), Москва, Россия;

⁵ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия;

⁶ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;

⁷ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

⁸ Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова, Санкт-Петербург, Россия;

⁹ Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера, Пермь, Россия;

¹⁰ Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского, Краснодар, Россия;

¹¹ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия;

¹² Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия;

¹³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

В представленном экспертном документе обсуждается высокая распространённость гиперхолестеринемии (ГХС) в России. Указывается на недостаточное применение липидснижающей терапии как в первичной, так и во вторичной профилактике. Серьёзной проблемой в реальной клинической практике остаются недостижение целевого уровня холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности и невысокая приверженность (особенно долгосрочная) пациентов принимаемым гиполипидемическим препаратам. Статины представляют собой класс широко назначаемых гиполипидемических средств, которые являются препаратами первого выбора в лечении ГХС и комбинированной гиперлипидемии с доказанной эффективностью в профилактике атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. В данном экспертном документе на примере оригинального питавастатина убедительно показаны не только возможности препарата в снижении атерогенных липидов и липопротеидов плазмы крови, но и клиническая эффективность в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений. При этом подчёркиваются уникальное влияние питавастатина на повышение низкого уровня ХС липопротеидов высокой плотности, доказанная антиатеросклеротическая активность и широкий спектр положительных плеiotропных эффектов, которые усиливают его антиатерогенное воздействие. Присущий питавастатину низкий риск лекарственных взаимодействий подчёркивает высокую безопасность при длительном приёме и хорошую переносимость. Все вышесказанное даёт основания рассматривать оригинальный питавастатин как препарат выбора для широкого круга пациентов.

Настоящая статья ранее опубликована как: Бубнова М.Г., Галявич А.С., Ежов М.В., Аронов Д.М., Виноградова Н.Н., Галстян Г.Р., Гуревич В.С., Карпов Ю.А., Козиолова Н.А., Космачева Е.Д., Матюшин Г.В., Сергиенко И.В., Филиппов А.Е., Халимов Ю.Ш. Заключение междисциплинарного Совета экспертов: место оригинального питавастатина в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний // Российский кардиологический журнал. 2024. Т. 29, № 11. С. 6148. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6148 EDN: PSJPF

Публикация статьи осуществлена с согласия авторского коллектива, редакционной коллегии журнала «Российский кардиологический журнал» и не противоречит лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License.

Ключевые слова: атеросклероз; сердечно-сосудистые заболевания; профилактика; гиполипидемическая терапия; статины; питавастатин.

Как цитировать:

Бубнова М.Г., Галявич А.С., Ежов М.В., Аронов Д.М., Виноградова Н.Н., Галстян Г.Р., Гуревич В.С., Карпов Ю.А., Козиолова Н.А., Космачева Е.Д., Матюшин Г.В., Сергиенко И.В., Филиппов А.Е., Халимов Ю.Ш. Место оригинального питавастатина в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Заключение междисциплинарного Совета экспертов Российского кардиологического общества, Национального общества по изучению атеросклероза, Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики, Российской ассоциации эндокринологов // CardioСоматика. 2025. Т. 16, № 1. С. 5–20. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS676903>

Рукопись получена: 06.03.2025

Рукопись одобрена: 06.03.2025

Опубликована online: 06.03.2025



DOI: <https://doi.org/10.17816/CS676903>

The place of original pitavastatin in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. Interdisciplinary Expert Consensus of the Russian Society of Cardiology, the National Atherosclerosis Society, the Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention, and the Russian Association of Endocrinologists

Marina G. Bubnova¹, Albert S. Galyavich², Marat V. Ezhov³, David M. Aronov¹, Natalia N. Vinogradova⁴, Gagik R. Galstyan⁵, Viktor S. Gurevich⁶⁻⁸, Yuri A. Karpov³, Natalia A. Koziolova⁹, Elena D. Kosmacheva^{10, 11}, Gennady V. Matyushin¹², Igor V. Sergienko³, Alexander E. Filippov⁶, Yuri Sh. Khalimov¹³

¹ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia;

² Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

³ National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazova, Moscow, Russia;

⁴ Clinical Hospital No. 1 (Volynskaya), Moscow, Russia;

⁵ National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia;

⁶ St. Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

⁷ Mechnikov Northwestern State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁸ North-Western District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov, St. Petersburg, Russia;

⁹ Perm State Medical University named after E.A. Wagner, Perm, Russia;

¹⁰ Scientific Research Institute — Regional Clinical Hospital No. 1 named after Professor S.V. Ochapovsky, Krasnodar, Russia;

¹¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;

¹² Professor Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

¹³ Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

The presented expert paper discusses the high prevalence of hypercholesterolemia (HCH) in Russia. Insufficient use of lipid-lowering therapy in both primary and secondary prevention is indicated. Failure to achieve the target level of low-density lipoprotein cholesterol (HC) and low adherence (especially long-term) of patients to hypolipidemic drugs remains a serious problem in real clinical practice. Statins are a class of widely prescribed lipid-lowering drugs that are the first choice drugs in the treatment of HCV and combined hyperlipidemia (GLP) with proven efficacy in the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases. Using the example of the original pitavastatin, this expert document convincingly demonstrates the drug's capabilities not only in reducing atherogenic lipids and lipoproteins in blood plasma, but also its clinical effectiveness in the primary and secondary prevention of cardiovascular complications. This highlights the unique effect of pitavastatin on increasing low cholesterol levels of high-density lipoproteins, proven anti-atherosclerotic activity and a wide range of positive pleiotropic effects that enhance its antiatherogenic effect. The low risk of drug interactions inherent in pitavastatin highlights its high safety with prolonged use and good tolerability. All of the above gives grounds to consider the original pitavastatin as the drug of choice for a wide range of patients.

This article was previously published in: Bubnova MG, Galyavich AS, Ezhov MV, Aronov DM, Vinogradova NN, Galstyan GR, Gurevich VS, Karpov YuA, Koziolova NA, Kosmacheva ED, Matyushin GV, Sergienko IV, Filippov AE, Khalimov YuSh. The place of original pitavastatin in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. Interdisciplinary Expert Consensus of the Russian Society of Cardiology, the National Atherosclerosis Society, the Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention, and the Russian Association of Endocrinologists. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(11):6148. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6148. EDN: PSJPF

The article was published with the consent of the author's team and the editorial board of the Russian Journal of Cardiology and does not contradict the Creative Commons Attribution 4.0 License.

Keywords: atherosclerosis; cardiovascular diseases; prevention; lipid-lowering therapy; statins; pitavastatin.

To cite this article:

Bubnova MG, Galyavich AS, Ezhov MV, Aronov DM, Vinogradova NN, Galstyan GR, Gurevich VS, Karpov YuA, Koziolova NA, Kosmacheva ED, Matyushin GV, Sergienko IV, Filippov AE, Khalimov YuSh. The place of original pitavastatin in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. Interdisciplinary Expert Consensus of the Russian Society of Cardiology, the National Atherosclerosis Society, the Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention, and the Russian Association of Endocrinologists. *CardioSomatics*. 2025;16(1):5–20. DOI: <https://doi.org/10.17816/CS676903>

Received: 06.03.2025

Accepted: 06.03.2025

Published online: 06.03.2025

ОБОСНОВАНИЕ

Распространённость гиперхолестеринемии (ГХС) и повышенного уровня холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) $\geq 3,0$ ммоль/л в Российской Федерации (РФ), по данным исследования ЭССЕ-РФ 2020–2022 гг. (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в регионах РФ), остаётся чрезвычайно высокой, составляя 59,7 и 69,1% соответственно [1]. Частая встречаемость ГХС обнаруживается у лиц трудоспособного возраста, достигая 48,1% в возрасте 35–44 лет и 67,5% — в возрасте 55–64 лет. Вместе с тем к настоящему времени накоплено достаточно доказательств, подтверждающих, что снижение уровня ХС ЛНП предотвращает появление атеросклеротических ССЗ (АССЗ), уменьшает риск сердечно-сосудистой и общей смертности [2]. Повышение осведомлённости врачей и пациентов о значении ГХС в развитии АССЗ в последние десятилетия способствует своевременному назначению липидснижающей терапии. Однако в общей популяции число получающих липидснижающую терапию остаётся крайне низким — лишь 7,6%, хотя с возрастом их доля возрастает (от 0,8% в группе лиц 35–44 лет до 15,8% в группе 65–74 лет) [1].

Высокая распространённость ГХС среди пациентов с кардиометаболическими заболеваниями вызывает серьёзное беспокойство. ГХС отмечается у 71% пациентов с артериальной гипертонией (АГ), 59,5% пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), 56,1 и 48,6% пациентов, перенёсших инсульт или инфаркт миокарда (ИМ), соответственно, 59,4% пациентов с сахарным диабетом (СД) и 73,3% лиц с ожирением [1]. Применение шкалы SCORE2 (Systematic COronary Risk Evaluation) для оценки десятилетнего сердечно-сосудистого риска (ССР) по сравнению с использованием шкалы SCORE увеличивает в 14 раз (то есть с 7 до 93%) количество пациентов в возрасте 40–64 лет с показаниями к гиполипидемической терапии для первичной профилактики ССЗ в РФ (по данным исследования ЭССЕ-РФ) [3].

Серьёзными проблемами в реальной клинической практике остаются высокий процент лиц, не достигающих целевого уровня ХС ЛНП, и низкая приверженность (особенно долгосрочная) пациентов назначаемой гиполипидемической терапии. По данным опроса 788 практикующих врачей, 124 руководителей медицинских организаций и 48 главных внештатных специалистов из 84 субъектов РФ, главный барьер для регулярного приёма гиполипидемической терапии и достижения целевого уровня ХС ЛНП — это отсутствие у пациентов осознанной необходимости лечить атерогенную гиперлипидемию (ГЛП) (так считают 58,1% врачей, 80,0% руководителей и 87,5% главных специалистов) [4].

Статины — широко назначаемый класс гиполипидемических препаратов; они рассматриваются как золотой стандарт (первая линия терапии) в лечении ГХС и комбинированной ГЛП, в первичной и вторичной профилактике

ССЗ (класс рекомендаций I, уровень достоверности доказательств A) [5–7]. В первичной профилактике статины снижают относительный риск (RR) развития острого коронарного синдрома (ОКС) на 38–44%, сердечно-сосудистой смертности — на 20%, смерти от всех причин — на 11%, нефатального инсульта — на 17–22%, нестабильной стенокардии — на 24–25%, всех сердечно-сосудистых событий — на 26–33% (метаанализы 2018 и 2020 гг, $n=94283$) [8, 9]. Эффекты применения статинов во вторичной профилактике АССЗ еще более значимы: RR развития смерти от всех причин снижался на 22%, сердечно-сосудистой смертности — на 31%, ОКС — на 38%, потребности в реваскуляризации миокарда — на 44% и cerebro-васкулярных событий — на 25% [10]. При этом прекращение лечения статинами увеличивает риск АССЗ в 5 раз и смерти от всех причин в 2,5 раза, а при нерегулярной терапии — в 1,7 и 1,5 раза соответственно [11, 12].

Сегодня решения требуют следующие стратегические вопросы лечения ГЛП:

- как остановить распространённость атерогенной ГХС и комбинированной ГЛП;
- как сделать нарушения липидного обмена более редкими среди лиц молодого возраста.

Длительное повышение ХС ЛНП ($\geq 2,6$ ммоль/л) в плазме крови у лиц молодого возраста (18–39 лет) в будущем увеличивает риск ИБС на 64% относительно лиц с уровнем ХС ЛНП $< 2,6$ ммоль/л ($n=36\ 030$, наблюдение длилось в среднем 17 лет) [13]. Очевидно, что ранний старт гиполипидемической терапии при высоком пожизненном риске развития АССЗ может оказаться полезным.

Таким образом, в долгосрочной перспективе для улучшения кардиоваскулярного прогноза и продления здоровых лет жизни при назначении гиполипидемической терапии следует придерживаться следующих ключевых положений:

- снижать ХС ЛНП до рекомендуемого целевого уровня в соответствии с величиной ССР пациента;
- инициировать ХС-снижающую терапию как можно раньше для раннего предупреждения развития АССЗ (при этом ранний старт терапии — на стадии первичной профилактики — может не требовать интенсивного снижения уровня ХС ЛНП);
- при показаниях интенсифицировать гиполипидемическую монотерапию, переходя на комбинацию препаратов;
- продолжать гиполипидемическую терапию неопределённо долго для поддержания низкого ССР в течение жизни.

На каждый 1 ммоль/л снижения концентрации ХС ЛНП можно ожидать уменьшения RR основных сердечно-сосудистых осложнений после года гиполипидемической терапии на 12%, после 3 лет — на 20%, после 7 лет — на 29% [14].

В целом статины хорошо переносятся, но мнимая непереносимость статинов в клинической практике

нередко является серьёзным барьером. По данным Российской программы ЭФФОРТ ($n=958$), побочные эффекты, о которых больные узнали только из инструкции к препарату, были основной причиной отказа от приёма статинов — 46% пациентов, тогда как реальные побочные эффекты явились причиной прекращения терапии только у 11,7% [15]. Частота побочных эффектов варьирует на разных статинах и зависит от дозы статина.

Сегодня в контексте применения гиполипидемических препаратов и выбора их доз в первичной и вторичной профилактике крайне важно сохранить баланс соотношения «польза — риск». Актуализируя важность назначения статинов при лечении пациентов с нарушениями липидного обмена и обосновывая целесообразность применения в первичной и вторичной профилактике оригинального питавастатина — статина третьего поколения (зарегистрирован в РФ в 2015 г. как препарат Ливазо — Recordati Ireland Ltd, Ирландия), важно подчеркнуть его фармакологические достоинства и уникальный метаболизм, особенности гиполипидемического действия, убедительную доказательную базу клинической эффективности и безопасности.

Питавастатин: фармакологические особенности

Фармакокинетические и фармакодинамические свойства оригинального питавастатина обусловлены наличием в структуре его молекулы дополнительной циклопропильной группы, что отличает его от других статинов. Фармакологические достоинства питавастатина следующие [16–18]:

- статин синтетический и умеренно липофильный, что повышает его гепатоселективность и снижает тропность к мышечной ткани;
- при приёме внутрь — более активное (до 80%) всасывание и быстрое достижение (в течение 1 ч после приёма) максимальной концентрации в плазме крови;
- самая высокая биодоступность среди современных статинов (>60% от принятой дозы);
- высокое сродство к 3-гидрокси-3-метил-глутарил коэнзим-А (ГМГ-КоА) редуктазе;
- максимально высокий процент всасывания и биодоступности среди препаратов данного класса, что позволяет использовать минимальные, но эффективные дозы (1–4 мг), которые в десятки раз меньше, чем терапевтические дозы других статинов; экскреция из печени с желчью преимущественно в кишечник в неизменённом виде;
- длительное (24-часовое) действие за счёт 10–13-часового периода полувыведения и энтеропечёночной рециркуляции (повторное всасывание в тонком кишечнике);
- уникальный путь метаболизма, минимизирующий вероятность лекарственных взаимодействий.

Фармакокинетика питавастатина у пациентов различных групп

В исследованиях показана сравнимая динамика фармакокинетических параметров оригинального питавастатина при разной расовой принадлежности (в том числе европеоидной и азиатской), у мужчин и женщин, молодых и пожилых (старше 65 лет), пациентов с сохранённой и сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ); поэтому коррекция дозы питавастатина у пациентов различных групп не требуется [19, 20]. И только при тяжёлой почечной недостаточности максимальную дозу питавастатина рекомендовано ограничить до 2 мг/сут.

Особенности метаболизма питавастатина следующие [16–18]:

- цитохром P450 (изофермент CYP3A4), традиционный для большинства статинов, не участвует в метаболизме питавастатина;
- питавастатин не является субстратом для Р-гликопротеина;
- минимальная часть питавастатина метаболизируется при участии изофермента CYP2C9 (но скорость метаболизма низкая) и ещё в меньшей степени — изофермента CYP2C8, большая часть связывается с глюкуроновой кислотой с образованием конъюгата питавастатина глюкуронида; из последнего при участии фермента уридин-5-дифосфат-глюкуронозилтрансферазы (UGT1A3 и UGT2B7) отщепляется глюкуроновая кислота (процесс лактонирования) с образованием основного неактивного метаболита — лактона питавастатина;
- транспорт питавастатина в гепатоциты осуществляется транспортными белками (OATP1B1 и OATP1B3), в меньшей степени влияющими на его концентрацию, чем на концентрацию других статинов.

Благодаря своим метаболическим особенностям питавастатин, в отличие от других статинов, не взаимодействует с антикоагулянтами (ривароксабаном, апиксабаном, варфарином), антагонистами кальция, дигоксином, ингибиторами P2Y₁₂ (клопидогрелом, тикагрелолом, прасугрелом), антиретровирусными препаратами, азоловыми антимикотиками, интраконазолом и другими препаратами, применяемыми как в кардиологии, так и в других областях медицины, а также не имеет пищевых взаимодействий [19, 21, 22].

Таким образом, отличительный путь метаболизма оригинального питавастатина, благодаря которому нежелательные пищевые и лекарственные взаимодействия этого статина с другими лекарственными препаратами отсутствуют или не являются клинически значимыми, определяет существенные преимущества питавастатина для комбинации с другими часто назначаемыми лекарственными средствами.

Эффективность питавастатина в коррекции атерогенной комбинированной гиперлипидемии

Механизм ХС-снижающего действия питавастатина связан как с ингибированием ГМГ-КоА-редуктазы, так и с доказанной активной стимуляцией экспрессии мРНК рецепторов к ЛНП, в результате чего не только снижается эндогенный синтез атерогенных ЛНП, но и увеличивается их клиренс (выведение из кровотока) [16, 23, 24]. Это обеспечивает эффективное снижение ХС ЛНП при назначении значительно меньших доз питавастатина (1–4 мг) в сравнении с другими статинами.

Результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ), выполненных с оригинальным питавастатином в странах по всему миру у пациентов с первичной ГХС или комбинированной ГЛП, в том числе пожилого возраста (65 лет), высокого ССР или с СД, убедительно показывают, что питавастатин в дозах, эквивалентных дозам других статинов (аторвастатина и розувастатина), равноценно снижает уровень ХС ЛНП [25–32].

У пациентов с первичной ГХС при приеме питавастатина в дозе 2 мг уровень ХС ЛНП снижается от 37 до 42%, а в дозе 4 мг — от 46 до 48% [23, 25, 30]. Питавастатин в дозе 2–4 мг уменьшает содержание триглицеридов (ТГ) в крови от 14 до 21%, а при гипертриглицеридемии (ТГ >1,7 ммоль/л) — до 30% [20, 23, 25, 26, 28, 33, 34].

Питавастатин повышает содержание ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) в дозе 2–4 мг от 4 до 14% и аполипротеина (апо) А1 от 5 до 8% [16, 30, 35, 36]. У пациентов с исходно низким ХС ЛВП (<1,0 ммоль/л) эффект питавастатина относительно повышения этого параметра усиливается при длительном приеме: в исследовании LIVES Study (Livazo Effectiveness and Safety Study) через 12 недель — на 14% и через 104 недели — на 24,9% [37], в исследовании COMPACT-CAD через 6 месяцев — на 9,4% и через 30 месяцев — на 20,1% [38], а структурного белка ЛВП апоА1 — на 7,9 и 20,8%, соответственно (на терапии аторвастатином через 30 месяцев ХС ЛВП повышался только на 6,3%, а апоА1 — на 11,4%). *In vitro* показано, что питавастатин дозозависимо стимулирует экспрессию (мРНК) и секрецию апоА1 (в большей степени, чем аторвастатин и симвастатин) [35, 39], предохраняет апоА1 от катаболизма через стимуляцию экспрессии мРНК АТФ-связывающего кассетного транспортера А1 (ABCA1), вовлекаемого в регуляцию апоА1-опосредованного эффлюкса ХС, повышает эффлюкс ХС из периферических клеток и усиливает антиоксидантные свойства ЛВП [40, 41].

В ряде исследований и метаанализов показан значимый регресс атеромы на фоне лечения статинами при снижении ХС ЛНП (<2 ммоль/л) с одновременным повышением уровня ХС ЛВП (более чем на 7,5%) и опосредованного ЛВП эффлюкса ХС из клеток периферии [42–44]. Есть данные о благоприятном влиянии повышения уровня ХС ЛВП

на сердечно-сосудистые исходы: в пятилетнем исследовании LIVES study Extension ($n=6582$) на каждые 0,26 ммоль/л увеличения ХС ЛВП на терапии питавастатином RR сердечно-сосудистых событий снижался на 13% ($p=0,01$), а на каждые 0,26 ммоль/л снижения ХС ЛНП — на 6% ($p=0,02$) [45]. Это подтверждают и результаты исследования Extended JAPAN-ACS (Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome): у пациентов с ХС ЛВП ≥ 46 мг/дл ($\geq 1,2$ ммоль/л) на терапии питавастатином сердечно-сосудистые события развивались реже (RR 0,26, $p=0,017$), чем у пациентов с ХС ЛВП <46 мг/дл [46].

При приеме питавастатина снижается содержание в плазме крови других атерогенных липидных параметров: на дозе 4 мг ХС не-ЛВП — до 40%, апоВ — до 37%, отношение апоВ/апоА1 — до 38% и окисленных частиц ЛНП — на 36% [26, 47].

Сегодня получены убедительные доказательства связи повышенного (≥ 50 мг/дл) уровня липопротеина (а) (Лп(а)) с риском развития АССЗ, стеноза аортального клапана, сердечно-сосудистой и общей смертности [48]. В последние годы появились сообщения о том, что статины могут несколько повышать уровень Лп(а) без четкого определения механизма такого влияния [49, 50]. По имеющимся на сегодня данным, питавастатин не повышает уровень Лп(а), напротив, прослеживается тенденция к его снижению [51]. Следовательно, питавастатин может стать лучшим выбором для лечения ГЛП у пациентов с повышенным уровнем Лп(а). Однако для доказательств существования данной закономерности как в отношении всей группы статинов, так и для питавастатина в частности требуется проведение более масштабных, тщательно спланированных РКИ.

Эффективность оригинального питавастатина изучалась и на российской популяции пациентов. Масштабная программа «ЛИДЕР», выполнявшаяся в условиях реальной клинической практики (135 центров) и включавшая 656 пациентов с первичной и гетерозиготной семейной ГХС, комбинированной ГЛП и гипертриглицеридемией высокого и очень высокого ССР, подтвердила гиполипидемический эффект оригинального питавастатина (15% пациентов получали 1 мг, 52% — 2 мг, 33% — 4 мг в сутки): ХС ЛНП снижался на 44%, ТГ — на 9,5%, а ХС ЛВП повышался на 7,4% [52]. Авторы публикации пришли к выводу, что результаты могли быть ещё более впечатляющими, если бы врачи в рутинной практике назначали питавастатин в дозе 4 мг уже на старте терапии (то есть без титрации) или смелее увеличивали дозу до 4 мг для достижения целевых значений ХС ЛНП при недостаточной клинической эффективности.

Возможности питавастатина в комбинированной гиполипидемической терапии

Согласно российским и зарубежным рекомендациям по коррекции нарушений липидного обмена, для усиления гиполипидемического эффекта и достижения целевых

уровней ХС ЛНП может потребоваться назначение комбинированной гиполипидемической терапии (комбинации двух и иногда трёх препаратов) [5, 6]. Например, на фоне приёма питавастатина в дозе 2–4 мг/сут уровень ХС ЛНП снижается на 30–50%, а при сочетании питавастатина с эзетимибом 10 мг/сут — до 60% [53]. Низкий риск лекарственных взаимодействий и минимум нежелательных явлений (НЯ) позволяют комбинировать питавастатин с любым препаратом, предназначенным для лечения ГХС и ГЛП, достигая не только целевых значений ХС ЛНП, но и получая дополнительное снижение сердечно-сосудистой смертности.

Таким образом, клинически значимые эффекты оригинального питавастатина обусловлены комплексным улучшением липидного спектра плазмы крови за счёт как снижения атерогенных липидов/липопротеидов, так и повышения ХС ЛВП, маркера обратного транспорта ХС. Питавастатин показан пациентам в первичной и вторичной профилактике ССЗ при первичной ГХС (ГЛП IIa типа по классификации Фредриксона), включая семейную гетерозиготную ГХС, комбинированную ГЛП (ГЛП IIb типа по классификации Фредриксона), гипертриглицеридемии и дислипидемии.

Эффективность питавастатина в профилактике атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений

К настоящему времени завершены крупные РКИ, доказавшие высокую эффективность оригинального питавастатина в первичной профилактике АССЗ на стадии субклинического атеросклероза и во вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений на стадии манифестации заболевания [54].

Место питавастатина в первичной профилактике и лечении доклинического атеросклероза

В исследовании TOHO-LIP (TOHO Lipid Intervention Trial Using Pitavastatin, $n=664$; длительность наблюдения — 240 недель) у пациентов с ГХС и высоким ССР достижение первичной конечной точки (ПКТ) — сердечно-сосудистой смерти, внезапной смерти, нефатального ИМ и инсульта, транзиторной ишемической атаки или хронической сердечной недостаточности (ХСН), требующей госпитализации, было ниже в группе питавастатина 2 мг, чем в группе аторвастатина 10 мг — 2,9% vs 8,1% (RR 0,366; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,170–0,787; $p=0,01$), как и вторичной конечной точки (ПКТ + коронарная реваскуляризация из-за стабильной стенокардии) — 4,5% vs 12,9% соответственно (RR 0,350; ДИ 0,189–0,645; $p=0,001$) [55].

Влияние оригинального питавастатина на уменьшение толщины комплекса интима-медиа на этапе доклинического каротидного атеросклероза было показано в исследовании PEACE (Pitavastatin Evaluation of Atherosclerosis

Regression by Intensive Cholesterol-lowering Therapy) [56] и исследовании A. Nakagomi и соавт. [57], а на риск развития ишемических повреждений в период стентирования сонных артерий (из-за стеноза) и в последующие 30 дней — в исследовании EPOCH-CAS Study (Effect of Pitavastatin On preventing isCHemic complications with CAS) [58]. Назначение питавастатина в дозе 4 мг/сут в исследовании EPOCH-CAS за 4 недели до стентирования каротидных артерий позволило снизить риск развития ишемических повреждений в пери- и послеоперационный периоды на 26% [58]. Сообщается о возможности стабилизировать нестабильную каротидную бляшку уже даже в течение месячного приёма питавастатина в дозе 4 мг/сут [59].

Влияние питавастатина на коронарный атеросклероз

Положительное влияние оригинального питавастатина на стабилизацию и регресс коронарной атеросклеротической бляшки с применением высокотехнологичных методов визуализации (внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ), ВСУЗИ-изображения в оттенках серого (Grayscale), интегрированного ВСУЗИ с обратным рассеянием (в режиме Backscatter), ВСУЗИ с «виртуальной гистологией», ангиоскопии или оптической когерентной томографии) доказано у пациентов со стабильной коронарной болезнью сердца, ОКС/ИМ в исследованиях TOGETHER [60], TRUTH [61], OPTIMAL [62], YOKOHAMA-ACS [63], ESCORT [64], JAPAN-ACS [65], Extended JAPAN-ACS [46] и других [66, 67]. Так, в РКИ JAPAN-ACS у 307 пациентов с ОКС после успешного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) посредством ВСУЗИ через 8–12 месяцев у 252 больных было показано уменьшение среднего объёма атеромы в коронарных артериях после терапии питавастатином в дозе 4 мг на $16,9 \pm 13,9\%$ (vs $-18,1 \pm 14,2\%$ на терапии 20 мг аторвастатина) [65]. Оригинальный питавастатин в дозе 4 мг благоприятно влияет на морфологию атеромы, увеличивая фиброзную составляющую и толщину покрышки атеросклеротической бляшки и уменьшая некротическое ядро (липидное содержимое), что приводит к уменьшению объёма бляшки, её стабилизации и обратному ремоделированию сосудистой стенки [61, 62].

Место питавастатина во вторичной профилактике

Доказательства высокой эффективности оригинального питавастатина во вторичной профилактике были получены в крупных РКИ у пациентов со стабильной ИБС, перенёсших ИМ/ОКС и/или ЧКВ, в том числе у коморбидных пациентов (с АГ, СД, курящих, страдающих хронической болезнью почек (ХБП) и другими заболеваниями), — исследования REAL-CAD [68], CIRCLE [69], LAMIS [70], HIJ-PROPER [71]; у пациентов с ХСН ишемического генеза и дилатационной кардиомиопатией — исследование PEARL [72].

В одном из самых крупномасштабных многоцентровых проспективных РКИ REAL-CAD при стабильной ИБС

($n=13054$; наблюдение длительностью 3,9 года) определены клинические преимущества оригинального питавастатина в дозе 4 мг (vs 1 мг) в дополнительном снижении RR развития комбинированной ПКТ (сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ, нефатального ишемического инсульта или нестабильной стенокардии, требующей срочной госпитализации) на 19% (95% ДИ: 0,69–0,95; $p=0,01$), вторичной конечной точки (ПКТ + коронарная реваскуляризация) — на 17% (95% ДИ: 0,73–0,93; $p=0,002$), ИМ — на 43% (95% ДИ: 0,38–0,83; $p=0,004$), всех коронарных реваскуляризаций — на 14% (95% ДИ: 0,76–0,96; $p=0,008$) и смерти от всех причин — на 19% (95% ДИ: 0,68–0,98; $p=0,03$) [68].

В исследовании CIRCLE (наблюдение длительностью 8 лет) у 743 больных (из них две трети пациентов со стабильной ИБС), перенёсших ЧКВ, ПКТ (внезапная сердечная смерть, нефатальные ИМ или инсульт, смерть из-за ХСН, реваскуляризация миокарда) встречалась значимо реже при приёме питавастатина — 8,3% (RR 0,49; 95% ДИ: 0,36–0,63), чем в группе правастатина — 27,2% (RR 0,79; 95% ДИ: 0,65–0,95) или аторвастатина — 19,3% (RR 0,73; 95% ДИ: 0,59–0,89) [69]. Обращает на себя внимание низкая вероятность необходимости повторного ЧКВ из-за de novo поражений коронарной артерии в группе питавастатина (4,4% vs 9,9% в группе аторвастатина и 12,6% в группе правастатина, $p=0,003$).

Низкую частоту развития сердечно-сосудистых осложнений на годичной терапии питавастатином в дозе 2 мг у пациентов, перенёсших ИМ, подтверждает исследование LAMIS ($n=1039$): все серьёзные сердечно-сосудистые события развились у 7,3% пациентов, из них все случаи смерти составили 3,5%, сердечно-сосудистая смерть — 2,1%, повторный ИМ — 1,6%, а реваскуляризация потребовалась 4,7% [70].

В крупном РКИ HIJ-PROPER были подтверждены профилактические возможности оригинального питавастатина в комбинации с эзетимибом vs монотерапии питавастатином у 1734 больных с ОКС и дислипидемией (наблюдение длительностью 36 месяцев) [71]. ПКТ (любая смерть, основные сердечно-сосудистые события или нефатальный инсульт) у пациентов с повышенной абсорбцией ХС в кишечнике (с исходно высоким уровнем ситостерола — $\geq 2,2$ мг/мл) снижалась на 29% (95% ДИ: 0,56–0,91; $p=0,010$), у пациентов без АГ — на 35% (95% ДИ: 0,48–0,88; $p=0,017$) и у пациентов с исходным уровнем ХС ЛНП $\geq 3,4$ ммоль/л — на 28% (95% ДИ: 0,56–0,91; $p=0,007$); в общей группе RR госпитализации из-за ХСН был меньше на 53% (95% ДИ: 0,27–0,81; $p=0,006$) [71, 73].

В РКИ PEARL у пациентов с ХСН и фракцией выброса левого желудочка в пределах от $\geq 30\%$ до $\leq 45\%$ при лечении оригинальным питавастатином (в дозе 2 мг) относительно группы контроля наблюдалось снижение RR развития ПКТ (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; $p=0,046$) [72].

Таким образом, оригинальный питавастатин является одним из наиболее эффективных и хорошо изученных современных статинов, рекомендуемых к применению для снижения риска развития АССЗ, их осложнений и замедления прогрессирования атеросклероза, в том числе в каротидных, коронарных и феморальных артериях.

Безопасность и переносимость питавастатина

Оригинальный питавастатин обладает оптимальным соотношением клинического эффекта с хорошим профилем переносимости и безопасности, что подтверждается многочисленными РКИ и постмаркетинговыми наблюдательными исследованиями.

Частота всех НЯ при длительном приёме питавастатина в дозе 1–4 мг в исследованиях LIVES [74], LIVES Extension [45], PEARL [72], PEACE [56], REAL-CAD [68], HIJ-PROPER [71], COMPACT-CAD [38] варьировала от 4,6 до 10,4%; в исследовании JAPAN-ACS составляла 15,6% (в группе аторвастатина — 15,4%) [65], а в исследовании TOHO-LIP — 16,3% (в группе аторвастатина — 21,3%) [55]. При этом количество пациентов, досрочно прекративших приём питавастатина из-за НЯ, было меньше общего количества НЯ. Например, в исследовании LIVES — 7,4% (меньше на 3%) [33], в HIJ-PROPER — 8,5% (меньше на 1,9%) [71], в JAPAN-ACS — 2,7% (меньше на 12,9%) vs 4,7% в группе аторвастатина [65], в TOHO-LIP — 1,9% (меньше на 14,4%) vs 2,3% в группе аторвастатина [55]. Приверженность терапии питавастатином в исследованиях оставалась высокой и при длительном приёме, например в исследовании JAPAN-ACS — 80,3% (vs 73,8% в группе аторвастатина) [65], а в российской программе «ЛИДЕР» — 99,2% [52].

Пострегистрационное наблюдательное исследование LIVES на протяжении 2 лет не выявило увеличения частоты НЯ при приёме питавастатина в составе сопутствующей терапии: 10,3% на фоне приёма антиагрегантов и 10,4% при их отсутствии ($p=0,913$); 10,0% на гипогликемических препаратах и 10,5% без них ($p=0,387$); 10,5% на антигипертензивных препаратах и 10,3% без них ($p=0,591$); 8,4% в комбинации с другими гиплипидемическими препаратами (фибраты, холестирамин, никотиновая кислота) и 10,5% без них ($p=0,013$) [74].

Доказана хорошая переносимость оригинального питавастатина в дозе 1–4 мг в особых группах пациентов: НЯ редко развивались у мужчин (10,9%), женщин (10,1%), пациентов старше 65 лет (10,8%), лиц с коморбидными состояниями (11,0%), АГ (10,8%), СД (11,2%), заболеваниями печени (13,5%) и почек (13,6%), но несколько чаще — у пациентов с лекарственной аллергией в анамнезе (20,4% vs 10,3% без неё, $p<0,001$). Дополнительным доказательством безопасности питавастатина также является одобрение регуляторными органами стран, где зарегистрирован препарат, показание к применению питавастатина у детей и подростков с ГЛП [75, 76].

Безопасность питавастатина в отношении мышечной системы

До 60% статин-ассоциированных мышечных симптомов (САС) развивается при применении статинов, метаболизирующихся в печени через систему цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) [77, 78]. Вероятность появления САС увеличивается на фоне приёма высоколипофильных статинов в отличие от гидрофильных статинов и статинов с низкой степенью липофильности (питавастатин), менее активно пенетрирующих в скелетные мышцы [79, 80]. Сопутствующий приём ингибиторов CYP450 повышает вероятность появления САС в 1,42 раза и отказа от приёма статинов из-за мышечной боли в 1,28 раза, а совместное применение препаратов, ингибирующих OATP1B1 или P-гликопротеина, — в 1,12 и 1,8 раза соответственно [80]. Как известно, CYP-опосредованный метаболизм не играет роли в элиминации питавастатина, а его транспорт происходит без участия P-гликопротеина и с меньшим влиянием на концентрацию транспортера OATP1B1. В исследованиях *in vitro* показано, что к миотоксичности любого статина в большей степени приводит не исходная (кислая) форма статина, а его активный метаболит (лактонная форма, отличающаяся более высокой липофильностью) [80]. В отличие от других статинов основной метаболит питавастатина — неактивный лактон — минимально метаболизируется цитохромом CYP2D6 [81, 82]. В исследовании LIVES частота развития САС при приёме питавастатина в дозе 1–4 мг была низкой — 3,85% и значимо не увеличивалась при совместном приёме сопутствующих препаратов — ингибиторов изоферментов CYP [74]. Так, при одновременном приёме питавастатина и ингибиторов CYP3A4 частота САС составляла 4,4% (vs 4,1% без них, $p=0,78$), ингибиторов CYP2C19 — 4,6% (vs 4,1% без них, $p=0,56$), ингибиторов CYP2C9 — 3,1% (vs 4,1% без них, $p=0,44$), ингибиторов CYP2D6 — 2,5% (vs 4,1% без них, $p=0,16$) и ингибиторов CYP1A2 — 3,4% (vs 4,1% без них, $p=0,45$).

В ретроспективном анализе, включавшем 473 343 пациента, частота рабдомиолиза, требующего госпитализации, варьировала от 0,02 до 0,03% в группах симвастина, аторвастатина, флувастатина и розувастатина [83]. В клинических исследованиях с питавастатином сообщалось о двух случаях рабдомиолиза в исследованиях LIVES — 0,01% (из $n=19\ 925$) [74] и LIVES Extension — 0,015% (из $n=6582$) [45], в исследовании REAL-CAD — о трёх случаях: одном в группе питавастатина 1 мг и двух случаях в группе 4 мг (0,02% из $n=13\ 054$) [68].

Мышечные симптомы с нормальным или повышенным уровнем креатинфосфокиназы (КФК) в регистрах и наблюдательных исследованиях с известными статинами составляют от 7 до 29%. В долгосрочных исследованиях

питавастатина в дозах 1–4 мг в первичной и вторичной профилактике ССЗ (LIVES [74], LIVES Extension [45], TOHO-LIP [55], REAL-CAD [68], PEARL [72], LAMIS [70]) миалгия выявлялась с частотой 0,29–1,39%, а в исследованиях TOGETHAR [60] и JAPAN-ACS [65] мышечных симптомов зарегистрировано не было. Миопатия средней степени тяжести с повышением КФК ≥ 10 раз от верхней границы нормы (ВГН) при применении питавастатина фиксировалась только у 0,3% пациентов; развитие миопатии тяжёлой степени с повышением КФК ≥ 50 раз от ВГН — у 0,03% пациентов¹ [74]; в исследовании HIJ-PROPER миопатия с повышением КФК ≥ 10 раз от ВГН встречалась у 0,93% пациентов (vs 0,93% в группе комбинированной терапии питавастатина с эзетимибом) [71]. Частота повышения КФК >3 раз от ВГН в долгосрочных исследованиях с питавастатином варьировала от 1,04 до 5,4% [45, 56, 65, 72, 74], а повышения КФК >5 раз от ВГН — в пределах от 0,06 до 0,96% [45, 55, 68, 71].

Таким образом, известные риски НЯ со стороны мышечной ткани (САС) возможны на фоне приёма всех известных современных статинов. Результаты приведённых и других крупных долгосрочных исследований с оригинальным питавастатином показали намного более низкую частоту развития САС при его применении в сравнении с другими статинами.

Безопасность питавастатина в отношении печени

Повышение уровня печёночных трансаминаз — аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) выше 3 ВГН является общеизвестным НЯ статинотерапии и рассматривается как класс-эффект. Сообщается о наличии прямой связи между дозой статина и частотой повышения печёночных трансаминаз: RR для высоких доз статинов по сравнению с низкими составляет 4,48 (95% ДИ: 3,27–6,16; $p < 0,001$) [84].

Повышение активности АЛТ и/или АСТ ≥ 3 ВГН в крупных долгосрочных исследованиях питавастатина (LIVES [74], TOHO-LIP [55], REAL-CAD [68], PEARL [72], PEACE [56], LAMIS [70], HIJ-PROPER [71], TOGETHAR [60]) встречалось у пациентов в пределах от 0,36 до 2,9%, в исследовании JAPAN-ACS — 7,5% [65]; нарушения со стороны желчных путей и желудочно-кишечного тракта в разных исследованиях составляли от 0 до 1,28% [68, 71, 72, 74].

Имеются данные об эффективности и безопасности применения оригинального питавастатина у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и неалкогольным стеатогепатитом. У таких больных на терапии питавастатином наблюдалось снижение активности печёночных ферментов (АЛТ, гамма-глутамилтранспептидазы) и уменьшение степени выраженности стеатоза и активности заболевания по шкале NAS без прогрессирования

¹ Summary of Product Characteristics of Livazo 1mg, 2mg & 4mg film-coated tablets. UK/H/1555/01, 2 & 3/DC. Kowa Pharmaceutical Europe Co. Ltd. Date of revision of the text: 17/9/2018. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Available from URLs: <http://www.kowapharmaceuticals.eu/assets/dl/Livazo1mg2mg4mgSmPC17-9-18.pdf>.

фиброза, воспаления и дистрофии (по данным гистологии) [85, 86].

Таким образом, можно отметить минимальное количество НЯ со стороны печени на терапии оригинальным питавастатином в абсолютных значениях.

Безопасность питавастатина в отношении почек

Согласно современным рекомендациям, пациенты с ХБП III–V стадии имеют высокий или очень высокий риск развития АССЗ, поэтому снижение уровня ХС ЛНП является важной целью терапии при ХБП [5]. Результаты многочисленных исследований показали пользу от приёма статинов с целью снижения риска АССЗ на ранней стадии ХБП, в то время как данные об эффективности статинов при терминальной стадии хронической почечной недостаточности остаются противоречивыми. По мере снижения СКФ дозы всех статинов рекомендуется корректировать в связи с возможным развитием НЯ, которые нередко являются дозозависимыми и обусловлены повышением концентрации статина в плазме крови. Однако приём статинов не является причиной развития острой и хронической почечной недостаточности, за исключением случаев развития рабдомиолиза. В рутинной практике почечная недостаточность у пациентов, получающих статины, является очень редко, составляя 0,3–0,6 случая на 1 млн назначений [87].

В ретроспективном анализе, включившем 473 343 пациента, частота серьёзных нарушений функции почек на фоне приёма питавастатина составляла 0,08% vs 0,27–0,55% при применении других статинов (симвастатин, аторвастатин, флувастатин, розувастатин) [33, 83]. На основании ряда исследований (LIVES, PRINCIPLE-II и других, где отслеживалась динамика почечных параметров) доказано, что питавастатин может даже улучшать функцию почек [88–90]. Так, субанализ исследования LIVES у пациентов с исходной СКФ <60 мл/мин/1,73 м² показал увеличение СКФ (от 2,4 мл/мин/1,73 м² через 12 недель до 5,6 мл/мин/1,73 м² через 104 недели) на терапии питавастатином (>98% принимали дозу 1–2 мг) [88].

В РКИ PRINCIPLE-II у пациентов с ХБП (СКФ ≤60 мл/мин/1,73 м²), принимавших питавастатин в дозе 4 мг перед ЧКВ, сохранялась функциональная активность почек [89]. В рамках РКИ REAL-CAD приём питавастатина в дозе 4 мг (vs 1 мг) за 3,9 года наблюдения у пациентов со стабильной ИБС более эффективно снижал RR сердечно-сосудистых событий на 27% (95% ДИ: 0,58–0,91; $p=0,006$) при СКФ ≥60 мл/мин/1,73 м², чем при сниженной СКФ (<60 мл/мин/1,73 м²) [90]. При этом в исследовании REAL-CAD на терапии питавастатином (в дозах 1 и 4 мг) отмечается низкая встречаемость мышечных симптомов при разной степени почечной дисфункции: при СКФ ≥60 мл/мин/1,73 м² и СКФ от ≥45 до <60 мл/мин/1,73 м² — по 1,3%, при СКФ <45 мл/мин/1,73 м² — 1,8%; повышение КФК ≥5 ВГН — 0,66, 0,82 и 0,69% соответственно. Два

случая рабдомиолиза (0,026%) фиксировались только при СКФ ≥60 мл/мин/1,73 м², но не при сниженной почечной функции (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²).

Таким образом, оригинальный питавастатин — один из наиболее безопасных статинов для назначения пациентам с нарушенной функцией почек из-за отсутствия негативного влияния на почки вследствие особенностей фармакодинамики (через почки выводится лишь <5% принятого препарата), ренопротективного эффекта и низкого риска лекарственных взаимодействий, что снижает риск развития почечных НЯ.

Питавастатин и риск развития сахарного диабета

Накопленные факты свидетельствуют о целесообразности назначения оригинального питавастатина пациентам с высоким риском развития СД из-за его нейтрального эффекта в отношении развития нарушений углеводного обмена либо даже снижения риска его развития [91–95]. Данные исследований RELIPID [92], CAPITAIN [96], PREVAIL-US [96], PAPAGO-T [97], PREMIUM [98] и других [91, 93, 95, 99], а также проведённых на сегодняшний день метаанализов показали преимущество назначения питавастатина для сохранения нормальных показателей гликемии или возможного снижения уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), инсулинорезистентности, в том числе у лиц с преддиабетом и метаболическим синдромом, относительно других статинов.

В РКИ J-PERDICT длительная терапия питавастатином у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе ($n=1240$) снижала RR развития СД на 18% ($p=0,042$) [95]. Отсутствие или меньшее влияние питавастатина на риск развития новых случаев СД было показано в ряде исследований (с максимальным сроком наблюдения до 19 лет) и в метаанализах, сравнивающих диабетогенный эффект питавастатина с другими статинами [91, 93, 100–103]. Сетевой метаанализ 27 исследований ($n=163\,039$, из них 141 863 без СД) подтвердил нейтральное влияние питавастатина на риск развития СД (RR 0,74; 95% ДИ: 0,31–1,77) в отличие от аторвастатина (RR 1,34; 95% ДИ: 1,14–1,57), розувастатина (RR 1,17; 95% ДИ: 1,02–1,35) и симвастатина (RR 1,13; 95% ДИ: 0,99–1,29) [101]. В другом метаанализе (база данных 10 лечебных учреждений Кореи, 14 605 368 пациентов без СД и с уровнем HbA_{1c} <5,7%, приём статинов более года) терапия питавастатином (2–4 мг) ассоциировалась с меньшим риском развития СД — на 31% (95% ДИ: 0,54–0,88) относительно терапии аторвастатином (10–80 мг), на 26% (95% ДИ: 0,55–0,99) относительно терапии розувастатином (5–20 мг) и даже на 22% (95% ДИ: 0,62–0,98) относительно умеренных доз аторвастатина (10–20 мг) и розувастатина (5–10 мг) [91]. При этом диабетогенный риск (RR 1,08; 95% ДИ: 0,90–1,29) аторвастатина и розувастатина был сопоставимым.

Приём питавастатина в дозе 2–4 мг был связан с низкой заболеваемостью СД у пациентов очень высокого ССР, перенёсших острый ИМ ($n=2483$), по сравнению

с терапией аторвастатином (10–20 мг) и розувастатином (5–10 мг), 3,0% vs 8,4% vs 10,4% соответственно (Log-rank $p=0,001$), при трёхлетнем наблюдении (Корейское многоцентровое проспективное исследование в рамках регистра KAMIR — Korea Acute Myocardial Infarction Registry) [102]. При сравнении с терапией питавастатином риск развития СД при применении аторвастатина увеличивался в 2,6 раза (95% ДИ: 1,163–5,879; $p=0,0201$), а розувастатина — в 3,9 раза (95% ДИ: 1,756–8,689, $p=0,0008$). Вероятность развития СД в течение 4 лет применения питавастатина у пациентов с ИБС, АГ, хронической болезнью лёгких оставалась низкой по сравнению с негативным влиянием на риск развития СД 2 типа розувастатина [103].

Доказательства низкого диabetогенного эффекта питавастатина при длительном применении в максимальной дозе (4 мг/сут) у больных, в том числе с метаболическим синдромом, ожирением, нарушенной толерантностью к глюкозе, подтверждены в исследованиях REAL-CAD, LAMIS-II, CAPITAIN, PREVAIL-US, SIPHON и многих других [68, 96, 99, 104, 105]. Механизм протективного влияния питавастатина на углеводный обмен продолжает изучаться. Получены убедительные данные, что питавастатин повышает концентрацию адипонектина, позитивно влияющего на энергетический обмен, подавляющего факторы воспаления в жировой ткани, увеличивающего чувствительность мышц и печени к инсулину и жизнеспособность β -клеток поджелудочной железы; увеличивает содержание ХС ЛВП и апоА1, опосредующих удаление ХС из β -клеток поджелудочной железы и тем самым улучшающих секрецию инсулина [106–109]. Установлено, что высокая концентрация адипонектина связана с низким риском развития СД (данные метаанализа 13 исследований) [110], а низкий уровень апоА1 — с повышенным риском развития новых случаев СД (данные четырёхлетнего исследования) [111].

Таким образом, имеющиеся к настоящему времени доказательства свидетельствуют о нейтральном риске развития СД при применении оригинального питавастатина в дозах 1–4 мг и отсутствии негативного влияния питавастатина на гликемический профиль у пациентов с преддиабетом и подтверждённым СД.

Это даёт основание рекомендовать более широкое применение оригинального питавастатина у больных с метаболическим синдромом, нарушенной толерантностью к глюкозе и СД для лечения атерогенной ГЛП, профилактики АССЗ и замедления прогрессирования атеросклероза. При этом не исключается важность регулярного контроля параметров углеводного обмена (глюкозы, HbA_{1c}) у пациентов высокого риска развития СД (с метаболическим синдромом, инсулинорезистентностью, ожирением, преддиабетом) и/или у лиц пожилого возраста, особенно получающих высокие дозы любых статинов.

Безопасность питавастатина в отношении психической сферы и когнитивной функции

В исследованиях, где оценивали психологическое здоровье и когнитивные функции при приёме оригинального питавастатина, не получены данные об их нарушениях. Например, в исследовании РКИ REAL-CAD психологические нарушения встречались у 0,04% пациентов [68], в исследовании LIVES — у 0,07%, из них депрессия — у 0,01% [74], в исследовании JAPAN-ACS депрессия отмечалась у 0,7% пациентов с ОКС [65]. Нарушения полностью регрессировали после прекращения лечения.

Применение питавастатина в особых группах пациентов

Пациенты с сахарным диабетом

В РКИ у пациентов с СД показано позитивное влияние оригинального питавастатина на весь липидный спектр плазмы крови и показатели оксидативного стресса, уменьшение маркеров воспаления (высокочувствительный С-реактивный белок, фактор некроза опухоли альфа), а также на регресс атеромы в коронарных, каротидных (исследование JAPAN-ACS, субанализ) и бедренных артериях (исследование X. Zhou и соавт.) [57, 112–117]. Так, через два года терапии питавастатином в дозе 2 мг объём атеросклеротической бляшки в бедренных артериях больных СД 2 типа уменьшился на 17,79%, а в группе аторвастатина — на 14,34% [117].

В РКИ REAL-CAD у пациентов со стабильной ИБС и СД (наблюдение длительностью 3,9 года) терапия питавастатином в дозе 4 мг (vs 1 мг) приводила к дополнительному снижению RR развития комбинированной ПКТ (сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ, нефатального ишемического инсульта или нестабильной стенокардии, требующей срочной госпитализации) на 25% [68].

У пациентов с СД терапия питавастатином (1–4 мг) позитивно влияла на гипергликемию: уровень HbA_{1c} снижался в исследовании LIVES в течение 2 лет (на $-0,28\%$, $p < 0,001$), в исследовании LIVES Extension — в течение 5 лет (на $-0,4\%$, $p < 0,001$) [45, 118]. Результаты РКИ SCEAD у пациентов с СД 2 типа и ГЛП не только подтверждают отсутствие негативного влияния питавастатина на показатели углеводного обмена, но и показывают снижение уровня глюкозы плазмы крови ($-19,0$ мг/дл, $p < 0,001$) и HbA_{1c} ($-0,75\%$, $p=0,01$) при сравнении с терапией другими статинами (аторвастатином, розувастатином) [119]. Доказательства преимущества питавастатина в сохранении нормальных показателей углеводного обмена у пациентов с СД, в том числе находящихся на гипогликемической терапии, получены и в других исследованиях [29, 112, 120].

Таким образом, показана эффективность назначения оригинального питавастатина пациентам с СД на длительный срок с целью коррекции атерогенной ГЛП и профилактики АССЗ, а также его безопасность в отношении показателей углеводного обмена в долгосрочной перспективе.

ВИЧ-инфицированные пациенты

Применять статины у лиц с вирусом иммунного дефицита человека (ВИЧ) следует с осторожностью из-за риска лекарственных взаимодействий с антиретровирусными препаратами. В отличие от других статинов питавастатин не взаимодействует с антиретровирусными препаратами и не требует коррекции дозы. Питавастатин — один из немногих статинов с изученной эффективностью и переносимостью у пациентов с ВИЧ в крупных РКИ. INTREPID ($n=252$, наблюдение длительностью 52 недели) — РКИ, показавшее эффективность оригинального питавастатина в дозе 4 мг в коррекции атерогенной ГЛП у пациентов с контролируемым ВИЧ на фоне антиретровирусной терапии: выраженное снижение (vs правастатин в дозе 40 мг) уровня ХС ЛНП на 29,7% (vs 20,5%), ХС не-ЛВП на 26,1% (vs 19%) и апоВ на 25,4% (vs 19,4%) [121]. В этом же исследовании показана безопасность питавастатина с низкой частотой развития НЯ (у 13% пациентов vs 10% в группе правастатина) и мышечных симптомов (у 4,8% vs 7,1%) с редкой отменой препарата (у 5% vs 4%) и нейтральным влиянием на параметры метаболизма глюкозы. Повышенная вирусная нагрузка встречалась в группе питавастатина у 1,6% пациентов (vs 2,4% в группе правастатина), а вирусологическая недостаточность — у 3% (vs 5%).

Другое крупномасштабное РКИ, REPRIEVE, показало высокую эффективность оригинального питавастатина в дозе 4 мг (vs плацебо) в первичной профилактике АССЗ у ВИЧ-инфицированных пациентов ($n=7769$, средний возраст — 50 лет) с низким/умеренным ССР ($\leq 15\%$ согласно рекомендациям American College of Cardiology/American Heart Association; средний ССР 4,5%) на стабильной антиретровирусной терапии: через 5,1 года терапии развитие комбинированной ПКТ (сердечно-сосудистой смертности, ИМ, госпитализации из-за нестабильной стенокардии, инсульта, транзиторной ишемической атаки, ишемии нижних конечностей, реваскуляризации миокарда или смерти по неустановленной причине) было ниже на 35% (95% ДИ: 0,48–0,90; $p=0,002$), вторичной конечной точки (ПКТ + смерть от всех причин) — на 21% (95% ДИ: 0,65–0,96), ишемии миокарда или ИМ — на 44% (95% ДИ: 0,34–0,90) [122, 123]. Заметный эффект питавастатина в снижении RR развития ПКТ наблюдался у некурящих (–48%), при отсутствии АГ (–53%) и на фоне длительного (≥ 10 лет) приёма антиретровирусной терапии (–41%). У ВИЧ-инфицированных пациентов, находящихся на терапии питавастатином, редко развивались мышечные симптомы: миалгия и мышечная слабость — у 2,3% (vs 1,4% на плацебо), миопатия с повышением КФК >10 раз от ВГН — у 0,08% (vs 0,03%) и рабдомиолиз — у 3 пациентов (0,08%) против 4 (0,10%) в группе плацебо. Мышечные симптомы явились причиной отмены питавастатина только у 1,1% (vs 0,5% в группе плацебо). В целом нефатальные серьёзные НЯ на терапии питавастатином фиксировались у 17,9% (vs 17,9% на плацебо), повышение АЛТ >5 раз от ВГН — у 0,28% (vs 0,21%) и СД — у 5,3% (vs 4,9%).

Анализ данных коронарной компьютерной томографической ангиографии в рамках РКИ REPRIEVE

(Mechanistic Substudy) у 611 пациентов (из 804 включённых) через два года терапии питавастатином показал уменьшение объёма некальцифицированных бляшек на $-4,3$ мм³ (–7%; $p=0,04$), снижение риска прогрессирования некальцифицированных бляшек на 33% ($p=0,003$), а в группе пациентов с исходной коронарной атеромой — на $-8,8$ мм³ (12%) и –27% соответственно [124]. Важно отметить, что терапия питавастатином приводила не только к снижению уровня ХС ЛНП (28,6%), ХС не-ЛВП (на 35%), но и к уменьшению количества окисленных ЛНП (на 29%) и липопротеин-ассоциированной фосфолипазы (7%).

Таким образом, оригинальный питавастатин следует рассматривать в качестве препарата выбора для лечения атерогенной ГЛП и профилактики АССЗ у ВИЧ-инфицированных пациентов, в том числе находящихся на ретровирусной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Позитивное влияние оригинального питавастатина (Ливазо) в дозах 2 и 4 мг на все параметры липидного спектра плазмы крови с уникальным эффектом в виде повышения низкого уровня ХС ЛВП, доказанная антиатеросклеротическая активность и клиническая эффективность в первичной и вторичной профилактике АССЗ, широкий спектр положительных плейотропных эффектов, усиливающих антиатерогенное действие, низкий риск лекарственных взаимодействий, высокая безопасность и хорошая переносимость дают основание рассматривать его как препарат выбора для широкого круга пациентов:

- с атерогенной ГЛП и любым ССР;
- с целью первичной и вторичной профилактики АССЗ при ОКС, ИМ, ИБС, после ЧКВ, инсульта или транзиторной ишемической атаки, атеросклерозе коронарных, сонных и бедренных артерий, в том числе у лиц:
 - нуждающихся в сопутствующей терапии и принимающих кардиологические препараты и препараты других групп, которые метаболизируются через систему Р450 3А4 (СYP3А4);
 - коморбидных;
 - пожилого возраста, хрупких;
- с высоким риском развития СД (нарушенной толерантностью к глюкозе, метаболическим синдромом, ожирением) и диагностированным СД;
- с ХБП и/или альбуминурией (включая умеренную почечную недостаточность);
- с неалкогольной жировой болезнью печени и другими хроническими заболеваниями печени (в стадии их компенсации);
- с низким уровнем ХС ЛВП;
- с гипертриглицеридемией;
- с повышенным риском развития НЯ при применении статинов или НЯ на терапии статинами в анамнезе;
- ВИЧ-инфицированных.

Разработка наиболее оптимальных и рациональных подходов к назначению статинов имеет большое значение для снижения заболеваемости и смертности от АССЗ в РФ. Своевременное и правильное применение в рутинной клинической практике хорошо изученных, эффективных и безопасных статинов, таких как оригинальный питаваостатин (препарат Ливазо; Recordati Irland Ltd, Ирландия), позволит значительно снизить распространённость ССЗ и смертность, увеличить продолжительность и качество жизни россиян, уменьшить нагрузку на систему здравоохранения и финансовые затраты государства на оказание медицинской помощи, уход и реабилитацию пациентов с ССЗ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы одобрили финальную версию перед публикацией, а также согласились нести ответственность за все аспекты

работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Источник финансирования. Отсутствует.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов (личных, профессиональных или финансовых), связанных с третьими лицами (коммерческими, некоммерческими, частными), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи, а также иных отношений, деятельности и интересов за последние три года, о которых необходимо сообщить.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. All authors made significant contributions to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

Funding source. None.

Disclosure of interests. The authors declare the absence of relationships, activities and interests (personal, professional or financial) related to third parties (commercial, non-profit, private), whose interests may be affected by the content of the article, as well as other relationships, activities and interests over the past three years, which must be reported.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Drapkina OM, Imaeva AE, Kutsenko VA, et al. Dyslipidemia in the Russian Federation: population data, associations with risk factors. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(8S):3791. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3791 EDN: DGYJLA
2. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2020;41(24):2313–30. doi: 10.1093/eurheartj/ehz962
3. Erina AM, Usoltsev DA, Boyarinova MA, et al. Appointment of lipid-lowering therapy in the Russian population: comparison of SCORE and SCORE2 (according to the ESSE-RF study). *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(5):5006. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5006 EDN: HBBGKQ
4. Alieva AS, Usova EI, Zvartau NE, Shlyakhto EV. Implementation study to introduce clinical guidelines on lipid metabolism disorders into routine practice: results of the first stage. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(1):5724. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5724 EDN: ADVLHL
5. Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471 EDN: YVZOWJ
6. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455
7. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227–337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab4847-9
8. Yebo HG, Aschmann HE, Kaufmann M, Puhon MA. Comparative effectiveness and safety of statins as a class and of specific statins for primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of randomized trials with 94,283 participants. *Am Heart J*. 2019;210:18–28. doi: 10.1016/j.ahj.2018.12.007
9. Singh BM, Lamichhane HK, Srivatsa SS, et al. Role of statins in the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease and mortality in the population with mean cholesterol in the near-optimal to borderline high range: a systematic review and meta-analysis. *Adv Prev Med*. 2020;2020:6617905. doi: 10.1155/2020/6617905
10. Ma W, Pan Q, Pan D, et al. Efficacy and safety of lipid-lowering drugs of different intensity on clinical outcomes: a systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2021;12:713007. doi: 10.3389/fphar.2021.713007
11. Banach M, Surma S. A look to the past — what has had the biggest impact on lipids in the last four decades? A personal perspective. *Arch Med Sci*. 2023;19(3):559–64. doi: 10.5114/aoms/166256
12. Banach M, Surma S, Toth PP. 2023: the year in cardiovascular disease — the year of new and prospective lipid lowering therapies. Can we render dyslipidemia a rare disease by 2024? *Arch Med Sci*. 2023;19(6):1602–15. doi: 10.5114/aoms/174743
13. Zhang Y, Vittinghoff E, Pletcher MJ, et al. Associations of blood pressure and cholesterol levels during young adulthood with later cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(3):330–41. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.529
14. Wang N, Woodward M, Huffman MD, Rodgers A. Compounding Benefits of Cholesterol-Lowering Therapy for the Reduction of Major Cardiovascular Events: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2022;15(6):e008552. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.121.008552
15. Bubnova MG, Ezhov MV, Aronov DM. Statins adherence and associated muscle symptoms in older coronary heart disease patients. *Aging Pathobiology and Therapeutics*. 2023;5(4):140–6. doi: 10.31491/APT.2023.12.125
16. Catapano AL. Pitavastatin: a different pharmacological profile. *Clinical Lipidology*. 2012;7(3 Suppl.1):3–9. doi: 10.2217/clp.12.21
17. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL, et al. Recommendations for management of clinically significant drug-drug interactions with statins and select agents used in patients with cardiovascular disease. *Circulation*. 2016;134(21):e468–e495. doi: 10.1161/CIR.0000000000000456
18. Sirtori CR. The pharmacology of statins. *Pharmacol Res*. 2014;88:3–11. doi: 10.1016/j.phrs.2014.03.002
19. Warrington S, Nagakawa S, Hounslow N. Comparison of the pharmacokinetics of Pitavastatin by formulation and ethnic group. *Clin Drug Investig*. 2011;31(10):735–43. doi: 10.2165/11592480-000000000-00000
20. Kastelein JJ, Braamskamp M. Pitavastatin: an overview of the LIVES study. *Clin Lipidol*. 2012;7(suppl1):25–31. doi: 10.2217/CLP.12.24
21. Pelliccia F, Rosano G, Marazzi G, 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. doi: 10.1253/circj.cj-13-1216
22. Morgan RE, Campbell SE, Suehira K, et al. Effects of Steady-State Lopinavir/Ritonavir on the Pharmacokinetics of Pitavastatin in Healthy Adult Volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;60(2):158–64. doi: 10.1097/QAI.0b013e318251addb
23. Duggan ST. Pitavastatin A Review of its Use in the Management of Hypercholesterolaemia or Mixed Dyslipidaemia. *Drugs*. 2012;72(4):565–84. doi: 10.2165/11207180-000000000-00000

24. Morikawa S, Umetani M, Nakagawa S, et al. Relative induction of mRNA for HMG CoA reductase and LDL receptor by five different HMG-CoA reductase inhibitors in cultured human cells. *J Atheroscler Thromb*. 2000;7(3):138–44. doi: 10.5551/jat1994.7.138
25. Gotto AM, Moon J, Pitavastatin for the treatment of primary hyperlipidemia and mixed dyslipidemia *Expert Rev. Cardiovasc. Ther*. 2010;8(8):1079–90. doi: 10.1586/erc.10.82
26. Ose L, Budinski D, Hounslow N, et al. Comparison of pitavastatin with simvastatin in primary hypercholesterolaemia or combined dyslipidaemia. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(10):2755–64. doi: 10.1185/03007990903290886
27. Eriksson M, Budinski D, Hounslow N, et al. Comparative efficacy of pitavastatin and simvastatin in high-risk patients: a randomized controlled trial. *Adv Ther*. 2011;28(9):811–23. doi: 10.1007/s12325-011-0056-7
28. Budinski D, Arneson V, Hounslow N, et al. Pitavastatin compared with atorvastatin in primary hypercholesterolemia or combined dyslipidemia. *Clin Lipidol*. 2009;4(3):291–302. doi: 10.2217/clp.09.20
29. Gumprecht J, Goshio M, Budinski D, et al. Comparative long-term efficacy and tolerability of pitavastatin 4 mg and atorvastatin 20–40 mg in patients with type 2 diabetes mellitus and combined (mixed) dyslipidaemia. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(11):1047–55. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01477.x
30. Saito Y. Treatment Options for Hypercholesterolemia and Combined Dyslipidemia: Focus on Pitavastatin Clinical Medicine Insights. *Therapeutics*. 2011;3(3):517–25. doi: 10.4137/CMT.S6565
31. Saku K, Zhang B, Noda K; PATROL Trial Investigators. Randomized Head-to-Head Comparison of Pitavastatin, Atorvastatin, and Rosuvastatin for Safety and Efficacy (Quantity and Quality of LDL). The PATROL Trial. *Circ J*. 2011;75(6):1493–505. doi: 10.1253/circj.CJ-10-1281
32. Yokote K, Bujo H, Hanaoka H, et al. Multicenter collaborative randomized parallel group comparative study of pitavastatin and atorvastatin in Japanese hypercholesterolemic patients: Collaborative study on hypercholesterolemia drug intervention and their benefits for atherosclerosis prevention (CHIBA study). *Atherosclerosis*. 2008;201(2):345–52. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.02.008
33. Teramoto T. Pitavastatin: clinical effects from the LIVES Study. *Atheroscler Suppl*. 2011;12(3):285–8. doi: 10.1016/S1567-5688(11)70888-1
34. Saito Y, Yamada N, Teramoto T, et al. Clinical efficacy of pitavastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, in patients with hyperlipidemia. *Arzneimittelforschung*. 2002;52(4):251–5. doi: 10.1055/s-0031-1298888
35. Maejima T, Yamazaki H, Aoki T, et al. Effect of pitavastatin on apolipoprotein A-I production in HepG2 cell. *Biochem & Biophys Res Comm*. 2004;324(2):835–9. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.09.122
36. Fukutomi T, Takeda Y, Suzuki S, et al. High-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I are persistently elevated during long-term treatment with pitavastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor. *Int J Cardiol*. 2010;141(3):320–2. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.11.130
37. Teramoto T, Shimano H, Yokote K, et al. Effects of pitavastatin (LIVALO Tablet) on high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*. 2009;16(5):654–61. doi: 10.5551/jat.1719
38. Kurogi K, Sugiyama S, Sakamoto K, et al. Comparison of pitavastatin with atorvastatin in increasing HDL-cholesterol and adiponectin in patients with dyslipidemia and coronary artery disease: The COMPACT-CAD study. *J Cardiol*. 2013;62(2):87–94. doi: 10.1016/j.jjcc.2013.03.008
39. Yamashita S, Tsubakio-Yamamoto K, Ohama T, et al. Molecular mechanisms of HDL-cholesterol elevation by statins and its effects on HDL functions. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17(5):436–51. doi: 10.5551/jat.5405
40. Kobayashi M, Gouda K, Chisaki I, et al. Regulation mechanism of ABCA1 expression by statins in hepatocytes. *Eur J Pharmacol*. 2011;662(1–3):9–14. doi: 10.1016/j.ejphar.2011.04.043
41. Miyamoto-Sasaki M, Yasuda T, Monguchi T, et al. Pitavastatin increases HDL particles functionally preserved with cholesterol efflux capacity and antioxidative actions in dyslipidemic patients. *J Atheroscler Thromb*. 2013;20(9):708–16. doi: 10.5551/jat.17210
42. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA*. 2007;297(5):499–508. doi: 10.1001/jama.297.5.499
43. Kishida K, Funahashi T, Shimomura I. Importance of Assessing the Effect of Statins on the Function of High-Density Lipoproteins on Coronary Plaque. *Cardiovascular & Haematological Disorders-Drug Targets*. 2012;12(1):28–34. doi: 10.2174/1871529128023156
44. Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(2):127–35. doi: 10.1056/NEJMoa1001689
45. Teramoto T, Urashima M, Sforzano H, et al.; LIVES Study Extension Group. A Large-Scale Survey on Cardio-Cerebrovascular Events During Pitavastatin (LIVALO Tablet) Therapy in Japanese Patients with Hypercholesterolemia — LIVALO Effectiveness and Safety Study Extension (LIVES Study Extension). *Jpn Pharmacol Ther*. 2011;39(9):789–803.
46. Miyauchi K, Daida H, Morimoto D, Hiro H, 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. doi: 10.1253/circj.CJ-12-0135
47. Chan P, Shao L, Tomlinson B, et al. An evaluation of pitavastatin for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(1):103–13. doi: 10.1080/14656566.2018.1544243
48. Kronenberg F, Mora S, Stoes ESG, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J*. 2022;43(39):3925–46. doi: 10.1093/eurheartj/ehac361
49. De Boer LM, Oorthuys AOJ, Wiegman A, et al. Statin therapy and lipoprotein(a) levels: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(5):779–92. doi: 10.1093/eurjpc/zwab171
50. Tsimikas S, Gordts PLSM, Nora C, et al. Statin therapy increases lipoprotein (a) levels. *Eur Heart J*. 2020;41(24):2275–84. doi: 10.1093/eurheartj/ehz310
51. Wang X, Li J, Ju J, et al. Effect of different types and dosages of statins on plasma lipoprotein(a) levels: A network meta-analysis. *Pharmacological Research*. 2021;163:105275. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105275
52. Ezhov MV, Sergienko IV, Alekseeva IA. Pitavastatin (Livazo) in the treatment of dyslipidemia in routine clinical practice in Russia. Russian programme "LEADER". *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2020;3(40):5–14. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.03.0001
53. Tsujita K, Yokote K, Ako J, et al. on behalf of the K-924 Clinical Study Group. Efficacy and Safety of Pitavastatin/Ezetimibe Fixed-Dose Combination vs. Pitavastatin: Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *J Atheroscler Thromb*. 2023;30(11):1580–600. doi: 10.5551/jat.64006
54. Fici F, Faikoglu G, Tarim BA, et al. Pitavastatin: Coronary Atherosclerotic Plaques Changes and Cardiovascular Prevention. *High Blood Pressure Cardiovascular Prevention*. 2022;29(2):137–44. doi: 10.1007/s40292-021-00496-0
55. Moroi M, Nagayama D, Hara F, et al. Outcome of pitavastatin versus atorvastatin therapy in patients with hypercholesterolemia at high risk for atherosclerotic cardiovascular disease. *International J Cardiol*. 2020;305:139–46. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.01.006
56. Ikeda K, Takahashi T, Yamada H, et al. (for the PEACE Investigators). Effect of intensive statin therapy on regression of carotid intima-media thickness in patients with subclinical carotid atherosclerosis (a prospective, randomized trial: PEACE (Pitavastatin Evaluation of Atherosclerosis Regression by Intensive Cholesterol-lowering Therapy) study. *Eur J Prevent Cardiol*. 2012;20(6):1069–79. doi: 10.1177/2047487312451539
57. Nakagomi A, Shibui T, Kohashi K, et al. Differential effects of atorvastatin and pitavastatin on inflammation, insulin resistance, and carotid intima-media thickness in patients with dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22(11):1158–71. doi: 10.5551/jat.29520
58. 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(6):1436–43. doi: 10.1007/s00270-013-0813-x
59. 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(4):365–71. doi: 10.1097/FJC.0b013e318165dcad

60. Kodama K, Komatsu S, Ueda Y, et al. Stabilization and regression of coronary plaques treated with pitavastatin proven by angiography and intravascular ultrasound — the TOGETHAR trial. *Circ J*. 2010;74(9):1922–8. doi: 10.1253/circj.cj-10-0038
61. Nozue T, Yamamoto S, Tohyama S, et al. Comparison of the effects of pitavastatin versus pravastatin on coronary artery plaque phenotype assessed by tissue characterization using serial virtual histology intravascular ultrasound. *Heart Vessels*. 2015;30(1):36–44. doi: 10.1007/s00380-013-0453-8
62. 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. *J Am Coll Cardiol Img*. 2012;5(2):169–77. doi: 10.1016/j.jcmg.2011.11.012
63. Matsushita K, Hibi K, Komura N, et al. Effects of 4 statins on regression of coronary plaque in acute coronary syndrome. *Circ J*. 2016;8(7):1634–43. doi: 10.1253/circj.CJ-15-1379
64. Nishiguchi T, Kubo T, Tanimoto T, et al. Effect of early pitavastatin therapy on coronary fibrous-cap thickness assessed by optical coherence tomography in patients with acute coronary syndrome. The ESCORT study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(6):829–38. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.07.011
65. 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(4):293–302. doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.033
66. Takashima H, Ozaki Y, Yasukawa T, et al. Impact of lipid-lowering therapy with pitavastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, on regression of coronary atherosclerotic plaque. *Circ J*. 2007;71(11):1678–84. doi: 10.1253/circj.71.1678
67. Toi T, Taguchi I, Yoneda S, et al. Early effect of lipid-lowering therapy with pitavastatin on regression of coronary atherosclerotic plaque — comparison with atorvastatin. *Circ J*. 2009;73(8):1466–72. doi: 10.1253/circj.CJ-08-1051
68. Taguchi I, Iimuro S, Iwata H, et al. High dose versus low-dose pitavastatin in Japanese patients with stable coronary artery disease (REAL-CAD): a randomized superiority trial. *Circulation*. 2018;137(19):1997–2009. doi: 10.1161/circulationaha.117.032615
69. 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. doi: 10.1253/circj.CJ-10-1163
70. Suh SY, Rha S-W, Ahn TH, et al. Long-term safety and efficacy of Pitavastatin in patients with acute myocardial infarction (from the Livalo Acute Myocardial Infarction Study [LAMIS]). *Am J Cardiol*. 2011;108(11):1530–5. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.07.009
71. 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 HIJ-PROPER study, a prospective, open-label, randomized trial. *Eur Heart J*. 2017;38(29):2264–76. doi: 10.1093/eurheartj/ehx162
72. 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(4):917–25. doi: 10.1253/circj.CJ-12-1062
73. Im J, Kawada-Watanabe E, Yamaguchi J, et al. Baseline low-density lipoprotein cholesterol predicts the benefit of adding ezetimibe on statin in statin-naïve acute coronary syndrome. *Scientific Reports*. 2021;11(1):7480. doi: 10.1038/s41598-021-87098-x
74. Kurihara Y, Douzono T, Kawakita K, Nagasaka Y. A large-scale, long-term, prospective post-marketing surveillance of pitavastatin (LIVALO tablet) — LIVALO effectiveness and safety (LIVES) study. *Jpn Pharmacol Ther*. 2008;36:709–31.
75. Harada-Shiba M, Arisaka O, Ohtake A, Okada T, Suganami H. Efficacy and Safety of Pitavastatin in Japanese Male Children with Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*. 2016;23(1):48–55. doi: 10.5551/jat.28753
76. Harada-Shiba M, Kastelein JJP, Hovingh GK, et al. Efficacy and Safety of Pitavastatin in Children and Adolescents with Familial Hypercholesterolemia in Japan and Europe. *J Atheroscler Thromb*. 2018;25(5):422–9. doi: 10.5551/jat.42242
77. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy - European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015;36(17):1012–22. doi: 10.1093/eurheartj/ehv043
78. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, et al. The National Lipid Association's Muscle Safety Expert P. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014;8(3Suppl.):S58–S71. doi: 10.1016/j.jacl.2014.03.004
79. Banach M, Rizzo M, Toth PP, et al. Statin intolerance — an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci*. 2015;11(1):1–23. doi: 10.5114/aoms.2015.49807
80. Ito MK, Maki KC, Brinton EA, et al. Muscle symptoms in statin users, associations with cytochrome P450, and membrane transporter inhibitor use: A subanalysis of the USAGE study. *J Clin Lipidol*. 2014;8(1):69–76. doi: 10.1016/j.jacl.2013.10.006
81. Yee LL, Wright EA. Pitavastatin calcium: clinical review of a new antihyperlipidemic medication. *Clin Ther*. 2011;33(8):1023–42. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.07.011
82. Corsini A, Ceska R. Drug-drug interactions with statins: will pitavastatin overcome the statins' Achilles' heel? *Current Medical Research & Opinion*. 2011;27(8):1551–62. doi: 10.1185/03007995.2011.589433
83. Cziraky MJ, Willey VJ, McKenney JM, et al. Statin safety: an assessment using an administrative claims database. *Am J Cardiol*. 2006;97(8A):61C–68C. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.12.011
84. Silva MA, Swanson AC, Gandhi PJ, Tataronis GR. Statin-related adverse events: a meta-analysis. *Clin Ther*. 2006;28(1):26–35. doi: 10.1016/j.clinthera.2006.01.005
85. Hyogo H, Ikegami T, Tokushige K, et al. Efficacy of pitavastatin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis with dyslipidemia: An open-label, pilot study. *Hepatol Res*. 2011;41:1057–65. doi: 10.1111/j.1872-034X.2011.00849.x
86. Han KH, Rha SW, Kang HJ, et al. Evaluation of short-term safety and efficacy of HMG-CoA reductase inhibitors in hypercholesterolemic patients with elevated serum alanine transaminase concentrations: PITCH study (Pitavastatin versus atorvastatin to evaluate the effect on patients with hypercholesterolemia and mild to moderate hepatic damage). *J Clin Lipidol*. 2012;6(4):340–51. doi: 10.1016/j.jacl.2012.01.009
87. Davidson MH, Clark JA, Glass LM, Kanumalla A. Statin safety: an appraisal from the Adverse Event Reporting System. *Am J Cardiol*. 2006;97(8A):32C–43C. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.12.008
88. 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—subanalysis of the LIVALO effectiveness and safety (LIVES) study. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17(6):601–9. doi: 10.551/jat.3764
89. Kang WC, Kim M, Park SM, et al. Preventive Effect of Pretreatment with Pitavastatin on Contrast-Induced Nephropathy in Patients with Renal Dysfunction Undergoing Coronary Procedure: PRINCIPLE-II Randomized Clinical Trial. *J Clin Med*. 2020;9(11):3689. doi: 10.3390/jcm9113689
90. Abe M, Maruyama N, Maruyama T, et al. A trial of pitavastatin versus rosuvastatin for dyslipidemia in chronic kidney disease. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22(12):1235–47. doi: 10.5551/jat.29264
91. Seo WW, Seo SI, Kim Y, et al. Impact of pitavastatin on new-onset diabetes mellitus compared to atorvastatin and rosuvastatin: a distributed network analysis of 10 real-world databases. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):82. doi: 10.1186/s12933-022-01524-6
92. Trias F, Pinto X, Corbella E, et al. Differences in the diabetogenic effect of statins in patients with prediabetes. The PRELIPID study. *Med Clin (Barc)*. 2022;158(11):531–9. doi: 10.1016/j.medcli.2021.06.018
93. Yoon D, Sheen SS, Lee S, et al. Statins and risk for new-onset diabetes mellitus. A real-world cohort study using a clinical research database. *Medicine*. 2016;95(46):e5429. doi: 10.1097/MD.0000000000005429

94. Na E, Cho S, Kim DJ, et al. Time-varying and dose-dependent effect of long-term statin use on risk of type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):1–11. doi: 10.1186/s12933-020-01037-0
95. Yamazaki T, Kishimoto J, Ito C, et al. Japan Prevention Trial of Diabetes by Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance (the J-PREDICT study): rationale, study design, and clinical characteristics of 1269 patients. *Diabetol Int*. 2011;2:134–40. doi: 10.1007/s13340-011-0032-0
96. 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 CAPITAIN and PREVAIL-US studies. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(5):775–84. doi: 10.1185/03007995.2013.874989
97. Liu P-Y, Lin L-Y, Lin H-J, et al. Pitavastatin and Atorvastatin Double-Blind Randomized ComPARative Study among High-Risk Patients, Including Those with Type 2 Diabetes Mellitus, in Taiwan (PAPAGO-T Study). *PLOS ONE*. 2013;8(10):e76298. doi: 10.1371/journal.pone.0076298
98. Matsubara T, Naruse K, Arakawa T, et al. Impact of pitavastatin on high-sensitivity C-reactive protein and adiponectin in hypercholesterolemic patients with the metabolic syndrome: The PREMIUM Study. *J Cardiol*. 2012;60(5):389–94. doi: 10.1016/j.jjcc.2012.07.012
99. Hong YJ, Jeong MH, Bae JH, et al. Efficacy and safety of pitavastatins in patients with acute myocardial infarction: Livalo in Acute Myocardial Infarction Study (LAMIS) II. *Korean J Intern Med*. 2017;32(4):656–67. doi: 10.3904/kjim.2016.016
100. Vallejo-Vaz AJ, Seshasai SRK, Kurogi K, et al. Effect of pitavastatin on glucose, HbA1c and incident diabetes: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes. *Atherosclerosis*. 2015;241(12):409–18. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.001
101. Thakker D, Nair S, Pagada A, et al. Statin use and the risk of developing diabetes: a network meta-analysis. *Pharmacoeconomics and drug safety*. 2016;25(10):1131–49. doi: 10.1002/pds.4020
102. Choi YJ, Choi CU, Hwang S-Y, et al. Effect of pitavastatin compared with atorvastatin and rosuvastatin on new-onset diabetes mellitus in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2018;122(6):922–8. doi: 10.1016/j.amjcard.2018/06.017
103. Liu W-T, Lin C, Tsai M-C, et al. Effects of Pitavastatin, Atorvastatin, and Rosuvastatin on the Risk of New-Onset Diabetes Mellitus: A Single-Center Cohort Study. *Biomedicine*. 2020;8(11):499. doi: 10.3390/biomedicine8110499
104. 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.
105. Lee H-Y, Han K-H, Chung W-B, et al. Safety and Efficacy of Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance and hyperlipidemia: randomized, open-labeled, multicentered, Phase IV Study. *Clinical Therapeutics*. 2020;42(10):2036–48. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.07.013
106. Zhao W, Zhao SP. Different effects of statins on induction of diabetes mellitus: an experimental study. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:6211–23. doi: 10.2147/DDDT.S87979
107. Chrusciel P, Sahabkar A, Rembek-Wieliczko M, et al. Impact of statin therapy on plasma adiponectin concentrations: a systematic review and meta-analysis of 43 randomized controlled trial arms. *Atherosclerosis*. 2016;253:194–208. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.897
108. Betteridge DJ, Carmena R. The diabetogenic action of statins: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(2):99–110. doi: 10.1038/nrendo.2015.194
109. Drew BG, Rye KA, Duffy SJ, et al. The emerging role of HDL in glucose metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(4):237–45. doi: 10.1038/nrendo.2011.235
110. Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009;302(2):179–88. doi: 10.1001/jama.2009.976
111. Wu X, Yu Z, Su W, et al. Low levels of ApoA1 improve risk prediction of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Lipidol*. 2017;11(2):362–8. doi: 10.1016/j.jacl.2017.01.009
112. Yamakawa T, Takano T, Tanaka S, et al. Influence of pitavastatin on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb*. 2008;15(5):269–75. doi: 10.5551/jat.e562
113. 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. doi: 10.5551/jat.992
114. Sasaki J, Ikeda Y, Kuribayashi T, et al. A 52-week, randomized, open-label, parallel-group comparison of the tolerability and effects of pitavastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol levels and glucose metabolism in Japanese patients with elevated levels of low density lipoprotein cholesterol and glucose intolerance. *Clin Ther*. 2008;30(6):1089–101. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.05.017
115. Nomura S, Shouzu A, Omoto S, et al. Correlation between adiponectin and reduction of cell adhesion molecules after pitavastatin treatment in hyperlipidemic patients with type 2 diabetes mellitus. *Thromb Res*. 2008;122(1):39–45. doi: 10.1016/j.thromres.2007.08.013
116. Arai H, Hiro T, Kimura T, et al. for the JAPAN-ACS Investigators. More Intensive Effect of Intensive Lipid Lowering is associated with Regression of Coronary Atherosclerosis in diabetic Patients With Acute Coronary Syndrome. Sub-Analysis of JAPAN-ACS Study. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17(10):1096–107. doi: 10.5551/jat.5660
117. Zhou X, Wu L, Chen Y, et al. Forty-eight weeks of statin therapy for type 2 diabetes mellitus patients with lower extremity atherosclerotic disease: Comparison of the effects of pitavastatin and atorvastatin on lower femoral total plaque areas. *J Diabetes Investig*. 2021;12(7):1278–86. doi: 10.1111/jdi.13472
118. Yokote K, Shimano H, Urashima M, Teramoto T. Efficacy and safety of pitavastatin in Japanese patients with hypercholesterolemia: LIVES study and subanalysis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011;9(5):555–62. doi: 10.1586/ERS.11.47
119. Tarim BA, Fici F, Tengiz I, et al. Do Statins Counteract the Effect of Antidiabetic Drugs? Results of the SCEAD Study. *Yonsei Med J*. 2023;64(3):175–80. doi: 10.3349/ymj.2022.0287
120. Huang C, Huang Y, Hsu B. Pitavastatin improves glycated hemoglobin in patients with poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Investig*. 2016;7:769–76. doi: 10.1111/jdi.12483
121. Aberg JA, Sponseller CA, Ward DJ, et al. Pitavastatin versus pravastatin in adults with HIV-1 infection and dyslipidaemia (INTREPID): 12 week and 52 week results of a phase 4, multicentre, randomised, double-blind, superiority trial. *Lancet HIV*. 2017;4(7):e284–e294. doi: 10.1016/S2352-3018(17)30075-9
122. Grinspoon SK, Fitch KV, Zanni MV, et al. Pitavastatin to prevent cardiovascular disease in HIV infection. *N Engl J Med*. 2023;389(8):687–99. doi: 10.1056/NEJMoa2304146
123. Vergallo R, Patrono C. Cardiovascular disease prevention in people living with HIV: from REPRIEVE to a statin of grace. *Eur Heart J*. 2023;44(41):4308–9. doi: 10.1093/eurheartj/ehad594
124. Hoffmann U, Lu MT, Olalere D, et al. Rationale and design of the Mechanistic Substudy of the Randomized Trial to Prevent Vascular Events in HIV (REPRIEVE): Effects of pitavastatin on coronary artery disease and inflammatory biomarkers. *Am Heart J*. 2019;212:1–12. doi: 10.1016/j.ahj.2019.02.011

ОБ АВТОРАХ

* Бубнова Марина Геннадьевна, д-р мед. наук, профессор;
адрес: Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3;
ORCID: 0000-0003-2250-5942;
eLibrary SPIN: 6733-1430;
e-mail: mbubnova@gnicpm.ru

AUTHORS' INFO

* Marina G. Bubnova, MD, Dr. Sci. (Medicine), professor;
address: 10 Petroverigsky lane, bldg 3, 101990 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0003-2250-5942;
eLibrary SPIN: 6733-1430;
e-mail: mbubnova@gnicpm.ru

Галявич Альберт Сарварович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-4510-6197;
eLibrary SPIN: 4694-0795;
e-mail: agalyavich@mail.ru

Ежов Марат Владиславович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-1518-6552;
eLibrary SPIN: 7623-2135;
e-mail: MVEzhov@cardio.ru

Аронов Давид Меерович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-0484-9805;
eLibrary SPIN: 5094-6509;
e-mail: daronov@gnicPM.ru

Виноградова Наталья Николаевна, канд. мед. наук,
врач-кардиолог

Галстян Гагик Радикович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-6581-4521;
eLibrary SPIN: 9815-7509;
e-mail: galstyangagik964@gmail.com

Гуревич Виктор Савельевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-6815-444X;
eLibrary SPIN: 3267-2301;
e-mail: ater@med122.com

Карпов Юрий Александрович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-1480-0458;
eLibrary SPIN: 8961-9362;
e-mail: yuri_karpov@inbox.ru

Козиолова Наталья Андреевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-7003-5186;
eLibrary SPIN: 1044-0503;
e-mail: nakoziolova@mail.ru

Космачева Елена Дмитриевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-8600-0199;
eLibrary SPIN: 5277-2982;
e-mail: kosmachova_h@mail.ru

Матюшин Геннадий Васильевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-0150-6092;
e-mail: fdia@rambler.ru

Сергиенко Игорь Владимирович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-1534-3965;
eLibrary SPIN: 1643-1586;
e-mail: JAD_cardio@mail.ru

Филиппов Александр Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-4413-5068;
eLibrary SPIN: 9717-0103;
e-mail: AEFilippov@hse.ru

Халимов Юрий Шавкатович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-7755-7275;
eLibrary SPIN: 7315-6746;
e-mail: yushkha@mail.ru

Albert S. Galyavich, MD, Dr. Sci. (Medicine), professor;
ORCID: 0000-0002-4510-6197;
eLibrary SPIN: 4694-0795;
e-mail: agalyavich@mail.ru

Marat V. Ezhov, MD, Dr. Sci. (Medicine), professor;
ORCID: 0000-0002-1518-6552;
eLibrary SPIN: 7623-2135;
e-mail: MVEzhov@cardio.ru

David M. Aronov, MD, Dr. Sci. (Medicine), professor;
ORCID: 0000-0003-0484-9805;
eLibrary SPIN: 5094-6509;
e-mail: daronov@gnicPM.ru

Natalia N. Vinogradova, MD, Cand. Sci. (Medicine),
cardiologist

Gagik R. Galstyan, MD, Dr. Sci. (Medicine), professor;
ORCID: 0000-0001-6581-4521;
eLibrary SPIN: 9815-7509;
e-mail: galstyangagik964@gmail.com

Viktor S. Gurevich, MD, Dr. Sci. (Medicine), professor;
ORCID: 0000-0002-6815-444X;
eLibrary SPIN: 3267-2301;
e-mail: ater@med122.com

Yuri A. Karpov, MD, Dr. Sci. (Medicine), professor;
ORCID: 0000-0003-1480-0458;
eLibrary SPIN: 8961-9362;
e-mail: yuri_karpov@inbox.ru

Natalia A. Koziolova, MD, Dr. Sci. (Medicine), professor;
ORCID: 0000-0001-7003-5186;
eLibrary SPIN: 1044-0503;
e-mail: nakoziolova@mail.ru

Elena D. Kosmacheva, MD, Dr. Sci. (Medicine), professor;
ORCID: 0000-0001-8600-0199;
eLibrary SPIN: 5277-2982;
e-mail: kosmachova_h@mail.ru

Gennady V. Matyushin, MD, Dr. Sci. (Medicine), professor;
ORCID: 0000-0002-0150-6092;
e-mail: fdia@rambler.ru

Igor V. Sergienko, MD, Dr. Sci. (Medicine), professor;
ORCID: 0000-0003-1534-3965;
eLibrary SPIN: 1643-1586;
e-mail: JAD_cardio@mail.ru

Alexander E. Philippov, MD, Dr. Sci. (Medicine), professor;
ORCID: 0000-0002-4413-5068;
eLibrary SPIN: 9717-0103;
e-mail: AEFilippov@hse.ru

Iurii Sh. Khalimov, MD, Dr. Sci. (Medicine), professor;
ORCID: 0000-0002-7755-7275;
eLibrary SPIN: 7315-6746;
e-mail: yushkha@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author