



Пристром А.М.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск,
Беларусь

Питавастатин: что нам нужно знать?

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 12.07.2023

Принята: 28.08.2023

Контакты: prystrom71@mail.ru

Резюме

В статье рассматриваются основные характеристики питавастатина – статина нового поколения. Показаны особенности его фармакологического действия, позволяющие на фоне снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности более эффективно по сравнению с другими статинами влиять на другие показатели липидного обмена – снижать уровень триглицеридов и повышать уровень холестерина липопротеидов высокой плотности. В статье показаны преимущества питавастатина по сравнению с другими статинами за счет меньшего числа межлекарственных взаимодействий, а также лучшая переносимость. В работе приводится современный накопленный опыт применения питавастатина в крупных клинических исследованиях, на основании которого представлена его гиполипидемическая активность, а также показаны его клинические преимущества в управлении атерогенной дислипидемией и снижении высокого сердечно-сосудистого риска по сравнению с другими представителями класса статинов и область применения препарата.

Ключевые слова: гиполипидемическая активность, дислипидемия, сердечно-сосудистый риск, питавастатин, межлекарственные взаимодействия

Prystrom A.

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Pitavastatin: What Do We Need to Know?

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 12.07.2023

Accepted: 28.08.2023

Contacts: prystrom71@mail.ru

Abstract

The article discusses the main nutritional characteristics of pitavastatin, a new generation statin. The features of its pharmacological action are shown, which allow, against the background of a moderate decrease in the level of low-density lipoprotein cholesterol, to more effectively influence other indicators of lipid metabolism in comparison with



other statins – to reduce the level of triglycerides and increase the level of high-density lipoprotein cholesterol. The article shows the nutritional benefits of pitavastatin compared to other statins due to fewer drug-drug interactions, as well as better tolerability. As a result of current accumulated nutritional experience, large medical studies have shown pitavastatin to have lipid-lowering activity, as well as its benefits in the treatment of atherogenic dyslipidemia and the reduction of high cardiovascular risk compared to other statins and the scope of the drug.

Keywords: lipid-lowering activity, dyslipidemia, cardiovascular risk, pitavastatin, drug interactions

■ ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), среди которых преобладают заболевания, обусловленные атеросклерозом (инфаркт миокарда (ИМ), мозговой инсульт, атеросклероз периферических артерий), сохраняют лидирующее положение среди причин смертности в большинстве стран Восточной Европы, включая Республику Беларусь. В качестве ключевого фактора риска атеросклероза рассматривается дислипидемия, которая крайне широко распространена. Так, анализ выборок взрослого населения в возрасте 25–64 лет в Российской Федерации ($n=18\,305$) показал, что повышенный уровень общего холестерина (ХС) встречается у 57,6% [5]. В то же время проводимая медикаментозная коррекция дислипидемии часто является недостаточно эффективной: по результатам исследования EUROASPIRE (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events – III) было установлено, что у половины пациентов с дислипидемией, принимающих гиполипидемическую терапию, не был достигнут рекомендуемый целевой уровень общего ХС [25]. В последние годы подходы к проведению гиполипидемической терапии становятся все более агрессивными, пересматриваются и становятся ниже целевые уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП): для пациентов очень высокого сердечно-сосудистого (СС) риска – ниже 1,4 ммоль/л, а для пациентов высокого СС-риска – ниже 1,8 ммоль/л [43]. Препаратами первого выбора при этом остаются ингибиторы β -гидрокси- β -метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) – статины, которые хорошо изучены и высокоэффективны в снижении риска развития СС-осложнений (ССО) и улучшении прогноза в первичной и вторичной СС-профилактике [2].

Считается, что статины являются наиболее важной фармакотерапевтической разработкой после открытия пенициллина. Их создание и внедрение в практику – это выдающееся достижение фармакотерапии атеросклеротических заболеваний [1]. Первый статин – ловастатин – был зарегистрирован в 1987 г. Последним был разработан питавастатин – новый препарат группы статинов третьего поколения, который впервые начал применяться в 2003 г. в Японии, в 2010 г. – в США, в 2011 г. – в Европе, в Республике Беларусь питавастатин применяется с 2021 г.

■ ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ ПИТАВАСТАТИНА

Питавастатин является сильным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, с чем связан выраженный гиполипидемический эффект на фоне приема малых доз. Благодаря

синтетической циклопропильной группе питавастатин лишь незначительно метаболизируется в гепатоцитах в системе цитохрома P450 (CYP) 2C9, а не CYP3A4 с образованием неактивных метаболитов. Вследствие этого препарат выделяется в неизмененном виде с желчью и повторно всасывается в тонком кишечнике, что объясняет его высокую биодоступность по сравнению с большинством других статинов и способствует длительной продолжительности действия [34]. Питавастатин эффективно снижает уровень ХС ЛПНП, а также значительно повышает уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и аполипопротеина А1 (апоА1) [41]. Всасывание питавастатина не зависит от приема пищи, поскольку происходит в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Питавастатин, являясь липофильным статином, транспортируется в печень несколькими носителями, в том числе organic anion transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1) и OATP1B3, которые почти не влияют на концентрацию препарата в плазме по сравнению с другими статинами. Поэтому препарат имеет минимальные взаимодействия с лекарствами и пищевыми продуктами, что особенно важно при лечении дислипидемии у пациентов, вынужденных принимать несколько препаратов одновременно [9]. Повышенный риск токсичности был отмечен при одновременном назначении питавастатина с диклофенаком, амиодароном, азоловыми противогрибковыми препаратами, ингибиторами протеаз, метронидазолом [36].

Вопросы межлекарственного взаимодействия вследствие роста коморбидных состояний с каждым годом становятся все более важными. Популяционное исследование, проведенное на базе анализа электронных амбулаторных карт, показало, что 83% пациентов получают статины, метаболизирующиеся цитохромом CYP3A4, и при этом 27–30% таких пациентов получают препараты – ингибиторы этого цитохрома по другим показаниям [13]. Результаты исследования PORTO (Pharmacodynamic comparison of pitavastatin versus atorvastatin on platelet reactivity) [33] показали, что прием питавастатина в течение 30 дней ассоциирован с лучшей эффективностью клопидогреля по сравнению с приемом аторвастатина, который метаболизируется системой цитохрома CYP3A4, поэтому питавастатин предпочтителен у лиц с повышенной агрегационной активностью тромбоцитов на двойной антиагрегантной терапии. Важно отметить, что фармакокинетика питавастатина клинически значимо не меняется в зависимости от возраста, что обеспечивает хорошую эффективность и переносимость у пожилых пациентов [42]. Поскольку через почки выводится не более 3% вещества, питавастатин в дозе 4 мг у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью без гемодиализа продемонстрировал хорошую переносимость и отсутствие выраженных нежелательных явлений [12], поэтому он, наряду с аторвастатином, рассматривается в качестве препарата выбора у пациентов с нарушенной функцией почек [9].

В табл. 1 приведены данные о взаимодействии питавастатина с лекарствами, которые могут часто использоваться у пациентов, имеющих показания к назначению статинов [3].

■ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПИТАВАСТАТИНА

С питавастатином был проведен ряд исследований, продемонстрировавших его клиническую эффективность. Так, 12-недельное исследование CHIBA по сравнению эффективности и безопасности питавастатина 2 мг/сут и аторвастатина 10 мг/сут у

Таблица 1

Некоторые клинически значимые лекарственные взаимодействия, которые необходимо учитывать (по данным <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>)

Table 1

Some clinically significant drug interactions to consider (according to <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>)

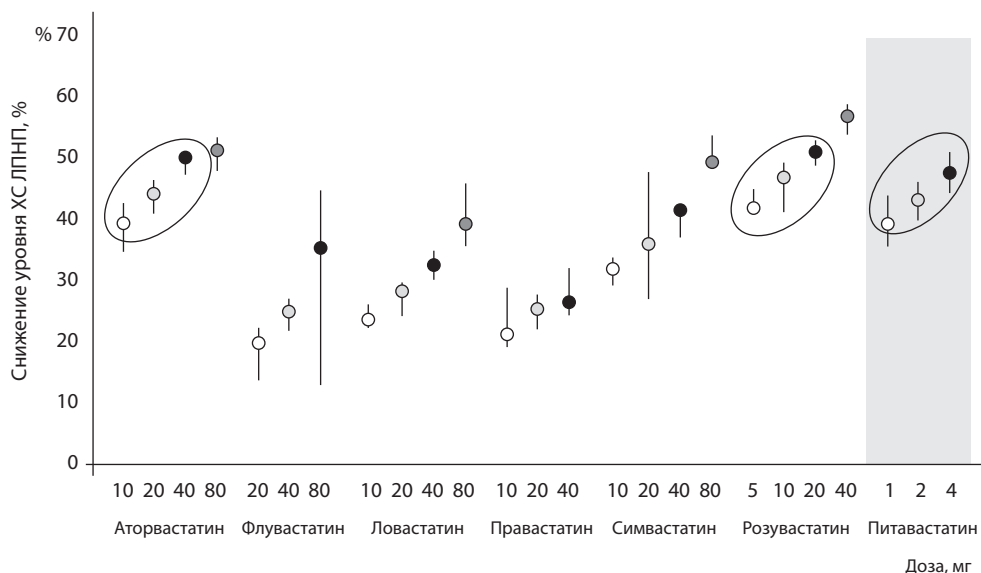
Некоторые лекарства	Аторвастатин	Розувастатин	Питавастатин
Амиодарон	Увеличение уровня аторвастатина	Нет взаимодействия	Нет взаимодействия
Амлодипин	Нет взаимодействия	Нет взаимодействия	Нет взаимодействия
Тикагрелор	Нет взаимодействия	Нет взаимодействия	Нет взаимодействия
Варфарин	Нет взаимодействия	Строгий контроль МНО – увеличивает эффект варфарина	Нет взаимодействия
Дабигатран	Увеличение уровня дабигатрана, особенно при сниженной функции почек	Нет взаимодействия	Нет взаимодействия
Валсартан	Может увеличивать токсичность статина	Может увеличивать токсичность статина	Может увеличивать токсичность статина
Нифедипин	Возможно увеличение концентрации	Нет взаимодействия	Нет взаимодействия

204 пациентов со значимой гиперхолестеринемией показало снижение ХС ЛПНП на 42,6% и 44,1% и уровня триглицеридов (ТГ) на 17,3% и 10,7% в группах питавастатина и аторвастатина соответственно [30]. Питавастатин в дозе 4 мг по своей эффективности снижения ХС ЛПНП соответствует 40 мг аторвастатина [8] и превосходит симвастатин [10]. В результате различного действия на ГМГ-КоА-редуктазу эффект питавастатина *in vitro* выражается в значительно большей индукции экспрессии мРНК рецепторов ЛПНП, чем у аторвастатина и симвастатина ($p < 0,01$ для каждого) [39].

Результаты ряда исследований показали, что около 75% лиц с гиперхолестеринемией или комбинированной дислипидемией достигают своих целевых уровней ХС ЛПНП на фоне приема питавастатина независимо от возраста, пола и клинических характеристик [32].

N. Nagiwa и соавт. в исследовании HIJ-PROPER [27] у 1734 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и дислипидемией продемонстрировали гиполипидемическую эффективность питавастатина (в дозе 1–4 мг) в комбинации с эзетимибом в дозе 10 мг по сравнению с монотерапией. В группе комбинированной терапии при средней дозе питавастатина $2,36 \pm 0,90$ мг/сут снижение уровня ХС ЛПНП было на –51,7%, тогда как на монотерапии – на –37,6% при средней дозе питавастатина $2,02 \pm 0,91$ мг/сут ($p < 0,001$).

В исследовании LIVES-study (Livazo Effectiveness and Safety Study) 20 279 пациентов с дислипидемией наблюдались в течение 1 года, а затем 6605 пациентов – еще до 5 лет [24]. Отмечено снижение уровня ХС ЛПНП на 29% и 31,3% соответственно, ТГ – на 6,1% и 6,1% (при ТГ $> 1,7$ ммоль/л – на 22,7% и 24,2%) и повышение концентрации ХС ЛПВП на 3,8% и 5,9% (при исходно низком ($< 1,0$ ммоль/л) уровне – на 19,3% и 24,6%). Такой высокий процент увеличения ХС ЛПВП редко встречается в клинической практике. ХС ЛПВП и взаимодействующий с ним АпоА1 имеют конкурентные отношения с ХС ЛПНП и АпоВ, что также способствует их снижению.



Сравнение статинов по уровню снижения ХС ЛПНП Comparison of statins in terms of LDL-C reduction

Питавастатин зарегистрирован в дозах 1, 2 и 4 мг. Снижение уровня ХС ЛПНП при его назначении в дозе 2 мг составляет 38,2% и в дозе 4 мг – 46,5%, ТГ – 17,4% и 21,2% соответственно, основного белка ЛПНП – АпоВ – 30,4% и 36,1%, повышение содержания ХС ЛПВП – на 9,0% и 8,3% [4]. На рисунке показана эффективность различных статинов в снижении уровня ХС ЛПНП.

Отдельно следует остановиться на влиянии питавастатина на уровень ХС ЛПВП. Так, в 52-недельном исследовании [26] прием питавастатина 4 мг/сут на фоне сохранения значимого гиполипидемического эффекта привел к росту уровня ХС ЛПВП до 14,3% по сравнению с исходным уровнем до начала лечения, в отличие от аторвастатина и симвастатина, где подобная динамика отсутствовала. В исследовании PIAT [6] питавастатин (2 мг/сут) у пациентов с гиперхолестеринемией и нарушением толерантности к глюкозе превзошел аторвастатин (10 мг/сут) по процентному увеличению уровня ХС ЛПВП (8,2% против 2,9%; $p=0,031$). Механизмами повышения уровня ХС ЛПВП явились стимуляция выработки АпоА1 и повышение активности АВСА1-опосредуемого обратного захвата холестерина, что способствует регрессии атеросклеротической бляшки (АСБ) [29]. В другом исследовании [15] питавастатин был единственным статином, который стимулировал секрецию АпоА1 *in vitro* при использовании в терапевтических дозах.

Наконец, в 2020 г. был выполнен Кохрановский метаанализ 47 рандомизированных клинических исследований по оценке дозозависимой эффективности и безопасности применения питавастатина у 5436 участников [7]: питавастатин в дозе от 1 до 16 мг/сут снижал уровень ХС ЛПНП на 33,3–54,7% и ТГ – на 13,0–28,1%. Каждое двукратное увеличение дозы приводило к снижению ХС ЛПНП в крови на 5,35%

Таблица 2
Эффективность питавастатина в снижении уровней ХС ЛПНП и ТГ
Table 2
The effectiveness of pitavastatin in reducing the levels of LDL-C and TG

Доза питава- статина	Влияние на уровень ХС ЛПНП, ммоль/л (95% ДИ)		% снижения уровня ХС ЛПНП (95% ДИ)	Влияние на уровень ТГ, ммоль/л (95% ДИ)		% снижения уровня ТГ (95% ДИ)
	Исходный уровень ХС ЛПНП	Уровень ХС ЛПНП на фоне терапии		Исходный уровень ТГ	Уровень ТГ на фоне терапии	
1 мг/сут	5,06 (4,39–5,74)	3,38 (3,32–3,44)	–33,2 (–34,3 – –32,1)	1,71 (1,27– 2,15)	1,49 (1,45–1,52)	–13,1 (–15,4 – –10,85)
2 мг/сут	4,51 (4,24–4,79)	2,77 (2,75–2,79)	–38,65 (–39,1 – –38,2)	1,88 (1,75– 2,02)	1,56 (1,54–1,59)	–16,8 (–18,2 – –15,5)
4 мг/сут	5,04 (4,24–5,85)	2,82 (2,73–2,91)	–44,0 (–45,8 – –42,3)	2,04 (1,29– 2,79)	1,67 (1,57–1,77)	–18,0 (–23,0 – –13,0)

(95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 3,32–7,38) и снижению уровня ТГ в крови на 3,76% (95% ДИ 1,03–6,48). По сравнению с другими статинами по своему эффекту снижения ХС ЛПНП питавастатин примерно в 6 раз был более эффективен, чем аторвастатин, в 1,7 раза более эффективен, чем розувастатин, и в 77 раз более эффективен, чем флувастатин. В табл. 2 представлено дозозависимое влияние пита-
вастатина на уровни ХС ЛПНП и ТГ.

■ КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПИТАВАСТАТИНА

В ряде исследований была показана эффективность питавастатина у пациентов высокого СС-риска. Так, в исследовании [20] у лиц с высоким риском ИБС терапия питавастатином 4 мг/сут в течение 12 недель наблюдения была сопоставима с дей-
ствием симвастатина 40 мг/сут по уровню снижения ХС ЛПНП и превзошла его по повышению уровня ХС ЛПВП и снижению уровня ТГ при меньшем проценте отмены из-за развития нежелательных явлений (5,8% vs 10,5%) и меньшей частоте развития миалгии (4,1% vs 12,3%). К. Hattori и соавт. [21] показали, что питавастатин в дозе 4 мг/сут увеличивает толщину фиброзной покрывки в атероме у пациентов со стабиль-
ной ИБС.

Т. Nakamura и соавт. [38] продемонстрировали возможность стабилизации «не-
стабильной» каротидной бляшки под влиянием 4 мг питавастатина, принимаемого в течение 1 месяца. В исследовании [17] по данным магнитно-резонансной томогра-
фии сонных артерий за 48 недель лечения питавастатином при снижении уровня ХС ЛПНП и достоверном увеличении уровней ХС ЛПВП и АпоА1 за счет активации АВСА1-опосредуемого обратного захвата холестерина наблюдался регресс АСБ. В ис-
следовании EPOCH-CAS (Effect of Pitavastatin On preventing isChemic complications with Carotid artery stenting) [18] у пациентов с выраженным атеросклерозом сонных артерий, подвергнутых каротидному стентированию через 4 недели от начала стати-
нотерапии, питавастатин 4 мг/сут статистически значимо снизил риск развития но-
вых ишемических цереброваскулярных повреждений.

Достоверное уменьшение объема коронарной АСБ на 16,9% и стабилизация атеросклеротического процесса, установленные под контролем внутрисосудистого
ультразвукового исследования, у 307 пациентов с ОКС были показаны в исследовании

JAPAN-ACS (the Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome study), где применялся питавастатин 4 мг/сут в течение 8–12 месяцев [14].

Существует также большое количество публикаций по применению питавастатина у пациентов с сахарным диабетом (СД), которые показали его явное преимущество по сравнению с другими статинами в риске развития случаев нового СД. Так, по данным метаанализа [16], прием питавастатина у 4815 пациентов без СД не повлиял на уровень глюкозы, гликированного гемоглобина и новые случаи возникновения СД.

В исследованиях KISHIMEN (Kansai Investigation of Statin for Hyperlipidemic Intervention in Metabolism and Endocrinology) [23] и PIAT (Effects of Pitavastatin and Atorvastatin on HDL-Cholesterol Levels in Patients with Hyper-LDL Cholesterolemia and Glucose Intolerance study) [6] питавастатин у лиц с СД продемонстрировал более выраженное повышение уровней ХС ЛПВП и АпоА1 и отсутствие его влияния на уровень глюкозы натощак по сравнению с аторвастатином, где было отмечено достоверное повышение уровня гликемии.

Влияние статинов на уровень АпоА1 может быть связано с рисками развития СД. Имеются сообщения о том, что низкий уровень АпоА1 (наряду с повышенным индексом массы тела и гликемией натощак) является независимым предиктором развития новых случаев СД типа 2. Снижение АпоА1 на 0,25 ммоль/л увеличило риск развития СД типа 2 на 97% ($p < 0,002$) среди городских жителей Китая [28].

Результаты некоторых исследований демонстрируют возможность питавастатина даже снижать риск развития новых случаев СД. В исследовании J-PREDICT (Japan Prevention Trial of Diabetes by Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance) прием питавастатина (1–2 мг/сут) на протяжении 6 лет у 1120 пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе достоверно снизил относительный риск (ОР) развития СД (0,82; 95% ДИ 0,68–0,99, $p = 0,041$) против изменения образа жизни [22]. А в дополнительном анализе исследования LIVES у пациентов с ССЗ и хронической болезнью почек питавастатин в течение 2 лет увеличил скорость клубочковой фильтрации на 5,4 мл/мин/1,73 м², а также снизил уровень гликированного гемоглобина на 0,28% [31].

Питавастатину, как и другим ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы, свойственно наличие плеiotропных эффектов: 1) восстановление дисфункции артериального эндотелия; 2) подавление воспалительного процесса в сосудистой стенке; 3) подавление оксидативного стресса; 4) предупреждение тромбообразования [40]. Стабилизация АСБ на фоне приема питавастатина отмечалась за счет макрофагальной инфильтрации, повышения содержания коллагена в АСБ и снижения содержания провоспалительных факторов [35]. В исследовании KISHIMEN (Kansai Investigation of Statin for Hyperlipidemic Intervention in Metabolism and Endocrinology study) [23] прием питавастатина 1–2 мг/сут в течение 12 месяцев снизил уровень высокочувствительного С-реактивного белка (в/ч-СРБ) на 34,8% ($p < 0,01$) у пациентов с гиперхолестеринемией и на 58% при наличии СД.

Наконец, анализ ряда крупных исследований показал позитивное влияние питавастатина на СС-исходы. Питавастатин (средняя доза 2,3 мг/сут) достоверно снизил долгосрочный риск больших неблагоприятных сердечных событий после коронарной ангиопластики, также как и аторвастатин (средняя доза 11,3 мг/сут) в исследовании CIRCLE (Comparison of Preventive Effect on Cardiovascular Events with Different

Таблица 3

Значимые лекарственные нежелательные явления при применении питавастатина в исследовании LIVES

Table 3

Significant drug adverse events with pitavastatin in the LIVES study

Нежелательные явления	Число пациентов	
	Абс.	%
Повышение активности креатинфосфокиназы в сыворотке	142	2,16
Повышение активности аланинаминотрансферазы	85	1,29
Повышение уровня гамма-гуанозинтрифосфата	59	0,9
Миалгия	27	0,41

Statins) [11]. А в самом крупном (13 074 пациента со стабильной ИБС) проспективном многоцентровом рандомизированном исследовании REAL-CAD (Randomized Evaluation of Aggressive or moderate Lipid lowering therapy with pitavastatin in Coronary Artery Disease), где изучалась эффективность разных доз питавастатина в снижении риска ССО [37], назначение 4 мг питавастатина привело к статистически более значимому снижению уровней ХС ЛПНП, ТГ и в/ч-СРБ, а также снижению развития комбинированной первичной конечной точки (СС-смерти, нефатального ИМ, нефатального ишемического инсульта или нестабильной стенокардии, требующей срочной госпитализации) на 19% (ОР 0,81, 95% ДИ 0,69–0,95, $p=0,01$) по сравнению с применением 1 мг питавастатина. Важно отметить, что частота развития нежелательных явлений была низкой в обеих группах. Так, мышечные симптомы регистрировались только у 0,7% пациентов на дозе 1 мг/сут vs 1,9% пациентов на дозе 4 мг/сут, а прерывание лечения произошло у 8,1% пациентов на интенсивной терапии и у 9,8% пациентов на низкой дозе ($p<0,001$).

■ ПЕРЕНОСИМОСТЬ ПИТАВАСТАТИНА

В исследовании LIVES (Livalo Effectiveness and Safety Study) [19], включившем 20 279 пациентов, в течение двух лет терапии с использованием питавастатина общая частота установленных нежелательных явлений составила всего 6,1% и было только 2,5% нежелательных явлений, ассоциированных с миопатией. Частота лекарственных нежелательных явлений, развившихся в этом исследовании при применении питавастатина, показана в табл. 3.

В другом многоцентровом исследовании [26] применение питавастатина в дозе 4 мг/сут из 1353 участников только у 7 пациентов (0,5%) потребовало отмены препарата.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Питавастатин за счет наличия у него циклопропильной группы имеет ряд преимуществ среди других представителей группы статинов, обусловленных особенностями фармакологического действия, такими как: 1) умеренная липофильность; 2) хорошая всасываемость при приеме внутрь; 3) высокая биодоступность; 4) большой период полувыведения, что определяет выраженное подавление синтеза ХС малыми дозами и минимальный метаболизм в организме, пролонгированность действия

и пониженный риск межлекарственных и межпищевых взаимодействий, особенно в отсутствие метаболизации CYP3A4.

Проведенные клинические исследования подтвердили наличие у питавастатина выраженного эффекта по снижению уровня ХС ЛПНП и повышению уровня ХС ЛПВП, что было реализовано достоверным снижением риска возникновения СС и цереброваскулярных заболеваний и позволяет рекомендовать препарат для лечения пациентов высокого и очень высокого СС-риска, в особенности имевших осложнения при применении высоких доз традиционно используемых статинов. Наличие положительных липидных эффектов питавастатина делает его препаратом выбора у лиц с метаболическим синдромом и СД, где часто наблюдается избыточная масса тела и снижение ХС ЛПВП.

Питавастатин обладает дополнительными плейотропными эффектами, потенциально уменьшающими СС-риск за счет стабилизации атеросклеротического процесса. Все это делает питавастатин достойной альтернативой другим препаратам из группы статинов, и ему может быть отдано предпочтение у ряда пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Aronov D.M., Bubnova M.G. Clinical efficacy of pitavastatin. *CardioSomatics*. 2018;9(1):17–25. (in Russian)
2. Dzyak G.V., Egorov K.Yu., Kolesnik E.L. Pitavastatin is a new inhibitor of HMG-CoA reductase: features of clinical pharmacology and prospects for use in the treatment of cardiovascular diseases. *Arterial hypertension*. 2013;6(32). (in Russian)
3. Minushkina L.O., Zateyshchikov D.A. Pitavastatin: focus on safety and drug interactions. *CardioSomatics*. 2021;12(1):48–53. (in Russian)
4. Catapano A. Pitavastatin is a modern statin for the correction of dyslipidemia and the risk of cardiovascular complications. Resolution of the expert council. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2017;2:104–106. (in Russian)
5. Muromtseva G.A. The prevalence of risk factors for non-communicable diseases in the Russian population in 2012–2013. Results of the ESSE-RF study. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2014;13(6):4–11. (in Russian)
6. Sasaki J. 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;30:1089–1101.
7. Adams S.P., Alaeiikhchi N., Wright J.M. Pitavastatin for lowering lipids. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020;Issue 6:CD012735.
8. Weng T.C. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther*. 2010;35:139–151.
9. Catapano A.L. Pitavastatin – pharmacological profile from early phase studies. *Atheroscler Suppl*. 2010;12:3–7.
10. Ose L. Comparison of pitavastatin with simvastatin in primary hypercholesterolaemia or combined dyslipidaemia. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:2755–2764.
11. Maruyama T. Comparison of preventive effect on cardiovascular events with different statins. *Circ J*. 2011;75(8):1951–1959.
12. Morgan R.E. Comparison of the safety, tolerability, and pharmacokinetic profile of a single oral dose of pitavastatin 4 mg in adult subjects with severe renal impairment not on hemodialysis versus healthy adult subjects. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2012;60(1):42–48.
13. Ming E.E. Concomitant use of statins and CYP3A4 inhibitors in administrative claims and electronic medical records databases. *J Clin Lipidol*. 2008;2(6):453–463.
14. Hiro T. Effect of intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome: a multicenter randomized trial evaluated by volumetric intravascular ultrasound using pitavastatin versus atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan assessment of pitavastatin and atorvastatin in acute coronary syndrome] study). *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:293–302.
15. Maejima T. Effect of pitavastatin on apolipoprotein A-I production in HepG2 cell. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;324(2):835–839.
16. Vallejo-Vaz A.J. Effect of pitavastatin on glucose, HbA1c and incident diabetes: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):409–418.
17. Feng T. Effects of Pitavastatin on Lipid-rich Carotid Plaques Studied Using High-resolution Magnetic Resonance Imaging. *Clin Ther*. 2017;39(3):620–629.
18. Takayama K. Effect of Pitavastatin on Preventing Ischemic Complications with Carotid Artery Stenting: A Multicenter Prospective Study – EPOCH-CAS Study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014;37:1436–1443.
19. Yokote K. Efficacy and safety of pitavastatin in Japanese patients with hypercholesterolemia: LIVES study and subanalysis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011;9(5):555–562.
20. Eriksson M., Budinski D., Hounslow N. Comparative efficacy of pitavastatin and simvastatin in high-risk patients: a randomized controlled trial. *Adv Ther*. 2011;28(9):811–823.
21. Hattori K. Impact of statin therapy on plaque characteristics as assessed by Serial OCT, grayscale and integrated backscatter-IVUS. *JACC Imag*. 2012;5:169–177.
22. J-PREDICT Study Group: Japan Prevention Trial of Diabetes by Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance (J-PREDICT). Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00301392>

23. Koshiyama H. Kansai Investigation of Statin for Hyperlipidemic Intervention in Metabolism and Endocrinology Investigators. Effects of pitavastatin on lipid profiles and high-sensitivity CRP in Japanese subjects with hypercholesterolemia: Kansai Investigation of Statin for Hyperlipidemic Intervention in Metabolism and Endocrinology (KISHIMEN) investigators. *J Atheroscler Thromb.* 2008;15(6):345–350.
24. Kastelein J.J., Braamskamp M. Pitavastatin: an overview of the LIVES study. *Clin Lipidol.* 2012;7(3 Suppl. 1):25–31.
25. Kotseva K., Wood D., De B.G. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiac Prev Rehabil.* 2009;16:121–137.
26. Ose L. Long-term treatment with pitavastatin is effective and well tolerated by patients with primary hypercholesterolemia or combined dyslipidemia. *Atherosclerosis.* 2010;210(1):202–208.
27. Hagiwara N. 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):2264–2276.
28. Wu X. Low levels of ApoA1 improve risk prediction of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Lipidol.* 2017. Available at: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
29. Yamashita S. Molecular mechanisms of HDL cholesterol elevation by statins and its effects on HDL functions. *J Atheroscler Thromb.* 2010;17(5):436–451.
30. Yokote K. 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):345–352.
31. Teramoto T. New evidence on pitavastatin: efficacy and safety in clinical studies. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11(5):817–828.
32. Budinski D. Pitavastatin compared with atorvastatin in primary hypercholesterolemia or combined dyslipidemia. *Clin Lipidol.* 2009;4(3):291–302.
33. Pelliccia F. Pharmacodynamic comparison of pitavastatin versus atorvastatin on platelet reactivity in patients with coronary artery disease treated with dual anti platelet therapy. *Circ J.* 2014;78(3):679–684.
34. Aoki T. Pharmacological profile of a novel synthetic inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase. *Arzneimittelforschung.* 1997;12:904–909.
35. Suzuki H. Plaque-stabilizing effect of pitavastatin in Watanabe heritable hyperlipidemic (WHHL) rabbits. *J Atheroscler Thromb.* 2003;10(2):109–116.
36. Ramkumar S., Raghunath A., Raghunath S. Statin Therapy: Review of Safety and Potential Side Effects. *Acta Cardiol Sin.* 2016;32:631–639.
37. Randomized Evaluation of Aggressive or Moderate Lipid Lowering Therapy With Pitavastatin in Coronary Artery Disease (REAL-CAD). *ClinicalTrials.gov.* Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01042730>
38. Nakamura T. Rapid stabilization of vulnerable carotid plaque within 1 month of pitavastatin treatment in patients with acute coronary syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2008;51:365–371.
39. Morikawa S. 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;7:138–144.
40. Saito Y. Critical appraisal of the role of pitavastatin in treating dyslipidemias and achieving lipid goals. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5:921–936.
41. Saito Y. Pitavastatin: An overview. *Atheroscler Suppl.* 2011;12(3):271–276.
42. Stender S., Budinski D., Hounslow N. Pitavastatin demonstrates long-term efficacy, safety and tolerability in elderly patients with primary hypercholesterolaemia or combined (mixed) dyslipidaemia. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20(1):29–39.
43. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2019;290:140–205.