

УДК: 616.13-004.6:616-08:615

Современные достижения в поиске идеального статина. Питавастатин – особенности, клиническая эффективность и безопасность (обзор литературы).

О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Е.И. Лебедь, Ю.А. Лутай

Current developments in search of the perfect statins. Pitavastatin – especially clinical efficacy and safety (review).

O.N. Kruchkova, E.A. Izkova I.I. Liebied., J.A. Lutai

ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского» г. Симферополь

Ключевые слова: атеросклероз, лечение, питавастатин

В обзоре проанализировано состояние проблемы сердечно-сосудистых заболеваний в Украине, занимающих лидирующее место в структуре заболеваемости и смертности. Показана тесная связь между развитием атеросклероза и наличием нарушений липидного спектра. Проанализировано состояние проблемы липидоснижающей терапии. Показаны преимущества и недостатки различных классов липидоснижающих препаратов. Обзор посвящен исследованию представителя последней генерации статинов – питавастатину. Проанализированы исследования, подтверждающие эффективность данного препарата, достоверное снижение риска возникновения сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, а так же риска внезапной сердечной смерти. Показаны побочные эффекты препарата. Отмечен высокий профиль безопасности и переносимости, снижение риска межлекарственных взаимодействий.

Сердечно-сосудистые заболевания в Украине, как и в мире в целом, занимают лидирующее место в структуре заболеваемости и смертности [1,2]. В

большинстве случаев основа патогенеза их развития состоит в атеросклеротическом поражении кровеносных сосудов, что обуславливает в нашей стране в 67,5% развитие ишемической болезни сердца и в 21,8% – цереброваскулярных заболеваний [3,4].

Многочисленные клинические, эпидемиологические и экспериментальные исследования доказали существование тесной связи между развитием атеросклероза и наличием нарушений липидного спектра. Формирование этой концепции является заслугой нашей отечественной школы, почти сто лет назад профессор Н. Н. Аничков выдвинул идею, что «без холестерина не может быть атеросклероза».

Сегодня в понимании различных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний решающую роль сыграло Фремингемское исследование, ставшее основой формирования принципов первичной и вторичной профилактики сердечно-

¹95006, Украина, Симферополь, Крым, бульв. Ленина 5/7, e-mail office@csmu.strace.net

сосудистых заболеваний. Исследования последних лет показали, что наряду с гиперхолестеринемией, целый ряд других нарушений липидного спектра так же способствуют развитию сердечно-сосудистой патологии [4]. Это такие нарушения, как избыточный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), гипертриглицеридемия, низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП).

Одним из важнейших направлений первичной и особенно вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний является современная медикаментозная терапия дислипидемий. Эффективность липидснижающей терапии, прежде всего при использовании статинов, в снижении риска осложнений и уровня смертности доказана для всех категорий пациентов высокого кардио-сосудистого риска [4].

Важной информацией, полученной в результате последних исследований, являются установленные нелипидные эффекты статинов, что объясняет положительное влияние этого класса лекарственных препаратов на прогноз пациентов с нормальным уровнем холестерина. Кроме того, исследования reversal, asteroid убедительно продемонстрировали возможность достижения регресса атеросклеротических бляшек путем агрессивной липидснижающей терапии статинами. В целом, накопленные данные доказательной медицины способствовали тому, что в настоящее время терапия статинами стала одним из обязательных направлений базисного лечения всех больных высокого сердечно-сосудистого риска [5,6].

В тоже время, накопленный за последние десятилетия научный и клинический опыт использования статинов выявил целый ряд возможных проблем. Они связаны с отсутствием достаточного эффекта представителей первых поколений на различные варианты дислипидемий, с возможными межлекарственными взаимодействиями или побочными эффектами.

Кроме того, четко обозначилась тенденция увеличения числа пациентов с несколькими или многочисленными сопутствующими заболеваниями, что существенно меняет и усложняет общий профиль риска применения статинов. Частое клиническое сочетание дислипидемии с ИБС, инсультом, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, ХБП требует усовершенствования этой лекарственной группы и создания препарата, близкого к идеальному.

Идеальный для таких пациентов статин должен обладать свойствами, позволяющими одновременно улучшать профиль липидов и снижать общий риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Такой препарат должен обеспечивать снижение общего уровня ХС, а также ХС ЛПНП и повышение уровня ХС ЛПВП. Клиническая эффективность идеального статина должна быть подтверждена результатами исследований с большим числом паци-

ентов из разных групп риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Исследования должны предусматривать возможности использования препарата в первичной и вторичной профилактике. С точки зрения безопасности для идеального статина должны быть характерны низкий уровень взаимодействия с другими лекарственными средствами, что особенно важно для пациентов, которым показано комплексное лечение.

Во многом параметрам идеального статина соответствует представитель последней генерации этого класса лекарственных препаратов – питавастатин. Молекула питавастатина была разработана в Японии и выведена на местный фармацевтический рынок в 2003 году. На сегодняшний день препарат успешно используется в странах Европы, Азии и Америки. Летом 2013 использование питавастатина (Ливазо, RECORDATI) стало возможным и в практике врачей Украины.

Молекула питавастатина имеет целый ряд отличительных от других статинов особенностей. Характерное строение молекулы (основа – гептоноат, центральное хинолиновое кольцо и боковые цепи из частей фторфенила и циклопропила) обеспечивает лучшую фармакокинетику и достоверную эффективность снижения ХС ЛПНП при малых дозах. В отличие от других статинов, циклопропиловая группа молекулы питавастатина исключает его метаболизм через систему цитохрома P450, что обеспечивает низкую частоту взаимодействий с другими фармакологическими препаратами. Питавастатин в неизменном виде быстро выводится из печени в желчь, но подвергается энтерогепатической рециркуляции, что обуславливает длительность его действия. Вместе с тем, питавастатин обладает сильным эффектом увеличения ХС ЛПВП без негативного влияния на обмен глюкозы, что делает его пригодным для длительного приема [9,14].

Основной, клинически значимой особенностью этого нового современного ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы является сочетание высокой липидрегулирующей эффективности с самым низким потенциалом межлекарственного взаимодействия, что обеспечивает оптимальное лечение пациентов, вынужденных постоянно принимать несколько медикаментов. Уникальный метаболический профиль обусловлен тем, что в отличие от большинства статинов, питавастатин минимально метаболизируется цитохромом CYP2C9, а метаболизм большинства препаратов осуществляется по пути CYP450.

В рекомендациях Европейской Ассоциации кардиологов по лечению дислипидемий 2011 года [5] обозначена основная цель гиполлипидемической терапии – достижение целевых уровней ХС ЛПНП. В исследованиях III и IV фазы установлена эквивалентность питавастатина в снижении уровня ХС ЛПНП применению аторвастатина и розувастатина. При этом сопоставимый клинический эффект наблюдался при назначении питавастатина в значительно более низких дозах. Установлено эквива-

лентное снижение уровня ХС ЛПНП при использовании питавастатина в дозе 1-4 мг и аторвастатина в дозе 10-20 мг [13,15].

Снижение уровня ХС ЛПНП в сыворотке с использованием статинов – проверенная стратегия уменьшения возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Однако даже при максимальном снижении уровня ХС ЛПНП этот риск уменьшается приблизительно на 1/3, что свидетельствует о наличии других факторов риска. Установлено, что низкий уровень ХС ЛПВП является независимым фактором риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому задачами терапевтической стратегии должно быть не только снижение уровня ХС ЛПНП, но и нормализация уровня ХС ЛПВП. По данным Teramoto T. et al. [12] лечение питавастатином обеспечивает постоянное и значительное, почти на 30%, повышение уровня ХС ЛПВП у пациентов с его низким исходным уровнем. Кроме того, применение данного препарата оказывает длительное положительное влияние на содержание и других атерогенных липидов, в частности триглицеридов.

Исследования japan-acs, together показали влияние питавастатина на клинические конечные точки. Сравнительная оценка эффективности питавастатина и аторвастатина у больных с острым коронарным синдромом показала, что эффективность питавастатина в дозе 4 мг была не ниже, чем аторвастатина в дозе 20 мг, кроме того наблюдался регресс атеросклеротических бляшек в венечных сосудах, на которых выполняли чрескожные вмешательства. В исследовании together использование внутрисосудистой ультразвуковой эхокардиографии показало, что терапия питавастатином способствовала снижению ХС ЛПНП на 34,5%, повышению ХС ЛПВП на 17,8%, что сопровождалось уменьшением количества атеросклеротических бляшек желтого типа (признак нестабильности бляшки) в наиболее пораженных сегментах коронарных артерий.

Питавастатину присущи ряд плеiotропных эффектов, которые обуславливают его особые преимущества. В исследовании *in vitro* на клетках NuH, а так же на основании результатов расширенного исследования III фазы показано, что использование питавастатина способствует уменьшению тяжести воспалительного процесса, окисления липидов, восстановлению функции эндотелия, уменьшению выраженности обусловленных ожирением нарушений обмена веществ, улучшению обмена глюкозы и функции почек.

Для данного препарата доказано улучшение прогноза пациентов высокого кардиоваскулярного риска. Так, в исследовании LIVES [8] установлено достоверное снижение риска возникновения сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, а так же риска внезапной сердечной смерти при достижении целевого уровня ХС ЛПНП и ХС ЛПВП. По данным Maeyama T. et al. [11], при сравнении эффективности питавастатина, аторвастатина и правастатина у пациентов после ЧКВ было показа-

но, что применение всех статинов способствовало достоверному снижению риска повторных сердечно-сосудистых событий, однако питавастатин оказался эффективнее других статинов.

Во всех проведенных клинических исследованиях отмечен высокий профиль безопасности и переносимости питавастатина. Хорошая переносимость подтверждена, в том числе, и у пациентов пожилого возраста.

Из инструкции по применению показания для использования питавастатина (Ливазо, RECORDATI): для снижения повышенного общего ХС и ХС ЛПНП; взрослым пациентам с первичной гиперхолестеринемией, в том числе гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией и комбинированной (смешанной) дислипидемией, когда реакция на диету и другую немедикаментозную терапию является недостаточной.

Стандартная начальная доза 1 мг в сутки. Большинству пациентов необходима доза 2 мг. Корректировать дозу рекомендуется с интервалом не менее 4 нед. Препарат может быть использован в любое время суток, независимо от приема пищи.

Противопоказания: известная гиперчувствительность к питавастатину или любому из вспомогательных веществ или других статинов; печеночная недостаточность тяжелой степени, заболевание печени в активной стадии или стойкое повышение сывороточных трансаминаз невыясненной этиологии (в >3 раза выше верхней границы нормы); значение клиренса креатинина в >5 раз превышает верхнюю границу нормы; миопатия; одновременная терапия циклоспорином.

Таким образом преимуществами использования представителя наиболее современной генерации статинов – питавастатина (Ливазо, RECORDATI) являются:

- достоверное снижение уровня холестерина ЛПНП и увеличение содержания ХС ЛПВП, в т. ч. у пациентов повышенного риска;
- достоверное снижение риска возникновения сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, а так же риска внезапной сердечной смерти при достижении целевого уровня ХС ЛПНП и ХС ЛПВП;
- значимое уменьшение объема атеросклеротических бляшек в венечных артериях вследствие изменения уровня липопротеинов в сыворотке крови;
- значительное снижение риска межлекарственных взаимодействий, что позволяет безопасно использовать питавастатин у пациентов, вынужденных постоянно принимать несколько лекарственных препаратов;
- высокая клиническая эффективность при использовании значительно меньших доз, чем у других статинов;
- оптимальный профиль безопасности.

Литература:

1. ВОЗ. Інформаційний бюлетень №317 / Серцево-судинні захворювання / Септятьор 2011 г. – режим доступу/ <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/index.html>.
2. Державна служба статистики України – режим доступу <http://www.ukrstat.gov.ua/>
3. Медико-соціальні аспекти хвороб системи кровообігу (Аналітично-статистичний посібник) / За редакцією В.М. Коваленка, В.М. Корнацького – Київ., 2009. – 146с.
4. Серцево-судинні захворювання. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування. / За редакцією В.М. Коваленка, М.І. Лутай – К.:МОРИОН, 2011. – 408с.
5. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias // *European Heart Journal* (2011) 32, 1769–1818.
6. Arrigo FG Cicero, Ada Dormi, Sergio D'Addato, Claudio Borghi. (2011) From risk factor assessment to cardiovascular disease risk and mortality modification: the first 40 years of the Brisighella Heart Study. *Clinical Lipidology* 6:3, 269-276
7. Chapman M.J. Role of HDL-C as a cardiovascular risk factor: clinical relevance of pitavastatin. *From Clinical Lipidology* (2012), 7(3s), 17-24
8. Kastelein J.J.P., Braamskamp M. Pitavastatin: an overview of the LIVES study. // *Clin. Lipidol.* – 2012. – V. 7, N3, suppl. 1. – P. 25-31.
9. Chapman M.J., Kastelein J.J.P. Pitavastatin: a new option for the reduction of cardiovascular risk factors. (Poster-Abstract) // *Clinical Lipidology*.-2012. – V. 7, N3, suppl. 1.
10. Catapano A.L. Pitavastatin: a different pharmacological profile. *From Clinical Lipidology* .-2012. – V. 7, N3. – P. 3-9
11. Mizuma H., Inoue T., Takano H., Shindo S., Oka T., Fujimatsu D., Kimabara Y., Node K., Komuro I. Rationale and design of a study to evaluate effects of pitavastatin on Japanese patients with chronic heart failure: the pitavastatin heart failure study (PE-ARL study). // *International journal of cardiology*.-2012.-V. 156.№2.-P. 144-7
12. Teramoto T. The clinical impact of pitavastatin: comparative studies with other statins on LDL-C and HDL-C. // *Expert opinion on pharmacotherapy*.-2012.-V.13.№6.-P. 859-65
13. Duggan S.T. Pitavastatin: a review of its use in the management of hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia. // *Drugs*.-2012.-V.72.№4.-P. 565-84
14. Claudio Borghi, Arrigo FG Cicero Which statin is the ideal statin for polymedicated patients? // *Clin. Lipidol.* – 2012. – V: 7, N3, suppl. 1. – P. 11–16.
15. Kishida K. Effects of pitavastatin on HDL metabolism // *Clin. Lipidol.* – 2013. – V. 8 (1). – P. 55–68.

Современные достижения в поиске идеального статина. Питавастатин – особенности, клиническая эффективность и безопасность (обзор литературы).

О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Е.И. Лебедь, Ю.А. Лутай

Сердечно – сосудистые заболевания в Украине занимают лидирующее место в структуре заболеваемости и смертности . Существует тесная связь между развитием атеросклероза и наличием нарушений липидного спектра . Одним из важнейших направлений первичной и особенно вторичной профилактики сердечно – сосудистых заболеваний является современная медикаментозная терапия дислипидемий .

Цели Обзор посвящен исследованию представителя последней генерации статинов – питавастатину . Проанализированы исследования , подтверждающие эффективность данного препарата , плейотропные эффекты . Отмечен высокий профиль безопасности и переносимости , снижение риска межлекарственных взаимодействий .

Методы . Молекула питавастатина была разработана в Японии и выведена на местный фармацевтический рынок в 2003 году . На сегодняшний день препарат успешно используется в странах Европы , Азии и Америки , зарегистрирован и в Украине . Молекула питавастатина обеспечивает лучшую фармакокинетику и достоверную эффективность снижения ХС ЛПНП при малых дозах , более высокую биодоступность питавастатина по сравнению с другими статинами . Вместе с тем , питавастатин обладает сильным эффектом увеличения ХС ЛПВП без негативного влияния на глюкозный обмен , что делает его пригодным для длительного приема . Питавастатину присущи ряд плейотропных эффектов .

Результаты Исследования japan -acs , together показали влияние питавастатина на клинические конечные точки . Живет в исследовании установлено достоверное снижение риска возникновения сердечно – сосудистых и цереброваскулярных заболеваний , а так же риска внезапной сердечной смерти при достижении целевого уровня ХС ЛПНП и ХС ЛПВП . Во всех проведенных клинических исследованиях отмечен высокий профиль безопасности и переносимости питавастатина .

Выводы . Таким образом преимуществами использования представителя наиболее современной генерации статинов – питавастатина (Ливазо , RE-CORDATI) являются достоверное снижение уровня холестерина ЛПНП и увеличение содержания ХС ЛПВП , в т . ч . у пациентов повышенного риска . Отмечено достоверное снижение риска возникновения сердечно – сосудистых и цереброваскулярных заболеваний , а так же риска внезапной сердечной смерти при достижении целевого уровня ХС ЛПНП и ХС ЛПВП . Зарегистрировано значимое уменьшение объема атеросклеротических бляшек в венечных артериях вследствие изменения уровня липопротеинов в сыворотке крови .

Выявлено значительное снижение риска межлекарственных взаимодействий , что позволяет безопасно использовать питавастатин у пациентов постоянно принимающих несколько лекарственных препаратов . Доказана высокая клиническая эффективность при использовании значительно меньших доз , чем у других статинов с оптимальным профилем безопасности .

Ключевые слова: атеросклероз , лечение , питавастатин .

Сучасні досягнення в пошуках ідеального статина. Пітавастатин – особливості , клінічна ефективність і безпека (огляд літератури) .

О.Н. Крючкова , Е.А. Ицкова , Є.І. Лебедь , Ю.О. Лутай

В огляді проаналізовано стан проблеми серцево – судинних захворювань в Україні , що займають лідируюче місце в структурі захворюваності та смертності . Показаний тісний зв'язок між розвитком атеросклерозу і наявністю порушень ліпідного спектра . Проаналізовано стан проблеми ліпідознижуючої терапії , переваги та недоліки різних класів ліпідознижуючих препаратів . Огляд присвячено дослідженню представника останньої генерації статинів – пітавастатину . Проаналізовані дослідження , що підтверджують ефективність препарату , достовірне зниження ризику виникнення серцево – судинних та цереброваскулярних захворювань , а також ризику раптової серцевої смерті . Відзначено високий профіль безпеки , зниження ризику між лікарських взаємодій .

Ключові слова : атеросклероз , лікування , пітавастатин .

Current developments in search of the perfect statins. Pitavastatin – especially clinical efficacy and safety (review).

О.Н. Kruchkova , Е.А Izkova I.I. Liebied., J.A. Lutai

Background. Cardiovascular disease in Ukraine has a leading position in the structure of morbidity and mortality. There is a close link between the development of atherosclerosis and the presence of the lipid spectrum. One of the most important areas of primary and especially secondary prevention of cardiovascular disease is a modern drug treatment of dyslipidemia .

Objectives. This paper reviews research representative of the latest generation of statins – Pitavastatin . Analyzed studies supporting the efficacy of the drug, the pleiotropic effects. There was a high safety and tolerability profile , reducing the risk of drug-drug interactions.

Methods. Pitavastatin molecule was developed in Japan and brought to the local pharmaceutical market in 2003. To date, the drug has been used successfully in Europe , Asia and America, and is registered in Ukraine. Pitavastatin molecule provides better pharmacokinetics and significant efficacy in reducing LDL small doses, pitavastatin higher bioavailability compared with other statins. However , pitavastatin has a strong effect of increasing HDL cholesterol levels without affecting glucose metabolism , which makes it suitable for prolonged use . Pitavastatin has a number of pleiotropic effects.

Results Studies japan-ac, together showed the influence of pitavastatin on clinical endpoints . The study found LIVES significantly reduced the risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases , as well as the risk of sudden cardiac death in achieving target LDL-C and HDL-C . In all the clinical studies was a high safety profile and tolerability of pitavastatin .

Conclusions. Thus the benefits of using the most representative contemporary generation statins – pitavastatin (Livazo , RECORDATI) are significantly reduced LDL cholesterol and increase in HDL-C , including patients at risk. There was a significant reduction in the risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases , as well as the risk of sudden cardiac death in achieving target LDL-C and HDL-C . Registered significant reduction of atherosclerotic plaques in the coronary arteries due to changes in lipoprotein levels in blood serum. There was a significant reduction in the risk of drug-drug interactions that can be used safely in patients pitavastatin is constantly taking several medications. Proved clinical efficacy using much smaller doses than those of other statins with optimal safety profile.

Keywords: atherosclerosis , treatment , pitavastatin .