

Применение питавастатина в реальной клинической практике. Оптимальное соотношение пользы и риска.

Ю.А. Лутай, О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна

Application of pitavastatin in actual clinical practice. Optimal ratio of benefits and risks.

J.A. Lutai, O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, E.Y. Turna

Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины). Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, кардиоваскулярный риск, дислипидемии, питавастатин

Резюме

Применение питавастатина в реальной клинической практике. Оптимальное соотношение пользы и риска.

Ю.А. Лутай, О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна

В лечении дислипидемий самым эффективным и безопасным классом препаратов остаются статины. В Республике Крым накоплен клинический опыт использования препарата питавастатин, который был зарегистрирован в Украине в 2013 году под торговым названием Ливазо (Recordati, Италия).

Цель работы: Оценить динамику липидного спектра при назначении питавастатина у больных высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска.

Материал и методы:

Было обследовано 29 пациентов (15 мужчин и 14 женщин) в возрасте от 35 до 65 лет с гиперлипидемией и высоким или очень высоким абсолютным риском 10-летней коронарной смерти. У 12 больных, включенных в исследование, был установлен диагноз гипертонической болезни, у 8 – ИБС, стабильной стенокардии напряжения, у 9 – ИБС, постинфарктного кардиосклероза. У всех участников была выявлена дислипидемия, с уровнем общего холестерина (ОХС) в плазме крови > 5,5 ммоль/л, ХС ЛПНП > 3 ммоль/л. Отобранные пациенты до включения в исследование в течение 2 и более месяцев принимали генерические аналоги аторвастатина в дозе 20-40 мг или розувастатина в дозе 10-20 мг. Основным критерием включения в исследование было отсутствие достижения целевого уровня ХС ЛПНП на фоне максимально переносимых доз генерических аналогов аторвастатина и розувастатина. В связи с невозможностью достичь целевых уровней ли-

Лутай Юлия Александровна, доцент, кандидат медицинских наук, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 E-mail: Corpulmo@yandex.ru

Крючкова Ольга Николаевна, профессор, доктор медицинских наук, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 E-mail: kryuchkova62@yandex.ru

Ицкова Елена Анатольевна, доцент, кандидат медицинских наук, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) E-mail: Corpulmo@yandex.ru

Турна Эльвира Юсуфовна Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Ассистент, кандидат медицинских наук E-mail: Corpulmo@yandex.ru

пидов эти препараты были отменены и назначен Ливазо в дозе 2 мг или 4 мг в течение 8 недель. Начальная доза зависела от исходного уровня ХС ЛПНП. Стартовая доза составляла 2 мг, дозу 4 мг принимали больные, у которых уровень ХС ЛПНП следовало снизить больше, чем на 50%. До и через 2 месяца после начала лечения определялись уровни общего холестерина, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ.

Результаты и обсуждение

Через 8 недель после начала приема питавастатина, наиболее выраженный гиполипидемический эффект был получен в отношении снижения уровня ОХС, ХС ЛПНП. Также лечение питавастатином обеспечивает постоянное и значительное, повышение уровня ХС ЛПВП у пациентов с его низким исходным уровнем и оказывает длительное положительное влияние на содержание и других атерогенных липидов, в частности триглицеридов.

При оценке безопасности препарата побочных эффектов не зарегистрировано, уровень трансаминаз статистически значимо не изменился, отмены препарата не требовалось.

Таким образом, питавастатин эффективен в достижении целевых значений липидного спектра крови у пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска за счет статистически значимого снижения уровня ОХС, ТГ и ХС ЛПНП, повышения уровня ХС ЛПВП. При недостаточном гиполипидемическом эффекте на фоне лечения генерическими аналогами аторвастатина и розувастатина дальнейшее лечение питавастатином позволило достигнуть целевые уровни ХС ЛПНП у 23 (79,3%) пациентов. Применение питавастатина в исследовании не сопровождалось клинически значимыми побочными эффектами.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, кардиоваскулярный риск, дислипидемии, питавастатин

Summary

Application of pitavastatin in actual clinical practice. Optimal ratio of benefits and risks.

J.A. Lutai, O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, E.Y. Turna

In the treatment of dislipidemij the most effective and safest class of drugs remain statins. Republic of Crimea has accumulated clinical experience using the drug pitavastatin, which was registered in Ukraine in the year 2013 under the trade name Livazo (Recordati, Italy).

Aim of article: to assess the dynamics of lipid spectrum in the appointment of pitavastatina among patients with high and very high cardiovascular risk, who have not reached the target levels of low density lipoprotein cholesterol treatment with generic analogs of atorvastatin and rosuvastatin.

Materials and methods: 29 patients (15 men and 14 women) between the ages of 35 to 65 years with hyperlipidaemia, high or very high absolute risk 10-year coronary death were examined. 12 patients included in the study, was diagnosed of hypertension, 8-ischemic heart disease, stable stenocardia voltage, 9-ischemic heart disease, cardiosclerosis postmyocardial infarction.

All participants have identified the Dyslipidemia, with levels of total cholesterol (OCHS) in plasma > 5, 5 mmol/l, CHOLESTEROL LDL > 3 mmol/l Selected patients included in the study had been taking the generic equivalent of atorvastatin dose of 20-40 mg or rosuvastatin at a dose of 10-20 mg. for 2 or more months. The main criterion for inclusion in the study was the absence of a target LDL CHOLESTEROL level amid maximum dose generic portable analogues of atorvastatin and rosuvastatin.

Because it was inabile to achieve target levels of lipids, these drugs have been cancelled and Livazo at a dose of 2 mg or 4 mg for 8 weeks was appointed. Initial dose depended on the initial level of LDL CHOLESTEROL. The starting dose was 2 mg. The patients whose LDL cholesterol levels should be decreased by more than 50% took 4 mg dose. Before and 2 months after the start of treatment the levels of total cholesterol, LDL CHOLESTEROL, high density lipoprotein cholesterol, triglycerides.

Results and discussion: In 8 weeks after the start of the pitavastatin taking, the best lowering effect was obtained in reducing levels of LDL CHOLESTEROL, high density lipoprotein cholesterol, Pitavastatin also provides a constant and significant increase in the level of HDL CHOLESTEROL among patients with low baseline levels and provides long-lasting positive impact on the content of others atherogenic lipid and including triglycerides.

When assessing the safety of the drug side effects is not registered, the transaminase level statistically significantly unchanged, preparation is not required.

Thus, pitavastatin is effective in achieving the target indicators of blood lipid spectrum among patients with high and very high cardiovascular risk by a statistically significant reduction in the level of OCHS, TG and LDL CHOLESTEROL, raising HDL CHOLESTEROL.

Insufficient hypolipidemic effect of treatment with generic analogs of atorvastatin and rosuvastatin further pitavastatin treatment allowed to achieve target levels of LDL CHOLESTEROL (79.3%) among 23 patients. use of pitavastatin in the study had not been accompanied by a clinically significant side effects.

Keywords: cardiovascular disease, cardiovascular risk, Dyslipidemia, pitavastatin

Российская Федерация занимает одно из лидирующих мест в мире по смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [1]. При этом часто поражаются лица трудоспособного молодого и среднего возраста. Избыточная смертность объясняется, в первую очередь, высокой распространенностью факторов риска атеросклероза, основным из которых являются дислипидемии.

В октябре 2016 года были представлены обновленные европейские рекомендации по лечению дислипидемий. Согласно данному документу, пациентам с очень высоким сердечно-сосудистым риском рекомендуются целевые значения холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) менее 1,8 ммоль/л или 50% снижения его уровня, если исходные значения находятся в диапазоне 1,8-3,5 ммоль/л. Для пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском целевые значения ХС ЛПНП должны быть менее 2,6 ммоль/л или 50% снижения его уровня, если исходные значения находятся в диапазоне 2,6-5,2 ммоль/л. Для пациентов с умеренным или низким риском уровень ХС ЛПНП - менее 3 ммоль/л. [2].

В лечении дислипидемий самым эффективным и безопасным классом препаратов остаются статины. Назначать статины рекомендуется вплоть до максимальной рекомендованной дозы или максимально переносимой дозы для достижения целевого уровня показателей липидного обмена [2].

С момента первого клинического использования статинов в начале 1970-х годов в мире зарегистрированы ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин, розувастатин и питавастатин.

Питавастатин впервые введен в клиническую практику в 2003 году в Японии для лечения первичной или смешанной дислипидемии. В Республике Крым накоплен клинический опыт использования препарата питавастатин, который был зарегистрирован в Украине в 2013 году под торговым названием Ливазо (Recordati, Италия). Молекула питавастатина содержит циклопропиловую группу, что обеспечивает эффективное ингибирование ГМГ-

КоА-редуктазы и выраженный гиполипидемический эффект. Питавастатин обладает способностью хорошо абсорбироваться, умеренной липофильностью и наивысшей в своей группе биодоступностью (>60%), что в клиническом отношении означает возможность использования меньших доз для достижения таких же эффектов, как и при применении высоких доз других статинов [3].

В исследованиях установлена эквивалентность питавастатина в снижении уровня ХС ЛПНП аторвастатину и розувастатину. При этом сопоставимый клинический эффект наблюдается при назначении питавастатина в значительно более низких дозах [4].

Цель работы

Оценить динамику липидного спектра при назначении питавастатина у больных высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска, не достигших целевых уровней ХС ЛПНП на фоне лечения генерическими аналогами аторвастатина и розувастатина.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе ГБУЗ РК «7 городская клиническая больница», г. Симферополь. В нем принимали участие 29 пациентов (15 мужчин и 14 женщин) в возрасте 35-65 лет. У 12 больных, включенных в исследование, был установлен диагноз Гипертонической болезни, у 8 – ИБС, стабильной стенокардии напряжения, у 9 – ИБС, постинфарктного кардиосклероза. У всех участников была выявлена дислипидемия, с уровнем общего холестерина (ОХС) в плазме крови > 5,5 ммоль/л, ХС ЛПНП > 3 ммоль/л. Отобранные пациенты до включения в исследование в течение 2 и более месяцев принимали генерические аналоги аторвастатина в дозе 20-40 мг или розувастатина в дозе 10-20 мг. Основным критерием включения в исследование было отсутствие достижения целевого уровня ХС ЛПНП на фоне максимально переносимых доз генерических аналогов аторвастатина и розувастатина.

Табл. 1

Показатели липидного спектра в начале исследования (M±m)

Показатель	Мужчины n=15	Женщины n=14
ОХС ммоль/л	5,96±0,10*	5,98±0,08
ХС ЛПВП ммоль/л	0,95±0,05*	1,02±0,02
ХС ЛПНП ммоль/л	3,62±0,12*	3,65±0,11
ТГ ммоль/л	2,14±0,07*	2,09±0,06

Табл. 2

Динамика показателей липидного профиля через 2 месяца лечения

Показатель	Мужчины n=15	Женщины n=14
ОХС ммоль/л	4,45±0,08*	4,37±0,08*
ХС ЛПВП ммоль/л	1,23±0,05*	1,31±0,02*
ХС ЛПНП ммоль/л	1,92±0,12*	1,88±0,11*
ТГ ммоль/л	1,64±0,07*	1,56±0,06*

Примечание: * – различия статистически значимы (P< 0,05).

Динамика биохимических показателей крови на фоне лечения

Показатель	Мужчины n=15		Женщины n=14	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
АЛТ, МЕ/л	28,09± 0.06	28,26± 0.07	28,26± 0.05	28,71± 0.06
Глюкоза, ммоль/л	4,67± 0.02	4,52± 0.02	4,54± 0.07	4,63± 0.06

В дальнейшем использовался питавастатин в дозе 2 мг или 4 мг в течение 8 недель. Начальная доза зависела от исходного уровня ХС ЛПНП. Стартовая доза составляла 2 мг, дозу 4 мг принимали больные, у которых уровень ХС ЛПНП следовало снизить больше, чем на 50%. До и через 2 месяца после начала лечения определялись уровни ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ. На всем протяжении исследования больные соблюдали гипополипидемическую диету, получали базовую терапию кардиоваскулярного заболевания с использованием антиангинальных, гипотензивных препаратов и дезагрегантов.

Данные обработаны с помощью статистической программы Statistica 99 (StatSoft, США). Статистическая обработка результатов исследования проводилась по методу Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В начале исследования всем участникам, независимо от дозы препарата, которую они принимали, было проведено определение уровня липидов в плазме крови. Результаты приведены в таблице 1.

Через 2 месяца после приема питавастатина отмечалось достоверное улучшение липидного спектра (Табл. 2).

При лечении питавастатином, в нашей работе, как и в других исследованиях, наиболее выраженный гипополипидемический эффект был получен в отношении снижения уровня ОХС (с $5,96 \pm 0,10$ до $4,45 \pm 0,08$ ммоль/л, $P < 0,05$ у мужчин и с $5,98 \pm 0,08$ до $4,37 \pm 0,08$, $P < 0,05$ у женщин). Уровень ХС ЛПНП снизился с $3,62 \pm 0,12$ до $1,92 \pm 0,12$, $P < 0,05$ у мужчин и с $3,65 \pm 0,11$ до $1,88 \pm 0,11$, $P < 0,05$ у женщин. В целом на фоне лечения питавастатином целевые уровни ХС ЛПНП удалось достигнуть у 23 (79,3%) пациентов. Достигнутое достоверное снижение уровня ОХС и ХС ЛПНП через небольшой срок от начала лечения позволяет проводить эффективную профилактику возникновения кардиоваскулярных событий в последующем.

Известно, что низкий уровень ХС ЛПВП является независимым фактором риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [5], поэтому задачами терапевтической стратегии должно быть не только снижение уровня ХС ЛПНП, но и нормализация уровня ХС ЛПВП. По данным Teramoto T. et al. [6], лечение питавастатином обеспечивает постоянное и значительное, почти на 30%, повышение уровня ХС ЛПВП у пациентов с его низким исходным уровнем и оказывает длительное положительное влияние на содержание и других атерогенных ли-

пидов, в частности триглицеридов. В нашем исследовании отмечено достоверное увеличение уровня ЛПВП с $0,95 \pm 0,05$ до $1,23 \pm 0,05$, $P < 0,05$ у мужчин и с $1,02 \pm 0,02$ до $1,31 \pm 0,02$, $P < 0,05$ у женщин, а также снижение уровня ТГ с $2,14 \pm 0,07$ до $1,64 \pm 0,07$, $P < 0,05$ у мужчин и с $2,09 \pm 0,06$ до $1,56 \pm 0,06$, $P < 0,05$ у женщин. Полученные нами данные совпадают с данными литературы.

Как известно, безопасность – один из важнейших критериев выбора препаратов. На фоне применения питавастатина оценивались уровни АЛТ и глюкозы крови. В нашем исследовании на фоне лечения питавастатином в течение 2 мес. побочных эффектов не зарегистрировано, уровень трансаминаз и глюкозы статистически значимо не изменился, отмены препарата не требовалось (таблица 3). По данным литературных источников, кроме характерной для питавастатина низкой частоты побочных эффектов, этот статин менее подвержен риску лекарственных взаимодействий, что объясняется метаболизмом цитохромом CYP2C9, в отличие от других статинов, которые метаболизируются через цитохромную систему CYP450 [7].

Таким образом, питавастатин эффективен в достижении целевых значений липидного спектра крови у пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска за счет статистически значимого снижения уровня ОХС, ТГ и ХС ЛПНП, повышения уровня ХС ЛПВП. При недостаточном гипополипидемическом эффекте на фоне лечения генерическими аналогами аторвастатина и розувастатина дальнейшее лечение питавастатином позволило достигнуть целевые уровни ХС ЛПНП у 23 (79,3%) пациентов. Применение питавастатина в исследовании не сопровождалось клинически значимыми побочными эффектами.

Литература

1. Вишневецкий А.Г. Смертность в России: несостоявшаяся вторая эпидемиологическая революция. Демографическое обозрение. 2014;Т.1, № 4: 5–40.
2. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European heart journal*.2016; 37 (47): 3483-3485
3. Catapano A.L. Pitavastatin — pharmacological profile from early phase studies. *Atheroscler Suppl*. 2010;12: 37.
4. Duggan S.T. Pitavastatin: a review of its use in the management of hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia. *Drugs*.2012.;V.72.№4:565-84
5. Mao Y., Yu J.-M., Zhan Y.-Q. et al. Safety and efficacy of pitavastatin in patients with hypercholesterolemia: a multicenter study. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2012.; 92(14): 968-973.
6. Teramoto T., Shimano H., Yokote K. et al. New evidence on pitavastatin: efficacy and safety in clinical studies. *Expert Opin. Pharmacother*. 2010; 11(5): 817-828.
7. Catapano A.L. Pitavastatin: a different pharmacological profile. *From Clinical Lipidology*.2012; V. 7, N3: 3-9