

Место питавастатина в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

А. Е. Семенова, И. В. Сергиенко

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ, Москва

Абстракт

Проведенные клинические исследования показали высокую гиполипидемическую эффективность питавастатина в малых дозах, способность значительно повышать уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и низкий риск межлекарственных взаимодействий, наряду с благоприятным спектром переносимости. Эти качества делают препарат привлекательным для клинической практики и дают дополнительные возможности в терапии по снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений. Недавно завершившиеся исследования с использованием внутрисосудистого ультразвука показали способность питавастатина уменьшать объем атеросклеротических бляшек (АСБ) коронарных артерий, не уступая при этом аторвастатину, и способствуя их стабилизации. Положительный эффект терапии питавастатином также подтвержден данными магнитно-резонансной томографии АСБ сонных артерий. Результаты клинических исследований позволяют предположить наличие у питавастатина за счет плеiotропных эффектов способности подавлять воспаление, снижать степень окисления липидов и улучшать функцию эндотелия, уменьшать выраженность метаболических изменений, ассоциированных с ожирением, а также благоприятно влиять на углеводный обмен и функцию почек. Таким образом, питавастатин является новой возможностью лечения у больных с гиперхолестеринемией и комбинированной дислипидемией, особенно при низком уровне ХС ЛВП и при повышенном риске межлекарственных взаимодействий в случае необходимости назначения многокомпонентного лечения.

Ключевые слова: питавастатин, гиперхолестеринемия, холестерин липопротеидов высокой плотности, атеросклеротическая бляшка.

The place of pitavastatin in cardiovascular treatment and prevention

A. E. Semenova, I. V. Sergienko

Russian Cardiology Research Complex, Moscow, Russia

Abstract

Performed clinical studies have demonstrated a high effectiveness of pitavastatin in small doses, its ability to significantly increase the high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) levels and to low the risk of drug-drug interactions (DDIs) together with good safety profile. These characteristics make pitavastatin attractive for clinical use and give additional advantages in cardiovascular prevention. It has been recently proved by intravascular ultrasound that pitavastatin treatment reduces the volume of coronary arteriosclerotic plaques no worse than atorvastatin, and contributes to their stability. The positive effect of pitavastatin on atherosclerotic plaques has also been confirmed by high-resolution magnetic resonance imaging of carotid arteries. The results of clinical trials suggest the ability of pitavastatin by its pleiotropic effects to suppress inflammation, decrease lipid oxidation and improve endothelial function, decrease adiposity-associated metabolic changes, and improve glucose metabolism and renal function. This makes pitavastatin to be a good alternative treatment in patients with hypercholesterolemia and combined dyslipidemia, particularly in case of low HDL-C levels and elevated risk of DDIs when polypharmacy treatment is necessary.

Keywords: pitavastatin, hypercholesterolemia, high density lipoprotein cholesterol, atherosclerotic plaque.

За прошедшие несколько десятилетий статины заняли прочные позиции в международных клинических рекомендациях как один из ключевых препаратов в лечении и профилактике сердечно-

сосудистых заболеваний (ССЗ). К настоящему времени, это одна из наиболее изученных лекарственных групп с доказанной способностью снижения сердечно-сосудистой заболеваемости

и смертности. Подтверждена способность статинов замедлять процесс атеросклероза и способствовать стабилизации атеросклеротических бляшек (АСБ). Обсуждаются вопросы о создании универсальной таблетки будущего, которую, наряду с витаминами, могли бы принимать лица общей популяции, начиная с определенного возраста. Одним из компонентов такой таблетки называют статины. Предполагается, что назначение такой таблетки лицам общей популяции старше 55 лет могло бы предотвратить до 80% сердечно-сосудистых событий [1] и быть экономически целесообразным.

Вопрос применения статинов стоит в России особенно актуально. Не смотря на то, что с 2003 года отмечено некоторое снижение смертности от ССЗ в России [2], показатели существенно превышают таковые в странах Западной Европы и Северной Америки. Неблагоприятной выглядит и ситуация с заболеваемостью по стране. Согласно данным Минздрава России (расчет Росстата) среди зарегистрированных больных с диагнозом, установленным впервые в жизни, заболеваемость населения болезнями системы кровообращения в 2000 г на 1000 человек населения составляла 17,1, а в 2015 г почти в 1,8 раз больше – 31,2 [2]. Что, в прочем, согласуется с прогнозируемой тенденцией роста ССЗ. Известно, что вероятность развития ССЗ напрямую связана с наличием факторов риска, высокая распространенность которых была продемонстрирована в нашей стране в исследовании ЭССЕ-РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Анализ выборок взрослого населения в возрасте 25–64 лет в 11 регионах РФ (n=18 305), показал, что, в частности, повышенное артериальное давление присутствовало у 33,8% лиц, ожирение – у 29,7%, повышенный уровень ОХС – у 57,6%, повышенный уровень глюкозы в крови/диабет – у 4,6%. [3]. Оценка факторов риска необходима у каждого пациента и, в случае первичной профилактики, при отсутствии манифестировавшего ССЗ, позволяет определить показания для начала приема статинов.

При стратификации пациентов по группам сердечно-сосудистого риска в России используется шкала SCORE, разработанная Европейским обществом кардиологов для населения стран с высоким риском ССЗ [4]. Согласно рекомендациям Европейского Общества Кардиологов/Европейского Общества Атеросклероза и Российским рекомендациям [5], терапия статинами, в настоящее время, показана:

1. Лицам категории очень высокого риска не зависимо от исходного уровня ХС:

- подтвержденное ССЗ, что включает перенесенный инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, реваскуляризацию коронарных и других артерий в анамнезе, инсульт, транзиторную ишемическую атаку, периферический симптомный атеросклероз, а также значимое

атеросклеротическое поражение по данным коронарной ангиографии или ультразвука сонных артерий;

- сахарный диабет (СД) с поражением органов-мишеней (например, протеинурия), либо в сочетании с такими факторами риска, как курение, артериальная гипертензия (АГ) или дислипидемия;
- тяжелая хроническая болезнь почек (ХБП) (СКФ < 30 мл/мин/1,73м²);
- 10-тилетний риск смерти от ССЗ по шкале SCORE ≥ 10%.

2. Лицам категории высокого риска при уровне ХС ЛПН ≥ 1,8 ммоль/л:

- 10-тилетний риск смерти от ССЗ по шкале SCORE ≥ 5% и < 10%;
- хотя бы один выраженный фактор риска (общий холестерин (ОХС) > 8,0 ммоль/л, либо артериальное давление ≥ 180/110 мм рт. ст.).
- большинство пациентов с СД, не вошедших в категорию очень высокого риска (при этом некоторые молодые пациенты с СД 1 типа могут быть отнесены к категории низкого или умеренного риска)
- умеренная ХБП (СКФ 30–59 мл/мин/1,73м²)

3. Лицам категории умеренного риска, если желаемый уровень ХС не достигнут при изменении образа жизни пациента и уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) исходно ≥ 2,6 ммоль/л:

- 10-тилетний риск смерти от ССЗ по шкале SCORE ≥ 1% и < 5%

4. Лицам из категории низкого риска при уровне ХС ЛНП исходно ≥ 4,9 ммоль/л:

- 10-тилетний риск смерти от ССЗ по шкале SCORE < 1%.

Это те группы пациентов, где вопрос назначения статинов должен быть рассмотрен врачом в обязательном порядке. В 2015 году в России был зарегистрирован новый препарат группы статинов – питавастатин (Ливазо, компании Рекордати), что дает дополнительные возможности в подборе эффективной терапии с хорошей переносимостью. Препарат впервые был принят к использованию в 2003 году в Японии, в 2010 г.ду в США, в 2011 году – в Европе. Рекомендованные дозировки 1, 2 и 4 мг в сутки.

Фармакологические особенности питавастатина

Питавастатин является сильным ингибитором β-гидрокси-β-метилглутарил коэнзим-А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) третьего поколения, с чем связан выраженный гиполипидемический эффект на фоне приема малых доз. Молекула питавастатина имеет в своем составе циклопропильную боковую группу и характеризуется улучшенной фармакокинетикой, повышенной системной биодоступностью [6] и высоким уровнем пероральной абсорбции

[7]. Питавастатин ведет к эффективному снижению уровня ХС ЛНП, а также значительно повышает уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и аполипопротеина А1 (апоА1) [8]. Всасывание питавастатина происходит в верхних отделах желудочно-кишечного тракта и не зависит от приема пищи. Большая часть препарата находится в плазме в неизменном виде и на >99% связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином и α 1-кислотным гликопротеином. Основным метаболитом является неактивный лактон питавастатина, который формируется через конъюгат глюкуронида питавастатина эфирного типа UDP глюкуронозилтрансферазой (UGT1A3 и 2B7). Питавастатин быстро выводится из печени в желчь в неизменном виде и подвергается энтерогепатической рециркуляции, что объясняет высокую биодоступность препарата (абсолютная биодоступность 51%) и большую продолжительность действия [8]. Менее 5% питавастатина выводится с мочой.

Питавастатин является липофильным статином, однако наличие циклопропильной группы предупреждает его взаимодействие с CYP3A4 и, таким образом, CYP3A4 не участвует в метаболизме питавастатина. За метаболизм питавастатина до незначительных метаболитов с помощью системы цитохрома P450 (CYP) главным образом отвечает CYP2C9 [9]. Также ни сам питавастатин, ни его лактон не имеют ингибирующего действия на систему CYP. Питавастатин активно транспортируется в гепатоциты многими печеночными носителями, в том числе OATP1B1 и OATP1B3 [10]. Поэтому не исключено полностью значимое взаимодействие питавастатина с лекарствами, подавляющими транспортные системы OATP, такими как гемфиброзил, эритромицин и ингибиторы протеаз. Исследования по гену SLCO1B1, кодирующему OATP1B1, дают возможность предположить, что полиморфизм данного гена может объяснить большое колебание AUC (концентрация препарата в плазме крови, оцениваемой как площадь под кривой «концентрация – время»): AUC плазмы изменяется с приблизительно 4-кратным диапазоном между наивысшими и наиболее низкими значениями. В то же время, ингибиторы OATP1B1 относительно мало влияют на концентрацию питавастатина в плазме, если сравнивать с другими статинами [11]. Питавастатин не является субстратом для P-гликопротеина. Эти фармакологические особенности объясняют, почему взаимодействие питавастатина с другими лекарствами и пищевыми продуктами минимально. Хотя данные двенадцати фармакокинетических исследований здоровых добровольцев выявили наличие взаимодействия между питавастатинном и лекарствами, которые метаболизируются через множественные системы энзимов и транспортеров, такими как эритромицин и циклоспорин, не было клинически значимых взаимодействий с ингибиторами системы CYP,

такими как интраконазол, или с фибратами, включая гемфиброзил [12]. В результате, к препаратам, одновременный прием которых с питавастатином противопоказан, относятся циклоспорин, эритромицин и другие макролидные антибиотики, фузидовая кислота [12]. Установлено, что одновременный прием питавастатина с гемфиброзилем приводил к 1–4-х кратному повышению AUC питавастатина, а AUC фенофибрата увеличивается в 1,2 раза, однако анализ фармакологических параметров позволяет предположить, что взаимодействие между ними не является клинически значимым [12], хотя совместный прием гемфиброзила с питавастатином должен проводиться с осторожностью. Также с осторожностью должен назначаться питавастатин при приеме ниацина, рифампицина. Нужно учитывать, что повышенный риск токсичности отмечен при одновременном назначении питавастатина с диклофенаком, амидароном, азоловыми противогрибковыми препаратами, ингибиторами протеаз, метронидазолом, гемфиброзилем [13]. В то же время, показано отсутствие межлекарственного взаимодействия между питавастатином и эзетимибом, интраконазолом, грейпфрутовым соком, дигоксином.

Благодаря своим фармакологическим особенностям питавастатин показал преимущество над статинами, метаболизирующимися системой цитохрома CYP3A4, при назначении совместно с клопидогрелем в исследовании PORTO (Pharmacodynamic comparison of pitavastatin versus atorvastatin on platelet reactivity) [14]. Известно, что в формировании активного метаболита клопидогреля, который необратимо связывается с рецептором P2Y12 и подавляет агрегацию тромбоцитов, участвует CYP3A4, в связи с чем, было предположено, что статины, метаболизирующиеся CYP3A4, могут снижать антиагрегантный эффект клопидогреля. В исследовании PORTO 155 пациентов на двойной антиагрегантной терапии были рандомизированы для приема аторвастатина 20 мг/сут либо питавастатина 4 мг/сут в течение 30 дней с последующей заменой на другой препарат еще на 30 дней. Через 30 дней было установлено, что активность P2Y12, P2Y12 reaction units (PRU), на фоне приема аторвастатина увеличилась ($p=0,003$), а при приеме питавастатина достоверно не изменилась. Детальный анализ показал, что преимущество питавастатина проявилось в группе пациентов с исходно повышенной активностью рецептора P2Y12 (исходно PRU > 208, $n=48$). Таким образом, результаты исследования PORTO показали, что прием питавастатина в течение 30 дней ассоциирован с лучшей эффективностью клопидогреля, по сравнению с приемом аторвастатина, и выглядит более привлекательным у лиц с повышенной агрегационной активностью тромбоцитов на двойной антиагрегантной терапии.

Гиполипидемическое действие питавастатина

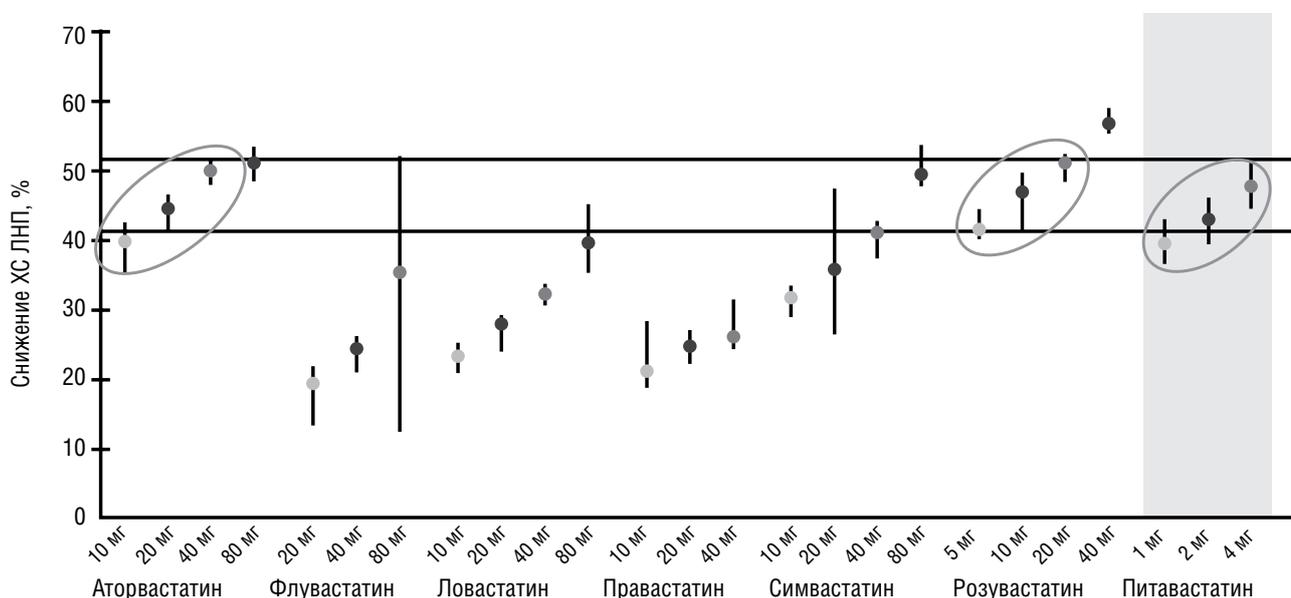
В настоящее время накоплено достаточно данных по применению питавастатина как среди азиатской (препарат был исходно создан в Японии и является одним из наиболее широко назначаемых статинов в Азии) [15, 16], так и в европейской популяции [15]. Опубликованы данные по пяти большим рандомизированным клиническим исследованиям питавастатина, в целом включившим около 3400 пациентов с исходной длительностью 12 недель и последующим переходом в долгосрочные наблюдения. Данные исследования показали эффективность приема питавастатина

у больных с гиперхолестеринемией и комбинированной дислипидемией.

Влияние на уровень ХС ЛНП

Результаты исследований III и IV фазы показали, что около 75% лиц с гиперхолестеринемией или комбинированной дислипидемией достигают свои целевые уровни ХС ЛНП на фоне приема питавастатина независимо от возраста, пола и клинических характеристик [17–20]. Данные по гиполипидемической эффективности различных доз питавастатина в сравнении с другими статинами представлены на рисунке 1 [6, 21, 22].

Рисунок 1. Данные по гиполипидемической эффективности различных доз питавастатина в сравнении с другими статинами.

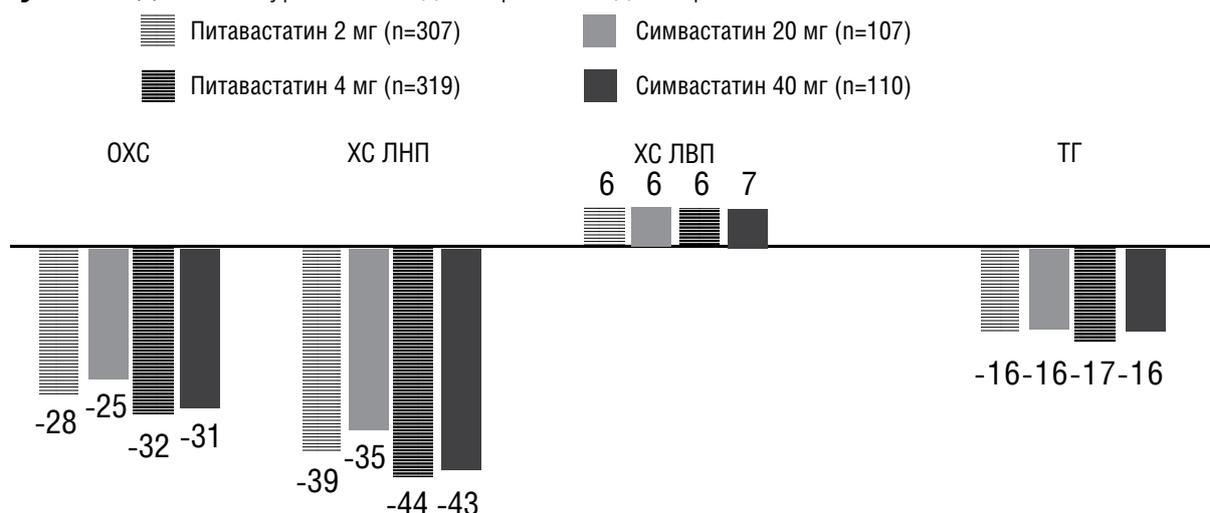


Примечание: ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

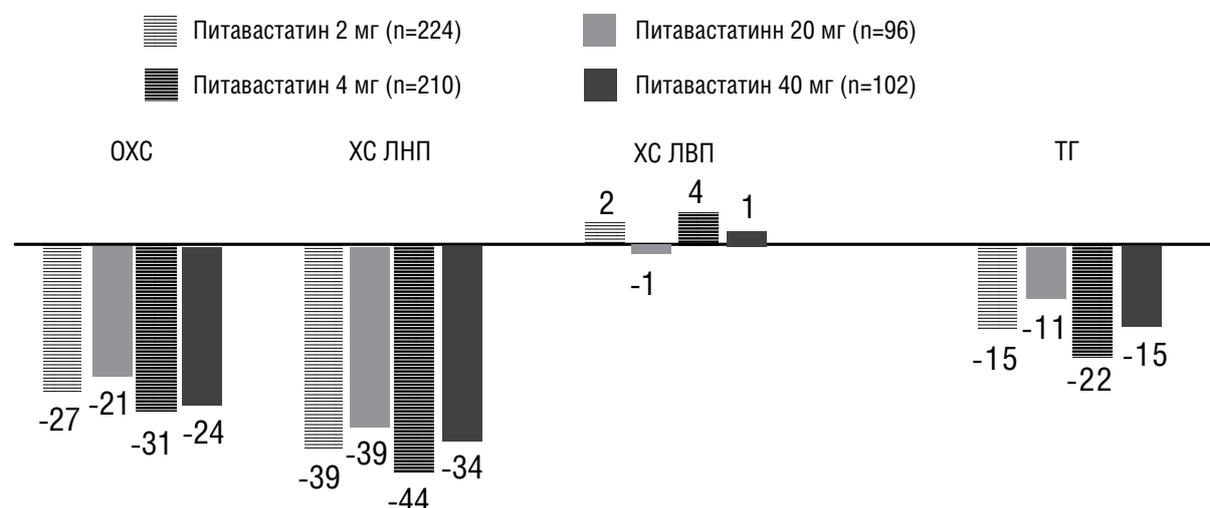
Динамика липидных показателей на фоне приема питавастатина в сравнении с симвастатином, аторвастатином и правастатином за 12 недель лечения была изучена в исследованиях III фазы (рис. 2–4). Прием питавастатина в дозе 2 мг/сут привел к достоверно более выраженному снижению уровня ОХС и ХС ЛНП по сравнению с приемом симвастатина 20 мг/сут ($p=0,014$ для обоих показателей), при этом прием питавастатина и симвастатина в дозах 4 мг/сут и 40 мг/сут, соответственно, имел сходный гиполипидемический эффект [18]. Питавастатин в дозах 1, 2 и 4 мг в сравнении с правастатином в дозах 10, 20 и 40 мг, соответственно, обладал значительно более выраженным эффектом по снижению уровней ОХС и ХС ЛНП ($p<0,001$). Питавастатин в дозах 1 и 4 мг в сравнении с правастатином 10 и 40 мг сильнее снижал уровень триглицеридов (ТГ) ($p<0,001$). При этом, в отличие от правастатина, отмечено достоверное

повышение уровня ХС ЛВП при приеме питавастатина в дозах 2 и 4 мг ($p<0,05$) [23]. В этом исследовании была продемонстрирована хорошая переносимость и эффективность обоих препаратов у пожилых пациентов старше 65 лет [23]. Гиполипидемическая эффективность питавастатина и аторвастатина в дозах 2 и 10 мг/сут и 4 и 20 мг/сут, соответственно, была сопоставимой [17].

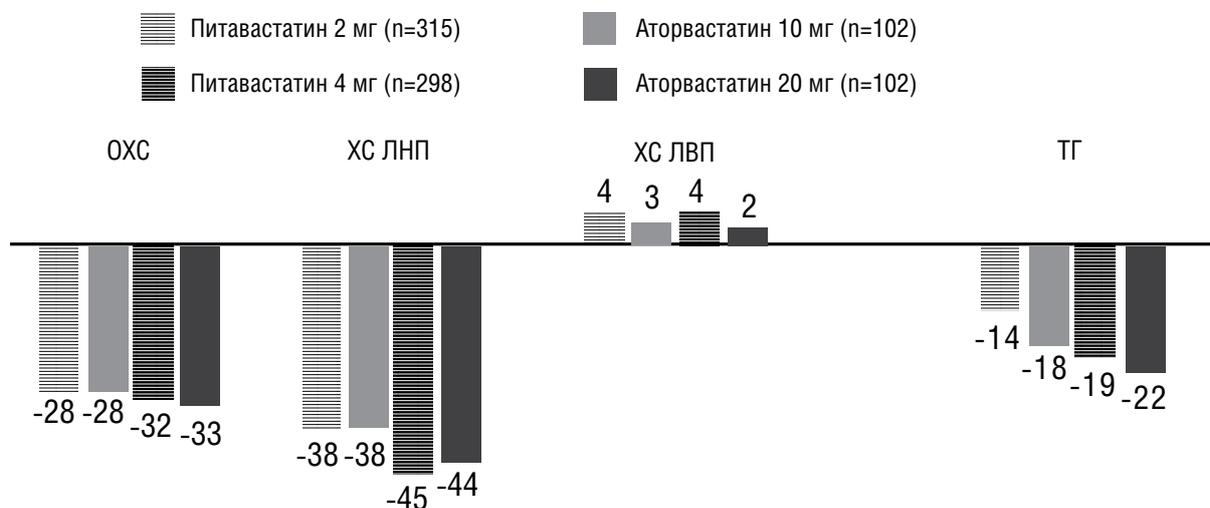
Прямое сравнение питавастатина (2 мг/сут), аторвастатина (10 мг/сут) и розувастатина (2,5 мг/сут) у пациентов с высоким уровнем ХС ЛНП показало сходность питавастатина с двумя другими статинами по гиполипидемическому действию и переносимости [15].

Рисунок 2. Динамика уровня липидов через 12 недель приема питавастатина и симвастатина.

Примечание: ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ-триглицериды.

Рисунок 3. Динамика уровня липидов через 12 недель приема питавастатина и правастатина.

Примечание: ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ-триглицериды.

Рисунок 4. Динамика уровня липидов через 12 недель приема питавастатина и аторвастатина.

Примечание: ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды.

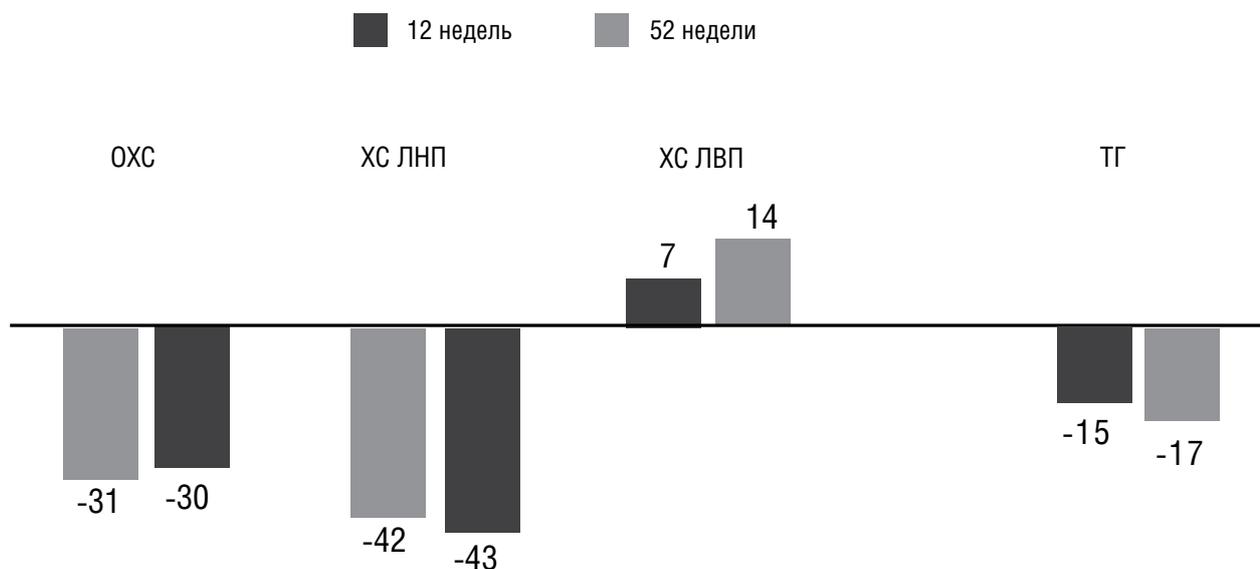
Влияние на уровень ХС ЛВП

В исследовании IV фазы CHIVA (the Phase IV Collaborative study of Hypercholesterolemia drug Intervention and their Benefits for Atherosclerosis prevention study) было показано отсутствие достоверного различия в снижении уровней ХС ЛНП, ОХС и ТГ через 12 недель от начала лечения на фоне приема питавастатина в дозе 2 мг/сут и аторвастатина 10 мг/сут у пациентов с исходным уровнем ОХС > 5,7 ммоль/л (n=251) [20]. При этом, в отличие от аторвастатина, на фоне приема питавастатина отмечено достоверное повышение уровня ХС ЛВП на 3,2% от исходных значений (p=0,033).

Последовавшие исследования подтвердили не только положительную динамику уровня ХС ЛВП, но и его нарастание на фоне приема питавастатина. В многоцентровом исследовании, включившем 43 пациента с гиперхолестеринемией и низким уровнем ХС ЛВП, было показано достоверное, продолжавшееся на протяжении 12 месяцев повышение уровней ХС ЛВП (от $0,93 \pm 0,15$

до $1,05 \pm 0,24$ ммоль/л, p<0,001) и апоА1 (от $108,4 \pm 18,0$ до $118,7 \pm 19,3$ мг/дл, p<0,01) при приеме питавастатина 1–2 мг/сут [24]. В опубликованных чуть позже результатах наблюдения за больными, участвовавшими в 12-ти недельных исследованиях III фазы, продолжение приема питавастатина 4 мг/сут до 52 недель на фоне сохранения значимого гиполипидемического эффекта (рис. 5) показало продолжающийся рост уровня ХС ЛВП до 14,3% по сравнению с исходным уровнем до начала лечения, в отличие от аторвастатина и симвастатина, где подобная динамика уровня ХС ЛВП отсутствовала [19]. Данные экспериментальных исследований установили несколько механизмов, объясняющих повышение уровня ХС ЛВП под действием питавастатина и ассоциированных со стимуляцией выработки апоА1 и повышением активности ABCA1-опосредуемого обратного захвата холестерина, что способствует регрессии АСБ [25, 26]. Питавастатин был единственным статином в исследовании Maejima et al., который стимулировал секрецию апоА1 in vitro при использовании в терапевтических дозах [25].

Рисунок 5. Динамика уровня липидов через 12 недель приема питавастатина 2–4 мг/сут и при продолжении приема питавастатина в дозе 4 мг/сут через 52 недели.



Примечание: ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды.

Более выраженное повышение уровня ХС ЛВП через 52 недели приема питавастатина, по сравнению с аторвастатином, было также показано в рандомизированном контролируемом исследовании у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе и высоким уровнем ХС ЛНП [16].

Влияние на уровень ремнантов липопротеидов

Способность питавастатина снижать уровень холестерина ремнантов липопротеидов, являющихся активными проатерогенными частицами, ассоциированными с эндотелиальной дисфункцией и атеросклерозом, была установлена в двух

исследованиях, проведенных в Японии [27, 28]. Краткосрочное исследование IV фазы PREVAIL-US у пациентов с первичной гиперлипидемией и комбинированной дислипидемией показало, что питавастатин в дозе 4 мг/сут обеспечивает достоверно более выраженное снижение холестерина ремнантов липопротеидов по сравнению с правастатином 40 мг/сут за 12 недель лечения [29].

Эффективность у детей

Высокая эффективность питавастатина при отсутствии значимых побочных эффектов была продемонстрирована Braamskamp et al. у 106 детей в возрасте от 6 до 17 лет [30]. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование длилось 12 недель с последующим периодом 52-х недель открытого наблюдения. Через 12 недель лечения, по сравнению с плацебо, было отмечено снижение уровня ХС ЛНП на 23,5%, 30,1% и 39,3% при приеме питавастатина в дозах 1, 2 и 4 мг/сут, соответственно. Положительный гиполипидемический эффект сохранялся в течение 52 недель наблюдения с достигнутым суммарным снижением уровня ХС ЛНП до 37,8%, при этом повышение уровня ХС ЛВП, в отличие от ранее опубликованных данных по взрослому населению, было лишь на 1,8%, при отсутствии значимой динамики apoA1 и уровня ТГ.

В другом опубликованном в 2016 году исследовании, проведенном в Японии и включившем 14 детей мужского пола с гетерозиготной СГХС в возрасте 10–15 лет, терапия питавастатином в дозах 1–2 мг/сут привела к стабильному снижению уровня ХС ЛНП за 1 год наблюдения [31]. Через 12 недель от начала приема питавастатина уровень ХС ЛНП снизился на 27,3% на дозе 1 мг/сут и на 34,3% на дозе 2 мг/сут. Терапия хорошо переносилась и не имела негативного действия на функцию эндокринной системы и темпы роста. В этом исследовании также отсутствовала значимая динамика уровней ТГ и ХС ЛВП, что авторы объясняют тем, что эти показатели исходно находились в пределах нормальных значений у детей с семейной гиперхолестеринемией.

Плейотропное действие питавастатина

Положительное плейотропное действие питавастатина было предположено по результатам исследований *in vitro* и включает улучшение эндотелиальной функции, подавление активации и миграции моноцитов, моноцитарно-эндотелиальной адгезии, формирования тучных клеток и аккумуляции холестерина, стабилизацию АСБ, противовоспалительные и антиоксидантные эффекты [32]. Стабилизация АСБ на фоне приема питавастатина в виде уменьшения площади поражения, макрофагальной инфильтрации и повышения содержания коллагена в АСБ, а также снижения содержания

провоспалительных факторов: моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 и матриксных металлопротеиназ 3 и 9 [33], также как и подавление воспалительного ответа при стентировании коронарных артерий со снижением выраженности воспалительной инфильтрации и гиперплазии неоинтимы [34] были показаны в исследованиях на экспериментальных животных. Способность питавастатина подавлять хронический воспалительный процесс по его влиянию на уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) была оценена в исследовании KISHIMEN (Kansai Investigation of Statin for Hyperlipidemic Intervention in Metabolism and Endocrinology study), где прием в дозе 1–2 мг/сут в течение 12 месяцев снижал уровень вч-СРБ на 34,8% ($p < 0,01$) у пациентов с гиперхолестеринемией и на 58% при наличии также СД [28]. Помимо этого, согласно экспериментальным работам, питавастатин также улучшает функциональную активность частиц ХС ЛВП за счет активации человеческой сывороточной параоксоназы (PON1) в их составе, что препятствует образованию окисленных ЛНП и формированию АСБ [35].

Регрессия АСБ на фоне приема питавастатина

Способность питавастатина стабилизировать атеросклеротический процесс и даже вызывать регрессию АСБ была продемонстрирована в исследовании JAPAN-ACS (the Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome study) у больных с острым коронарным синдромом (ОКС). Это было проспективное рандомизированное открытое исследование параллельных групп со слепым анализом конечных точек, в котором участвовало 33 медицинских центра Японии. Включено 307 пациентов с ОКС, которым проводили коронарную ангиопластику под контролем внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ), 252 из них имели доступные данные ВСУЗИ исходно и через 8–12 месяцев наблюдения. Больные были рандомизированы для приема питавастатина 4 мг/сут либо аторвастатина 20 мг/сут. Через 8–12 месяцев лечения отмечено достоверное уменьшение АСБ на 16,9% ($\pm 13,9\%$) на фоне приема питавастатина и на 18,1% ($\pm 14,2\%$) на фоне приема аторвастатина, без достоверного различия между группами ($p = 0,5$). Таким образом, питавастатин в дозе 4 мг/сут у пациентов с ОКС через 8–12 месяцев лечения приводил к достоверному уменьшению объема АСБ, не уступая эффекту аторвастатина [36]. В дополнение к этому, в проспективном открытом исследовании TOGETHAR trial при анализе наиболее выраженных АСБ коронарных артерий при помощи ВСУЗИ у 90 больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с гиперхолестеринемией было показано, что после 52 недель приема питавастатина 2 мг/сут и снижения уровня ХС ЛНП на 34,5% и повышения ХС ЛВП

на 17,8%, снизился также параметр нестабильности АСБ с 2,9 до 2,6 ($p=0,04$) [37].

В 2017 г опубликована работа Feng et al., в которой участвовало 60 пациентов с атеросклерозом сонных артерий [38]. Авторы показали уменьшение области липидного ядра, толщины бляшки и увеличение просвета сосуда по данным магнитно-резонансной томографии сонных артерий за 48 недель лечения питавастатином при более выраженных положительных изменениях на дозе 4 мг/сут, по сравнению с 2 мг/сут. Регресс АСБ наблюдался при достигнутом уровне ХС ЛНП 2,59 ммоль/л и достоверном увеличении уровней ХС ЛВП и апоА1 по сравнению с исходными.

Среди механизмов регресса АСБ на фоне приема питавастатина выделяют несколько. Повышение выработки apoA1 под действием питавастатина в экспериментальных работах было ассоциировано с активацией ABCA1-опосредуемого обратного захвата холестерина [26]. Кроме того установлено, что питавастатин способен повышать экспрессию сквенджер-рецепторов V1 макрофагов и стимулировать обмен холестерина между клетками и ХС ЛВП, а также стимулировать экспрессию сфингозин фосфат рецепторов эндотелиальных клеток и опосредовать реакцию кровеносных сосудов на ХС ЛВП [39]. Подавление атеросклероза на фоне приема питавастатина ассоциируется и со снижением уровня аполипопротеина В (apoB) в сыворотке крови [40], а также снижением уровней vC-СРБ, интерлейкина 6 и гомоцистеина (отражающих повреждение эндотелиальных клеток и противовоспалительный ответ) [41, 42]. Результаты проведенных исследований позволяют предположить, что питавастатин способен снизить риск сердечно-сосудистых осложнений за счет стабилизации АСБ и предупреждения или регресса атеросклеротического процесса у лиц с ИБС.

Эффективность у пациентов высокого риска

Оценка эффективности приема питавастатина в сравнении с симвастатином у лиц с высоким риском ИБС была проведена в исследовании III фазы, в котором приняло участие 37 медицинских центров из пяти европейских стран [43]. Это рандомизированное двойное слепое активно-контролируемое исследование параллельных групп, куда были включены пациенты с первичной гиперхолестеринемией либо комбинированной дислипидемией и, как минимум, двумя факторами риска ИБС. Терапия питавастатином 4 мг/сут ($n=223$) за 12 недель наблюдения привела к снижению уровня ХС ЛНП на 44%, что было сопоставимо с действием симвастатина 40 мг/сут ($n=107$), $p=0,8$. Более 80% пациентов каждой группы достигли целевого уровня ХС ЛНП. Прием питавастатина привел к несколько более выраженному повышению уровня ХС ЛВП, по сравнению

с симвастатином (6,8% vs. 4,5%; $p=0,083$), и более выраженному снижению уровня ТГ (на 19,8% vs. 14,8%, $p=0,044$). Расширение исследования до 44 недель с участием тех же пациентов из 24 медицинских центров пяти европейских стран показало сходные гипогликемические эффекты обоих препаратов: 84,2% пациентов на фоне приема питавастатина ($n=109$) и 73,7% на фоне приема симвастатина ($n=47$, у 5 пациентов доза увеличена до 80 мг/сут) достигло целевых уровней ХС ЛНП [44]. Питавастатин в дозе 4 мг/сут ассоциировался с меньшим процентом отмены из-за развития побочных эффектов (5,8% vs. 10,5%) и меньшей частотой развития миалгии (4,1% vs. 12,3%) по сравнению с симвастатином в дозах 40–80 мг/сут, хотя требуется больше данных для оценки статистической достоверности таких различий.

Питавастатин при нарушениях углеводного обмена

В исследовании CHIBA (the Phase IV Collaborative study of Hypercholesterolemia drug Intervention and their Benefits for Atherosclerosis prevention study) в подгруппе пациентов с гиперхолестеринемией и метаболическим синдромом ($n=53$) на фоне приема питавастатина, в сравнение с аторвастатином, отмечалось более выраженное снижение уровней ХС ЛНП (45,8% против 39,1%; $p=0,0495$). В дополнение, не смотря на то, что эффект питавастатина и аторвастатина на уровень ТГ и ХС ЛВП достоверно не отличался, при сравнении с исходными уровнями этих параметров показано достоверное снижение уровня ТГ на 25,2% ($p<0,001$) и повышение уровня ХС ЛВП на 6,7% ($p=0,019$) на фоне приема питавастатина, но не аторвастатина. Последующий анализ показал уменьшение эффективности аторвастатина по снижению ХС не-ЛВП при увеличении окружности талии, веса и индекса массы тела (ИМТ), в то время как питавастатин сохранял выраженность гипополипидемического действия не зависимо от выраженности ожирения [20]. Это делает питавастатин препаратом выбора у лиц с метаболическим синдромом и СД, где часто встречается ожирение и характерен пониженный уровень ХС ЛВП.

Положительный гипополипидемический эффект питавастатина также был отмечен в исследовании KISHIMEN (Kansai Investigation of Statin for Hyperlipidemic Intervention in Metabolism and Endocrinology) [28] у пациентов с гиперхолестеринемией ($n=178$), 58% которых имели СД 2 типа. Отмечено снижение уровня ТГ на 15,9% у лиц с исходным уровнем ТГ $> 0,56$ ммоль/л, а также повышение уровня ХС ЛВП на 5,9% в общей когорте и на 22,4% у лиц с исходным уровнем ХС ЛВП $< 1,03$ ммоль/л.

Положительный эффект питавастатина на уровень ХС ЛВП у лиц с СД либо риском его развития

был отмечен в исследовании PIAT (Effects of Pitavastatin and Atorvastatin on HDL-Cholesterol Levels in Patients with Hyper-LDL Cholesterolemia and Glucose Intolerance study), где питавастатин в дозе 2 мг/сут сравнивался с аторвастатином в дозе 10 мг/сут у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и уровнем ХС ЛНП > 3,6 ммоль/л (средний возраст больных 63 года, 38% были мужчины). Через 52 недели лечения повышение уровня ХС ЛВП (8,2% vs. 2,9%; $p=0,031$) и уровня апоА1 (5,1 vs. 0,6; $p=0,019$) было достоверно более выраженным на фоне приема питавастатина по сравнению с аторвастатином [16]. При этом достоверное снижение уровня ХС ЛНП было отмечено в обеих группах.

Позднее было проведено исследование Gumprecht J. et al., где пациенты с СД 2 типа и комбинированной дислипидемией были рандомизированы 2:1 для приема питавастатина 4 мг/сут и аторвастатина 20 мг/сут [45]. Через 12 недель лечения уровень ХС ЛНП снизился на 41% при приеме питавастатина 4 мг/сут ($n=279$) и на 43% при приеме аторвастатина 20 мг/сут ($n=139$), $p>0,05$. Динамика в уровнях ХС ЛВП, ТГ и апоВ также не была статистически значимой. Достоверного различия в гиполипидемическом действии препаратов не было отмечено при продлении наблюдения до 44 недель. Однако на фоне приема аторвастатина было отмечено повышение уровня глюкозы натощак (+7,2%; $p<0,05$), в то время как влияние питавастатина не было значительным (+2,1%).

В 2015 году опубликованы данные мета-анализа рандомизированных контролируемых клинических исследований лиц без СД для оценки влияния питавастатина на уровень глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA1c) и случаи возникновения СД [46]. В этот мета-анализ было включено 15 исследований и 4815 пациентов без СД (3236 на терапии питавастатином и 1579 контрольная группа; около 1600 человек-год) с периодом наблюдения от 12-ти недель. В 12 исследованиях питавастатин сравнивался с другими статинами (5 исследований с правастатином, 2 – с симвастатином, 5 – с аторвастатином). В двух исследованиях в качестве контроля использовалось плацебо. По данным объединенного анализа средний возраст больных был около 60 лет и они имели несколько избыточную массу тела (ИМТ $26,7 \pm 1,4$ кг/м²). Мета-анализ позволил предположить отсутствие достоверной динамики вышеуказанных параметров на фоне приема питавастатина, а также отсутствие существенного различия между статинами и в сравнении с плацебо.

Эффективность и переносимость питавастатина

Самым большим пост-маркетинговым наблюдательным исследованием по оценке эффектив-

ности и переносимости питавастатина в реальной клинической практике стало исследование LIVES (Livalo Effectiveness and Safety Study). Исследование включило 20 000 Японцев и длилось в течение 104 недель. За два года лечения терапия питавастатином привела к снижению уровня ХС ЛНП на 31,3%, триглицеридов на 21% и повышению уровня ХС ЛВП на 5,9% без развития значимых побочных эффектов [47]. Среди 19 921 пациентов из 2811 медицинских центров частота установленных побочных эффектов была 6,1% [48]. Частота побочных эффектов, ассоциированных с миопатией, составила 2,5%, включая 281 случай повышения уровня КФК в сыворотке крови, которое в основном было слабым либо умеренным. Был также опубликован один случай слабого рабдомиолиза (частота 0,01%), проявившегося в виде миалгии в нижних конечностях и повышении уровня активности КФК до 4,5 верхних границ нормы, отмена питавастатина привела к полному выздоровлению [48]. Бессимптомная динамика печеночных маркеров была отмечена у двух, семь пациентов имели заболевание печени либо нарушение ее функции различной природы, ассоциированных с приемом питавастатина. Помимо оценки печеночной функции, в исследовании LIVES также оценивалось влияние питавастатина на функцию почек. Было отмечено увеличение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на 5,4 мл/мин в конце периода наблюдения. Улучшение СКФ, по данным многофакторного анализа, было ассоциировано с отсутствием протеинурии исходно, а также с повышением уровня ХС ЛВП. У 1197 пациентов с гиперхолестеринемией и СД в исследовании LIVES прием питавастатина не влиял на углеводный обмен. Хотя у одного пациента было установлено развитие СД 2 типа за время наблюдения. При этом у пациентов, принимавших гипогликемические препараты, через 104 недели наблюдения было отмечено снижение уровня HbA1c на 0,28% ($p<0,001$). Многофакторный анализ показал, что такая динамика HbA1c была связана с изменением уровней ХС ЛНП и ТГ. Можно отметить, что существуют данные, позволяющие предположить потенциальную способность ряда статинов предрасполагать к развитию СД, при этом риск повышается с увеличением дозы. Однако известно, что больные СД являются одной из групп пациентов, где снижение риска ССО на фоне приема статинов наиболее значимо. Нет убедительных доказательств тому, что терапия статинами при СД ведет к ухудшению гликемического контроля. В итоге, в настоящее время является общепринятым мнение, что преимущества статинов в снижении СС риска перевешивают возможные опасения развития СД.

Следующими были опубликованы данные исследования эффективности и переносимости питавастатина, в котором участвовали разные страны: Дания, Финляндия, Индия, Италия, Норвегия, Россия и Великобритания. Исследование включило

1353 участника из 72 медицинских центров, получавших питавастатин в дозе 4 мг/сут в течение 52 недель в рамках продления двух исследований III фазы [19]. Заболевания скелетной мускулатуры и соединительной ткани были доложены у 180 пациентов (13,3%), что потребовало отмены препарата у 7 пациентов (0,5%). Наиболее частыми побочными эффектами лечения были повышение уровня сывороточной КФК (5,8%), назофарингит (5,4%) и миалгия (4,1%), в том числе межреберная. Среди 55 пациентов с миалгией, 34 были расценены как слабо выраженные и 21 – как умеренно выраженные. У 12 пациентов с миалгией было одновременно отмечено повышение уровня КФК, однако всегда в пределах десяти верхних границ нормы. Не было зарегистрировано случаев миопатии, миозитов или рабдомиолиза [19]. Таким образом, вероятность развития миопатии и рабдомиолиза на фоне приема питавастатина чрезвычайно низка. Появление питавастатина на рынке открывает новые возможности для врачей, позволяя снизить возможный риск миотоксичности лечения у пациентов высокого риска, включая случаи совместного приема препаратов, ассоциированных с рабдомиолизом.

Питавастатин и прогноз

Хотя количество информации о долгосрочном влиянии терапии питавастатином пока еще ограничено, ретроспективный анализ исследования CIRCLE (Comparison of Preventive Effect on Cardiovascular Events with Different Statins) показал, что наряду с аторвастатином (средняя доза 11,3 мг/сут) и правастатином (средняя доза 10,3 мг/сут), питавастатин (средняя доза 2,3 мг/сут) достоверно снижал долгосрочный риск больших неблагоприятных сердечных событий после коронарной ангиопластики, даже показав преимущества перед другими статинами [49]. Результаты первого исследования по оценке твердых конечных точек на терапии питавастатином, исследования REAL-CAD (Randomized Evaluation of Aggressive or moderate

Lipid lowering therapy with Pitavastatin in Coronary Artery Disease), начатого в 2010 году, ожидаются в ближайшее время [50].

Заключение

Среди других представителей группы статинов питавастатин выделяет наличие ряда преимуществ, обусловленных особенностями фармакологического действия, такими как выраженное подавление синтеза холестерина на малых дозах и минимальный метаболизм в организме, обуславливающий повышенную биодоступность и пролонгированность действия, а также пониженный риск межлекарственных и межпищевых взаимодействий. Проведенные клинические исследования подтвердили наличие у питавастатина выраженного эффекта по снижению уровня ХС ЛНП, а также выраженной способности к повышению уровня ХС ЛВП. В отличие от аторвастатина, положительные липидные эффекты питавастатина не снижаются при наличии состояний, ассоциированных с ожирением, делая питавастатин препаратом выбора у лиц с метаболическим синдромом и СД, где часто наблюдается избыточная масса тела и снижение ХС ЛВП. Помимо способности питавастатина положительно влиять на липидный профиль, подтверждены дополнительные плейотропные эффекты препарата, потенциально уменьшающие сердечно-сосудистый риск. Отмечена стабилизация атеросклеротического процесса. Все это делает питавастатин достойной альтернативой другим препаратам из группы статинов, которому может быть отдано предпочтение у ряда пациентов.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ*. 2003;326(7404):1419.
2. The Federal Service of State Statistics. Russian Федеральная служба государственной статистики. www.gks.ru.
3. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, Artamonova GV, Gatagonova TM, Duplyakov DV, Efanov AY, Zbernakova YV, Il'in VA, Konradi AO, Libis RA, Minakov EV, Nedogoda SV, Oschepkova EV, Romanchuk SV, Rotar OP, Trubacheva IA, Deev AD, Shalnova SA, Chazova IE, Sblyakhto EV, Boytsov SA. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012–2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4–11. Russian (Муромцева ГА, Концевая АВ, Константинов ВВ, Артамонова ГВ, Гатагонова ТМ, Дупляков ДВ, Ефанов АЮ, Жернакова ЮВ, Ильин ВА, Конради АО, Либис РА, Минаков ЭВ, Недогода СВ, Ощепкова ЕВ, Романчук СВ, Ротарь ОП, Трубачева ИА, Деев АД, Шальнова СА, Чазова ИЕ, Шлякто ЕВ, Бойцов СА. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 г. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4–11).
4. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. 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, Tokgozoglou L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL; Authors/Task Force Members; Additional Contributor. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999–3058.
5. Diagnosis and correction of lipid disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian guidelines. V revision. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;4 S1 (96):2–32. Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр). Российский Кардиологический Журнал. 2012;4 S1 (96):2–32).
6. Mukhtar RY, Reid J, Reckless JP. Pitavastatin. *Int J Clin Pract*. 2005;59(2):239–52.
7. Neuwonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;80:565–81.
8. Saito Y. Pitavastatin: An overview. *Atheroscler Suppl*. 2011 Nov;12(3):271–6.
9. Fujino H, Saito T, Tsunenari Y, Kojima J, Sakaeda T. Metabolic properties of the acid and lactone forms of HMG-CoA reductase inhibitors. *Xenobiotica*. 2004;34:961–71.
10. Neuwonen PJ, Backman JT, Niemi M. Pharmacokinetic comparison of the potential over-the-counter statins simvastatin, lovastatin, fluvastatin and pravastatin. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47:463–74.
11. Niemi M. Role of OATP transporters in the disposition of drugs. *Pharmacogenomics*. 2007;8:787–802.
12. Hounslow N. Pitavastatin has a low risk of drug-drug interactions: pharmacokinetic studies in combination with modulators of CYP450 and OATP. Presented at XVII International Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism. Diabetes, Obesity, and the Metabolic Syndrome. Doha, Qatar, March 14–16, 2011.
13. Ramkumar S, Ragbunath A, Ragbunath S. Statin Therapy: Review of Safety and Potential Side Effects. *Acta Cardiol Sin*. 2016;32:631–9.
14. Pelliccia F, Rosano G, Marazzi G, Vitale C, Spoletini I, Franzoni F, Speziale G, Polacco M, Greco C, Gaudio C. 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.
15. Saku K, Zhang B, Noda K. 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.
16. Sasaki J, Ikeda Y, Kuribayashi T, Kajiwara K, Biro S, Yamamoto K, Ageta M, Kobori S, Saikawa T, Otonari T, Kono S. 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.
17. Budinski D, Arneson V, Hounslow N, Gratsiansky N. Pitavastatin compared with atorvastatin in primary hypercholesterolemia or combined dyslipidemia. *Clin Lipidol*. 2009;4(3):291–302.
18. Ose L, Budinski D, Hounslow N, Arneson V. Comparison of pitavastatin with simvastatin in primary hypercholesterolemia or combined dyslipidemia. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(11):2755–64.
19. Ose L, Budinski D, Hounslow N, Arneson V. Long-term treatment with pitavastatin is effective and well tolerated by patients with primary hypercholesterolemia or combined dyslipidemia. *Atherosclerosis*. 2010;210(1):202–8.
20. Yokote K, Bujo H, Hanaoka H, Shinomiya M, Mikami K, Miyashita Y, Nishikawa T, Kodama T, Tada N, Saito Y. 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.
21. 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(2):139–51.

22. Masana L. Pitavastatin – from clinical trials to clinical practice. *Atheroscler Suppl.* 2010;11(3):15–22.
23. Stender S, Budinski D, Gosho M, Hounslow N. Pitavastatin shows greater lipid-lowering efficacy over 12 weeks than pravastatin in elderly patients with primary hypercholesterolaemia or combined (mixed) dyslipidaemia. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20(1):40–53.
24. Fukutomi T, Takeda Y, Suzuki S, Ito T, Job T, Itoh M. 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;141:320–2.
25. Maejima T, Yamazaki H, Aoki T, Tamaki T, Sato F, Kitabara M, Saito Y. Effect of pitavastatin on apolipoprotein A-I production in HepG2 cell. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;324(2):835–9.
26. Yamashita S, Tsubakio-Yamamoto K, Obama T, Nakagawa-Toyama Y, Nishida M. Molecular mechanisms of HDL-cholesterol elevation by statins and its effects on HDL functions. *J Atheroscler Thromb.* 2010;17(5):436–51.
27. Kakuda H, Kobayashi J, Nakato M, Takekoshi N. Short-term effect of pitavastatin treatment on glucose and lipid metabolism and oxidative stress in fasting and postprandial state using a test meal in Japanese men. *Cholesterol.* 2013;2013:314170.
28. Kosbiyama H, Taniguchi A, Tanaka K, Kagimoto S, Fujioka Y, Hirata K, Nakamura Y, Iwakura A, Hara K, Yamamoto T, Kuroe A, Ohya M, Fujimoto S, Hamamoto Y, Honjo S, Ikeda H, Nabe K, Tsuda K, Inagaki N, Seino Y, Kume N; 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):345–50.
29. Miller PE, Martin SS, Joshi PH, Jones SR, Massaro JM, D'Agostino RB, Sponseller CA, Totb PP. Pitavastatin 4 mg Provides Significantly Greater Reduction in Remnant Lipoprotein Cholesterol Compared With Pravastatin 40 mg: Results from the Short-term Phase IV PREVAIL US Trial in Patients With Primary Hyperlipidemia or Mixed Dyslipidemia. *Clin Ther.* 2016;38(3):603–9.
30. Braamskamp MJ, Stefanutti C, Langslet G, Drogari E, Wiegman A, Hounslow N, Kastelein JJ; PASCAL Study Group. Efficacy and Safety of Pitavastatin in Children and Adolescents at High Future Cardiovascular Risk. *J Pediatr.* 2015 Aug;167(2):338–43.
31. Harada-Shiba M, Arisaka O, Ohtake A, Okada T, Suganami H; NK-104-PH 01 study registration group. Efficacy and Safety of Pitavastatin in Japanese Male Children with Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb.* 2016;23(1):48–55.
32. Saito Y. Critical appraisal of the role of pitavastatin in treating dyslipidemias and achieving lipid goals. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5:921–36.
33. Suzuki H, Kobayashi H, Sato F, Yonemitsu Y, Nakashima Y, Sueishi K. Plaque-stabilizing effect of pitavastatin in Watanabe heritable hyperlipidemic (WHHL) rabbits. *J Atheroscler Thromb.* 2003;10(2):109–16.
34. Yokoyama T, Miyauchi K, Kurata T, Satoh H, Daida H. Inhibitory efficacy of pitavastatin on the early inflammatory response and neointimal thickening in a porcine coronary after stenting. *Atherosclerosis.* 2004;174(2):253–9.
35. Arai K, Suehiro T, Ota K, Ikeda Y, Kumon Y, Osaki F, Inoue M, Inada S, Ogami N, Takata H, Hashimoto K, Terada Y. Pitavastatin induces PON1 expression through p44/42 mitogen-activated protein kinase signaling cascade in HUVEC cells. *Atherosclerosis.* 2009;202(2):439–45.
36. Hiro T, Kimura T, Morimoto T, Miyauchi K, Nakagawa Y, Yamagishi M, Ozaki Y, Kimura K, Saito S, Yamaguchi T, Daida H, Matsuzaki M; 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;54:293–302.
37. Kodama K, Komatsu S, Ueda Y, Takayama T, Yajima J, Nanto S, Matsuoka H, Saito S, Hirayama A. Stabilization and regression of coronary plaques treated with pitavastatin proven by angiography and intravascular ultrasound—the TOGETHER trial. *Circ J.* 2010;74(9):1922–8.
38. Feng T, Huang X, Liang Q, Liang Y, Yuan Y, Feng L, Wu W, Xiao X, Han Y. Effects of Pitavastatin on Lipid-rich Carotid Plaques Studied Using High-resolution Magnetic Resonance Imaging. *Clin Ther.* 2017 Mar;39(3):620–9.
39. Davignon J. Pleiotropic effects of pitavastatin. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73:518–35.
40. Sabekkar A, Watts GF. New therapies targeting apoB metabolism for high-risk patients with inherited dyslipidaemias: what can the clinician expect? *Cardiovasc Drugs Ther.* 2013;27:559–67.
41. Wang XH, Liu SQ, Wang YL, Jin Y. Correlation of serum high-sensitivity C-reactive protein and interleukin-6 in patients with acute coronary syndrome. *Genet Mol Res.* 2014;13(2):4260–6.

42. Cheng Z, Yang X, Wang H. Hyperhomocysteinemia and Endothelial Dysfunction. *Curr Hypertens Rev.* 2009;5:158-65.
 43. Eriksson M, Budinski D, Hounslow N. Comparative efficacy of pitavastatin and simvastatin in high-risk patients: a randomized controlled trial. *Adv Ther.* 2011 Sep;28(9):811-23.
 44. Eriksson M, Budinski D, Hounslow N. Long-term efficacy of pitavastatin versus simvastatin. *Adv Ther.* 2011 Sep;28(9):799-810.
 45. 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 Nov;13(11):1047-55.
 46. Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR, Kurogi K, Michishita I, Nozue T, Sugiyama S, Tsimikas S, Yoshida H, Ray KK. 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):409-18.
 47. 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.
 48. Kuribara Y, Douzono T, Kawakita K, Fujita S, Nachi S, Nagasaka Y. A large-scale, prospective post-marketing surveillance of pitavastatin (LIVALOTM Tablet) - Drug use investigation. *Jpn Pharmacol Ther.* 2007;35:9-40.
 49. 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. *Circ J.* 2011;75(8):1951-9.
 50. Randomized Evaluation of Aggressive or moderate Lipid lowering therapy with Pitavastatin in Coronary Artery Disease (REALCAD). NIH ClinicalTrials.gov: NCT01042730 [serial online] 2010. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01042730>.
-