

# Питавастатин – современный статин для коррекции дислипидемии и риска сердечно-сосудистых осложнений

## Резолюция экспертного совета

А. Катапано<sup>1</sup>, В.В. Кухарчук<sup>2</sup>, И.В. Сергиенко<sup>2</sup>, М.В. Ежов<sup>2</sup>, А.В. Сусеков<sup>3</sup>, С.Р. Гиляревский<sup>3</sup>, С.Ю. Марцевич<sup>4</sup>, И.И. Чукаева<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Президент Европейского Общества по Атеросклерозу

<sup>2</sup> ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ

<sup>3</sup> Кафедра клинической фармакологии и терапии Российская Медицинская Академия Непрерывного Профессионального Образования

<sup>4</sup> ГНИЦ профилактической медицины

<sup>5</sup> Кафедра поликлинической терапии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

### **Pitavastatin is a modern statin for the correction of dyslipidemia and the risk of cardiovascular complications. Resolution of the expert council**

A. Catapano<sup>1</sup>, V.V. Kukharchuk<sup>2</sup>, I.V. Sergienko<sup>2</sup>, M.V. Ezhov<sup>2</sup>, A.V. Susekov<sup>3</sup>, S.R. Gilyarevsky<sup>3</sup>, S.Yu. Martsevich<sup>4</sup>, I.I. Chukaeva<sup>5</sup>

<sup>1</sup> President of the European Society for Atherosclerosis

<sup>2</sup> Russian Cardiology Research Complex

<sup>3</sup> Department of Clinical Pharmacology and Therapy of Russian Medical Academy Continuous Professional Education

<sup>4</sup> Research Institute of Preventive Medicine

<sup>5</sup> Department of Polyclinic Therapy of the Therapeutic faculty Pirogov Russian National Research Medical University

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертельных исходов во всем мире, ишемическая болезнь сердца (ИБС) вносит основной вклад в смертность от болезней системы кровообращения в развитых странах. Ежегодно от ССЗ в Европе погибает около 4 миллионов человек, из них большую часть составляют женщины (2,2 млн, 55%), хотя в возрасте до 65 лет смертность от ССЗ выше у мужчин (490000 против 193000) [1].

Кривая смертности от ССЗ в РФ имеет волнообразную форму – с 1991 г. по 1994 г. она возросла с 621 до 836 случаев на 100 тыс. населения, затем отмечался спад до 747 случаев в 1998 г., после чего смертность снова увеличилась до 927 случаев в 2003 г. С этого момента и по настоящее время отмечается относительно устойчивая тенденция по снижению смертности от ССЗ, которая в 2015 г. составила 635,3 случаев. Однако, эти показатели

по-прежнему являются одними из самых высоких в мире, превышая аналогичные значения в развитых странах в 3–4 раза. Кроме того, ежегодные абсолютные потери достигают и превышают 900000 человек, общее количество погибших в 2015 году составило 930102 [2].

Из 16 млн смертельных случаев от неинфекционных заболеваний в мире в 2015 г. у лиц в возрасте до 70 лет 82% случаев пришлось на долю стран с низким и средним уровнем дохода, в которые входит и РФ [1]. По данным Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины (ГНИЦ ПМ), неинфекционные заболевания определяют 75% всех причин смерти населения Российской Федерации, из них на долю болезней системы кровообращения приходится 56,7% [3].

ССЗ – также наиболее частая причина госпитализаций и потерь трудоспособности населения

РФ. Экономический ущерб от ССЗ в РФ составляет порядка 3% внутреннего валового продукта страны. При этом вызывает тревогу сохранение чрезвычайно высокой доли лиц трудоспособного возраста в статистике смертности от ССЗ в РФ, преимущественно за счет мужчин. Ожидаемая продолжительность жизни мужчин сохраняется невысокой (в 2015 году 65 лет) [2].

Таким образом, ССЗ представляют собой значительное экономическое бремя для общества и здравоохранения, что требует эффективного подхода к профилактике осложнений, связанных с ними.

В странах Евросоюза в течение последних трех десятилетий достигнут значительный успех в борьбе с сердечно-сосудистой смертностью. При этом половина успеха может быть отнесена за счет немедикаментозной коррекции на популяционном уровне основных факторов риска атеросклероза, в первую очередь – высокого артериального давления, высокого уровня холестерина и курения [4–6]. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых Заболеваний в регионах Российской Федерации) частота гиперлипидемии в различных регионах России достигает 60% [7]. Известно, что профилактика ССЗ, будь то изменение образа жизни или медикаментозная терапия, экономически целесообразна, как в целом в популяции, так и для каждого конкретного индивидуума. Снижение заболеваемости от сердечно-сосудистой патологии почти в 2 раза за последние 30 лет связано именно с профилактикой на популяционном уровне: снижение уровня холестерина, нормализация АД, уменьшение количества курящих. Согласно ВОЗ, политические и средовые изменения для эффективной профилактики на уровне популяции представляют собой затраты менее 1\$ на человека в год, тогда как вмешательства на индивидуальном уровне гораздо дороже [8]. Так, Национальный институт здоровья и качества лечения Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) подсчитал, что снижение популяционного риска ССЗ на 1% (в рамках Национальной программы) предотвращает 25000 смертей от сердечно-сосудистых причин и экономит 40 млн € в год [9]. Повышенный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) является одним из основных факторов риска ССЗ. Согласно данным крупного мета-анализа Cholesterol Treatment Trialists (CTT), включившего 170000 пациентов из 26 рандомизированных клинических исследований со статинами при снижении уровня ХС ЛНП на 1 ммоль/л достигается пропорциональное уменьшение общей смертности на 10%, смертей от ИБС на 20%, риска коронарных осложнений на 23% и а также суммарного риска нефатального инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти на 21% [10].

По данным исследования EUROASPIRE IV, выполненного в 24 европейских странах, включая Рос-

сию, было показано, что несмотря на применение статинов у 87% больных ИБС, добиться целевого уровня ХС ЛНП удается только в 20% случаев [11]. В новой редакции Европейских рекомендаций по лечению дислипидемии от 2016 г. отмечается, что у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска уровень ХС ЛНП крови следует снижать по крайней мере на 50% [12]. Для этого рекомендуется использовать терапию статинами в режиме высокой интенсивности, что до настоящего времени было возможно лишь для аторвастатина 40–80 мг и розувастатина 20–40 мг [13]. Однако, в реальной клинической практике возникают проблемы, связанные не только с плохой приверженностью к терапии статинами, но и повышенным риском возникновения побочных эффектов, обусловленных применением высоких доз двух мощных статинов, особенно при выраженной коморбидности, требующей назначения других препаратов, нередко негативно взаимодействующих со статинами. В связи с этим оправдана тактика не только комбинированной гиполипидемической терапии, позволяющей снизить дозу сильнодействующего статина, но и применения статина, сопоставимого по эффективности, но имеющего лучший профиль безопасности.

С сентября 2016 года в России появился новый, оригинальный статин питавастатин. Уникальность препарата связана со строением молекулы, содержащей циклопропильную группу [14]. Питавастатин обладает высокой гиполипидемической активностью в дозировках, меньших по сравнению с другими статинами за счет более высокого сродства к ферменту ГМГ-КоА редуктазе и более выраженной способности поддерживать экспрессию мРНК рецепторов ЛНП.

Циклопропильная группа молекулы питавастатина исключает его метаболизм через систему цитохрома P450, что обеспечивает низкую частоту взаимодействий с другими лекарственными препаратами [14]. Питавастатин в неизменном виде быстро выводится из печени с желчью, но подвергается энтеропеченочной рециркуляции, что обуславливает длительность его действия, через почки выводится не более 3% вещества. В отличие от большинства статинов, питавастатин минимально метаболизируется цитохромом CYP2C9, подвергаясь в основном лактонированию, при помощи фермента уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы.

В клинических исследованиях III и IV фазы установлена эквивалентность питавастатина в снижении уровня ХС ЛНП по отношению к аторвастатину и розувастатину. При этом сопоставимый клинический эффект наблюдался при назначении питавастатина в значительно более низких дозах. Питавастатин в дозе 4 мг по своей эффективности снижать ХС ЛНП соответствует 40 мг аторвастатина [15, 16]. При этом сопоставимы не только степень снижения ЛНП от исходного (максимально – 47% для питавастатина), но и количество пациентов, до-

стигающих целевых значений ХС ЛНП. Питавастатин превосходит по эффективности симвастатин, что было продемонстрировано в исследовании, включавшем пациентов высокого и очень высокого риска) [17].

Фармакокинетика питавастатина не зависит от пола, возраста, расы, наличия сахарного диабета, функции почек [14]. Запрещено совместное применение питавастатина с фузидиевой кислотой, макролидными антибиотиками, циклоспорином. В наблюдательных исследованиях питавастатин продемонстрировал лучшую переносимость в сравнении с розувастатином и аторвастатином. Было зарегистрировано минимальное количество случаев миопатии без и с повышением креатинкиназы; в большом наблюдательном исследовании частота любых нежелательных явлений составила 6% (по сравнению с аторвастатином и розувастатином), при этом, как правило, не требовалось прекращения лечения [18]. Среди пациентов с нарушенной толерантностью к углеводам с ожирением и без ожирения, а также у пациентов без нарушения толерантности к углеводам и ожирения питавастатин при использовании среднетерапевтических доз, показал достоверно меньшее число новых случаев возникновения сахарного диабета 2 типа по сравнению с розувастатином и аторвастатином [17–19, 21, 22].

Питавастатин не взаимодействует с антиретровирусными препаратами и азоловыми антимикотиками, в связи с чем он может быть препаратом выбора для лечения дислипидемии у ВИЧ-инфицированных пациентов [20]. В клинических исследованиях у пациентов с сахарным диабетом и сниженной скоростью клубочковой фильтрации питавастатин не оказывал отрицательного влияния на функцию почек. Таким образом, у пациентов с нарушенной функцией почек препаратами выбора являются статины с минимальной почечной экскрецией (питавастатин, аторвастатин и флувастатин) [17–19, 20, 23].

Питавастатин снижает уровень триглицеридов, особенно при использовании в высоких дозах и у пациентов с гипертриглицеридемией, одновре-

менно повышая уровень ХС ЛВП без негативного влияния на метаболизм глюкозы [14]. Питавастатину присущ ряд плейотропных эффектов, которые обуславливают его преимущества. На основании результатов расширенного исследования III фазы показано, что использование питавастатина способствует уменьшению тяжести воспалительного процесса, окисления липидов, способствует восстановлению функции эндотелия, уменьшению выраженности обусловленных ожирением нарушений обмена веществ, улучшению метаболизма глюкозы и функции почек [21]. В исследовании LIVES [18] установлено достоверное снижение риска возникновения сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, а так же риска внезапной сердечной смерти при достижении целевого уровня ХС ЛНП и ХС ЛВП. По данным Maquyama T. et al. [19], при сравнении эффективности питавастатина, аторвастатина и правастатина у пациентов после коронарного стентирования было показано, что применение всех препаратов способствовало достоверному снижению риска сердечно-сосудистых осложнений, однако питавастатин оказался эффективнее других статинов (отношение рисков (ОР) в плане развития сердечно-сосудистых осложнений для сравнительного анализа группы питавастатина против правастатина: ОР 0,61; 95% ДИ: 0,45–0,82, против аторвастатина, ОР 0,66; 95% ДИ: 0,48–0,89) [19]. (Во всех проведенных клинических исследованиях отмечена высокая степень безопасности и хорошая переносимость питавастатина, в том числе, у пациентов пожилого возраста [22].

Итак, основными преимуществами применения питавастатина являются: достоверное снижение уровня холестерина ЛНП в дозах 1–4 мг, что сопоставимо с эффективностью аторвастатина 10–40 мг/сут; достоверное снижение риска возникновения сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, что позволяет рекомендовать препарат для лечения пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, в особенности имевших осложнения при применении высоких доз традиционно используемых статинов.

## Список литературы

1. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016;37(42):3232–3245.
2. Russian Statistical Yearbook 2016. Russian (Российский статистический ежегодник. 2016).
3. Boitsov SA. [Recent trends in and new data on the epidemiology and prevention of non-communicable diseases]. *Ter Arkh*. 2016;88(1):4–10. Russian (Бойцов С.А. Актуальные направления и новые данные в эпидемиологии и профилактике неинфекционных заболеваний. *Терапевтический архив*. 2016;88(1):4–10).
4. Bjorck L, Rosengren A, Bennett K, Lappas G, Capewell S. Modelling the decreasing coronary heart disease mortality in Sweden between 1986 and 2002. *Eur Heart J* 2009;30:1046–1056.

5. Pereira M, Azevedo A, Lunet N, Carreira H, O'Flaherty M, Capewell S, Bennett K. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Portugal between 1995 and 2008. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:634-642.
6. Vartiainen E, Laatikainen T, Peltonen M, Juolevi A, Mönni S, Sundvall J, Jousilahti P, Salomaa V, Valsta L, Puska P. Thirty-five-year trends in cardiovascular risk factors in Finland. *Int J Epidemiol.* 2010;39(2):504-518.
7. V.A. Metelskaya, S.A. Shalnova, A.D. Deev et al. Analysis of atherogenic dyslipidemias prevalence among population of Russian Federation (results of the ESSE-RF Study) *Journals Profilakticheskaya meditsina* 2016;19(1):15-23. Russian (Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Перова Н.В., Гомыранова Н.В., Литинская О.А., Евстифеева С.Е., Артамонова Г.В., Гагагонова Т.М., Гринштейн Ю.И., Дуляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Ильин В.А., Либис Р.А., Минаков А.В., Невзорова В.А., Недогода С.В., Романчук С.А., Ротарь О.П. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Профилактическая медицина.* 2016;19(1):15-23).
8. Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc* 2011; 86:304-314.
9. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Public Health Guidance 25. June 2010. <https://www.nice.org.uk/guidance/ph25>.
10. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhal N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
11. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, Gyberg V, Amouyel P, Bruthans J, Castro Conde A, Cufková R, Deckers JW, De Sutter J, Dilic M, Dolzhenko M, Erglis A, Fras Z, Gaita D, Gotcheva N, Goudevenos J, Heuschmann P, Laucovic A, Lehto S, Lovic D, Milić D, Moore D, Nicolaidis E, Oganov R, Pajak A, Pogosova N, Reiner Z, Ståmo M, Sturk S, Tokgözoğlu L, Vulic D; EUROASPIRE Investigators. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23:636-648.
12. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Z, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglul, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016;37(39):2999-3058.
13. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129(25 Suppl 2):S1-45.
14. Catapano A.L. Pitavastatin: a different pharmacological profile. *Clinical Lipidology.* 2012;7(3):3-9.
15. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther* 2010;35:139-151.
16. Gumprecht J, Gosho M, Budinski D, Hounslow N. 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;13:1047-55.
17. Ose L, Budinski D, Hounslow N, Arneson V. Comparison of pitavastatin with simvastatin in primary hypercholesterolaemia or combined dyslipidaemia. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:2755-2764.
18. Teramoto T. Pitavastatin: clinical effects from the LIVES Study. *Atheroscler Suppl.* 2011;12:285-8.
19. Maruyama T, Takada M, Nishibori Y, Fujita K, Miki K, Masuda S, Horimatsu T, Hasuike T. Comparison of preventive effect on cardiovascular events with different statins. The CIRCLE study. *Circ J.* 2011;75(8):1951-9.
20. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
21. Borghi C, Cicero AFG. Which statin is the ideal statin for poly medicated patients? *Clin Lipidol.* 2012;7(3): s11-s16.
22. Gilyarevsky SR, Kuzmina IM, Golsbmid MV, Zakharova GYu, Sinitsyna I.I. The use of Pitavastatin in elderly and elderly people: the optimal ratio of benefit and risk. *Atherothrombosis.* 2016; (2): 106-116. Russian (Гиляревский С.Р., Кузьмина И.М., Голсбмид М.В., Захарова Г.Ю., Синицына И.И. Применение питавастатина у лиц пожилого и старческого возраста: оптимальное соотношение пользы и риска. *Атеротромбоз.* 2016;(2):106-116).
23. Instructions for medical use of medicinal drug Livazo, RU LP-002855-090215. Russian (Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ливазо, РУ ЛП-002855-090215).