



# Питавастатин (Ливазо) в лечении дислипидемии в рутинной клинической практике. Российская программа «ЛИДЕР»

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.03.0001

© М. В. Ежов, И. В. Сергиенко, И. А. Алексеева,

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, г. Москва

*Для цитирования: Марат Владиславович Ежов, Игорь Владимирович Сергиенко, Ирина Александровна Алексеева.*

*Питавастатин (Ливазо) в лечении дислипидемии в рутинной клинической практике. Российская программа «ЛИДЕР».*

*Атеросклероз и дислипидемии. 2020; 3(40): 5–14. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.03.0001*

## Резюме

**Цель.** Изучить эффективность и приверженность терапии препаратом питавастатин (Ливазо) в реальной клинической практике в Российской Федерации.

**Материал и методы.** Исследование проводилось с января 2018г. по февраль 2019 г. в 135 исследовательских центрах Российской Федерации. Включали пациентов в возрасте  $\geq 18$  лет, с установленным диагнозом первичной гиперлипидемии, включая гетерозиготную семейную гиперлипидемию, высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В качестве методов контроля эффективности большинству пациентов исходно и на последующих визитах назначался биохимический анализ крови с оценкой уровня общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицеридов (ТГ).

**Результаты.** В исследование было включено 656 пациентов (средний возраст –  $59,9 \pm 10,3$  лет, 62,4 % женщин). У 92% участников, помимо нарушений липидного обмена, были заболевания: артериальная гипертензия – у 80%, ишемическая болезнь сердца – у 25%, сахарный диабет 2 типа – у 8,4%. Стартовая доза питавастатина в 57,5 % случаев была 2 мг и терапия продолжалась  $12,0 \pm 14,5$  недель. На следующем визите, через 12 недель, в 72,3% случаев доза не изменялась, в 25% случаев, – повышалась до 4 мг. Применение питавастатина в течение 6 месяцев наблюдения приводило к значимому снижению концентрации ОХС, ХС ЛНП, ТГ, а также повышению содержания ХС ЛВП, при этом терапия хорошо переносилась и значимых побочных эффектов не было. Целевого уровня ХС ЛНП достигли 237 (56%) пациентов высокого риска и 30 (18%) пациентов очень высокого риска ССО.

**Закключение.** Питавастатин в течение 6 месяцев продемонстрировал высокую гиполипидемическую эффективность и безопасность среди пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска и первичной гиперлипидемией.

**Ключевые слова:** гиперлипидемия, дислипидемия, питавастатин, целевой уровень, эффективность, безопасность, приверженность.

## Pitavastatin (Livazo) in the treatment of dyslipidemia in routine clinical practice in Russia. Russian programme "LEADER"

M. V. Ezhov, I. V. Sergienko, I. A. Alekseev

National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia

**Abstract**

**Aim.** To assess the effectiveness and adherence to therapy with pitavastatin (Livazo) in real clinical practice in Russia.

**Materials and methods.** The study was conducted between January 2018 and February 2019, in 135 leading and regional medical centers of Russia. Patients with primary hypercholesterolemia (and heterozygous familial hypercholesterolemia) with a high and very high risk level were included. Information on patients was recorded in the electronic medical system and contained data on the evaluation of the clinical status and risk factors of atherosclerosis, blood lipid parameters, including total cholesterol level (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) level, triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol level at baseline and at follow-up of pitavastatin (Livazo) treatment.

**Results.** A total number of 656 patients (pts) were included (mean age  $59.9 \pm 10.3$  years, 62.4 % females), 92% had concomitant diseases including arterial hypertension in 80%, coronary heart disease in 25%, diabetes mellitus 2 type in 8.4% of pts. Starting dose of pitavastatin in 57.5% of pts was 2 mg and therapy continued for  $11.9 \pm 14.5$  weeks. At next visit, after 12 weeks, in 72.3% of pts the dose of pitavastatin was not changed, in 25%, – was titrated to 4 mg. Administration of pitavastatin (Livazo) during 6 month follow up led to significant lowering of TC, LDL-C, TG levels and raise of HDL-C level, and the therapy was well tolerated. There were no significant side effects. LDL-C target level was reached in 237 (56%) pts of high risk and 30 (18%) of pts of very high risk.

**Conclusion.** Pitavastatin for 6 months has demonstrated high lipid-lowering efficacy and safety among patients with high and very high cardiovascular risk and primary hyperlipidemia.

**Key words:** hypercholesterolemia, dyslipidemia, pitavastatin, target level, effectiveness, safety, adherence.

**Введение**

Гиперлипидемия (ГЛП), в частности, повышенный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), – ведущий фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – основной причины смерти в большинстве экономически развитых стран, в том числе и в России [1]. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации), частота гиперхолестеринемии (ГХС) в нашей стране достигает 60% [2, 3]. Основной целью гиполипидемической терапии является снижение ХС ЛНП. В повседневной клинической практике целевой уровень ХС ЛНП зачастую не достигается, что особенно важно для пациентов высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [4]. В соответствии с принципами доказательной медицины и согласно европейским и российским рекомендациям по лечению дислипидемии (ДЛП), основной группой лекарственных препаратов, значимо снижающих уровень ХС ЛНП крови, эффективных для первичной и вторичной профилактики ССЗ и их осложнений, а также замедляющих прогрессирование атеросклероза, являются ингибиторы фермента гидрокси-метил-глутарил-коэнзимА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) – статины [5–7]. На сегодняшний день именно статины широко и эффективно назначаются врачами всего мира. В настоящее время на фармацевтическом рынке в России доступны 6 препаратов – аторвастатин,

розувастатин, питавастантин, симвастатин, флувастатин и ловастатин. Проблемой применения статинов в клинической практике в мире, и, в частности, в России, является или полный отказ врачей от их использования в многокомпонентных схемах современного лечения, в том числе при возникновении минимальных побочных эффектов, или назначение их в низких дозах, по соображениям безопасности, а также недостаточная осведомленность о появлении новых препаратов этой группы. Хотя статины обычно обладают сходным эффектом на уровень ХС ЛНП, различия в химической структуре и фармакокинетическом профиле препарата могут выражаться в спектре плеiotропных эффектов, частоте побочных явлений и лекарственных взаимодействий статинов. Одним из новых эффективных и безопасных статинов в России является препарат Ливазо (питавастантин).

Ливазо (питавастантин) был зарегистрирован в России в 2015 году. Препарат впервые был одобрен к использованию в 2003 году в Японии для лечения первичной и смешанной ГЛП и с тех пор принят к применению в десятках стран Европы и мира. Питавастантин представляет собой синтетический липофильный статин, молекула которого содержит уникальную циклопропильную группу, что, в сравнении с другими статинами, обеспечивает ему ряд фармакологических преимуществ. К этим преимуществам относятся: ускоренная всасываемость при пероральном приеме; большая системная биодоступность; более мощное сродство к ГМГ-Ко-А-редуктазе, что выражается в высокой гиполипидемической эффективности в меньших,



в сравнении с другими статинами, дозировках, а также в способности достоверно увеличивать уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) [8]. Рекомендованные дозировки препарата Ливазо (питавастатин) равны 1; 2 или 4 мг в сутки.

Профиль эффективности и безопасности Ливазо был исследован в крупной программе ряда клинических исследований [9, 10]. Однако, наблюдательные исследования являются не менее важными, поскольку они дают ценную информацию об эффективности применения препарата и результатах лечения пациентов в повседневной клинической практике. Также, на настоящий момент нет достаточного количества данных о клинической характеристике пациентов, получающих терапию статинами (в том числе, Ливазо), и об эффективности и безопасности терапии данным препаратом в России, в связи с чем было спланировано настоящее исследование ЛИДЕР (пострегистрационное исследование эффективности и безопасности Ливазо в лечении пациентов с Дислипидемией в рутинной клинической практике в России). Данное исследование явилось многоцентровым, наблюдательным пострегистрационным, проспективным, исследованием у пациентов с ДЛП, которым был назначен препарат питавастатин в рамках повседневной клинической практики. Исследование было проведено в соответствии с принципами Надежной клинической практики и этическими нормами, изложенными в Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации. Одобрение локального этического комитета медицинского учреждения и подписание пациентами информированного согласия являлись обязательными условиями для участия в программе.

Использовался препарат Ливазо (питавастатин) в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой (владелец РУ: Рекордати Ирландия Лтд.). Препарат применялся внутрь, согласно утвержденной инструкции по медицинскому применению, дозировка и режим дозирования назначались врачом. Пациенты приглашались к участию в исследовании только после решения, принятого врачом, основанного на текущей медицинской практике о назначении препарата и до начала лечения. Для отражения вариативности практического применения препарата, исследовательские центры отбирались из всех географических регионов России, сведения собирались проспективно из амбулаторных карт пациентов, а также проспективно во время визитов исследования без каких-либо ограничений. Основной целью исследования был сбор информации о лечении Ливазо пациентов в рутинной клинической практике в Российской Федерации (клинические характеристики пациентов, наиболее часто употребляемые дозы лекарственного препарата, режим и длительность лечения). Вторичной целью являлась оценка профиля эффективности и безопасности Ливазо в реальной клинической практике

(эффективность – влияние на липидный профиль, безопасность, возможное сочетание с различными группами медикаментозных препаратов со сложным лекарственным взаимодействием).

## Материал и методы

Исследование проводилось с начала января 2018г. по конец февраля 2019г. в 135 исследовательских центрах Российской Федерации. В исследование включали пациентов в возрасте  $\geq 18$  лет, с установленным диагнозом первичной ГЛП, включая гетерозиготную семейную ГХС, смешанную ГХС и гипертриглицеридемию (ГЛП IIa и IIb, а также IV типа по классификации Фредриксона), высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, лечащий врач которых принял решение о назначении Ливазо в рамках рутинной клинической практики и которые собираются начать лечение, а также подписавших информированное согласие. Не включались в исследование пациенты, уже принимающие Ливазо, или имевшие противопоказания к его назначению в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата. Пациент считался выбывшим из исследования: в случае отказа от дальнейшего участия на любом этапе исследования; в случае потери контакта с пациентом, отсутствия данных о последующих визитах, кроме исходного; если пациент не принимал препарат Ливазо, несмотря на назначения врача. У включенных в программу пациентов анализировались рутинные демографические данные, включая возраст, пол, рост, вес; данные медицинского анамнеза; диагноз основного заболевания и его длительность; сопутствующие заболевания и проводимая терапия; назначение ранее терапии статинами и ее переносимость. Исходно и в динамике анализировались основные показатели липидного профиля: ОХС, триглицериды (ТГ), ХС ЛВП, ХС ЛНП. Также исходно и в динамике определялись общепризнанные показатели оценки безопасности приема препарата: уровень трансаминаз (аспарагинаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ)), а также уровень креатинфосфокиназы (КК). Также анализировались доза, режим и длительность терапии препаратом Ливазо, используемые методы контроля эффективности и безопасности терапии, число пациентов с нежелательными явлениями. Длительность лечения препаратом Ливазо определялась врачом.

## Статистические методы.

Данные всех включенных в исследование пациентов заносятся в электронную базу данных – проводилось заполнение электронной регистрационной карты. Анализ проводился в следующих популяциях: все включенные в исследование пациенты (все пациенты, подписавшие форму информированного согласия и в отношении которых было начато заполнение регистрационной

карты). Эта группа использовалась для описания участников исследования. Группа анализа безопасности включила всех пациентов, подписавших форму информированного согласия, принявших хотя бы одну дозу препарата Ливазо, и у которых есть данные хотя бы одного визита после визита исходной оценки. Группа с полным набором данных использовалась для анализа эффективности, методов контроля эффективности и безопасности терапии.

Статистический анализ выполнялся с использованием программного обеспечения R Project (<https://www.r-project.org/>) с применением адаптированной и валидированной версии (<https://www.r-project.org/doc/R-FDA.pdf>). Описательная статистика использовалась для обобщения всех собранных данных по оцениваемым переменным для пациентов, включенных в исследование. Применялись стандартные методы описательной статистики (вычисление средней (M), стандартного отклонения (SD), и пр.), известные критерии значимости (парный t-критерий Стьюдента или парный критерий Уилкоксона в зависимости от нормальности распределения показателя). Непрерывные величины представлены в виде  $M \pm SD$ . Кроме того, были использованы методы аналитической статистики: дисперсионный анализ повторных измерений (RM ANOVA).

## Результаты

Всего в исследование было включено 656 пациентов в 135 исследовательских центрах в Российской Федерации. В популяцию всех включенных пациентов вошли 656 (100%) пациентов, в популяцию полного анализа – 633 (96,5%) пациентов, в популяцию безопасности – 655 (99,9%) пациентов. Завершили участие по протоколу 609 (93%) пациентов. Длительность наблюдения за пациентами составила до 6 месяцев. Основными причинами выбывания из исследования были отказ от дальнейшего участия в исследовании и не применение препарата Ливазо пациентами.

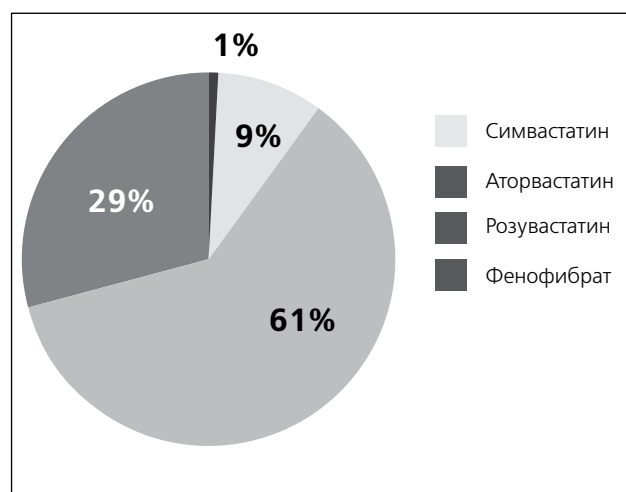
### Характеристика пациентов

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Всего в данный анализ включено 656 больных – 247 (37,7%) мужчин, 409 (62,4%) женщин, средний возраст около 60 лет. Средний индекс массы тела пациентов был равен  $29,0 \pm 4,2$  кг/м<sup>2</sup>, т.е. большинство участников были с избыточной массой тела. Среди включенных в исследование пациентов 79,6% никогда не курили, 10,4% курили на момент включения в исследование и 10% в прошлом. Также участники редко или совсем не употребляли алкоголь, при этом среднее потребление алкоголя составило  $1,9 \pm 4,2$  единиц алкоголя в неделю (табл. 1).

Сопутствующие заболевания были у 92 % пациентов. В основном это были (почти 92%)

заболевания сердца и сосудов, среди которых на первом месте была артериальная гипертензия (у 80% пациентов). Из других ССЗ, наиболее часто встречалась ИБС (25%), в том числе – стенокардия (у 13% пациентов), инфаркт миокарда (у 10% пациентов), а также фибрилляция предсердий (7% пациентов), хроническая сердечная недостаточность (6,6% пациентов), перемежающаяся хромота – у 2%. У 8% был сахарный диабет 2 типа, хроническая болезнь почек – у 1%. Ранее 260 (40%) пациентов получали статины (рисунок 1).

**Рис. 1.** Частота применения различных гиполипидемических препаратов.



По поводу сопутствующих заболеваний около 92% пациентов принимали различные медикаментозные препараты. Наиболее часто при этом назначались препараты следующих групп: бета-адреноблокаторы – у 46 % пациентов, антитромботические средства – у 40 %; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – у 32 %, антагонисты ангиотензина II у 31% больных (табл.1).

### Режимы назначаемого лечения питавастатином

В группе полного анализа (633 больных) на визите 1 в большинстве случаев – 364 (57,5%) пациентов была назначена стартовая доза 2 мг питавастатина, 144 (22,8%) пациентов – 1 мг и 125 (19,7%) пациентов – 4 мг питавастатина. Средняя длительность приема питавастатина на визите 1 составляла  $12,0 \pm 14,5$  недель. Большинство больных (87,2%) принимали препарат вечером. На визите 2 у большинства (72%) пациентов доза не менялась, у 25% больных доза была увеличена, у 2,6% доза была уменьшена и у 1 пациента (0,2%) препарат был отменен (рис.2).

Основной причиной титрации дозы была недостаточная степень снижения показателей липидного профиля, в первую очередь ХС ЛНП (у 75,0%) пациентов, отмены препарата – наличие нежелательного явления НЯ у 1 пациента (0,6%). Таким

**Таблица 1.** Характеристики пациентов

| Параметры                                              | Значения    |
|--------------------------------------------------------|-------------|
| Участники – всего:                                     | 656 (100%)  |
| – мужчины                                              | 247 (37,6%) |
| – женщины                                              | 409 (62,4%) |
| Возраст, годы                                          | 59,9 ± 10,2 |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>                   | 29,0 ± 4,2  |
| Статус курения:                                        |             |
| – никогда не курили                                    | 522 (79,6%) |
| – курит в настоящее время                              | 68 (10,4%)  |
| – бывший курильщик                                     | 66 (10,0%)  |
| Среднее потребление алкоголя, единиц алкоголя в неделю | 1,9 ± 4,2   |
| Сопутствующие заболевания:                             |             |
| – всего:                                               | 606 (92%)   |
| ССЗ:                                                   | 603 (91,9%) |
| – артериальная гипертензия                             | 527 (80%)   |
| ИБС:                                                   | 164 (25%)   |
| – инфаркт миокарда                                     | 65 (10%)    |
| – стенокардия                                          | 87 (13%)    |
| – реваскуляризация миокарда                            | 6 (1%)      |
| – фибрилляция предсердий                               | 48 (7%)     |
| ХСН:                                                   | 43 (6,6%)   |
| – перемежающаяся хромота                               | 11 (2%)     |
| – сахарный диабет 2 типа                               | 55 (8%)     |
| – хроническая болезнь почек                            | 6 (1%)      |
| Сопутствующая терапия:                                 |             |
| – всего                                                | 600 (92%)   |
| – бета-адреноблокаторы                                 | 302 (46%)   |
| – иАПФ                                                 | 207 (32%)   |
| ААII                                                   | 206 (31%)   |
| – статины, из них:                                     | 260 (40%)   |
| – аторвастатин                                         | 175 (27%)   |
| – розувастатин                                         | 82 (12,5%)  |

Примечание: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ААII – антагонисты ангиотензина II. Данные представлены как  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее,  $SD$  – стандартное отклонение и  $n$  (%).

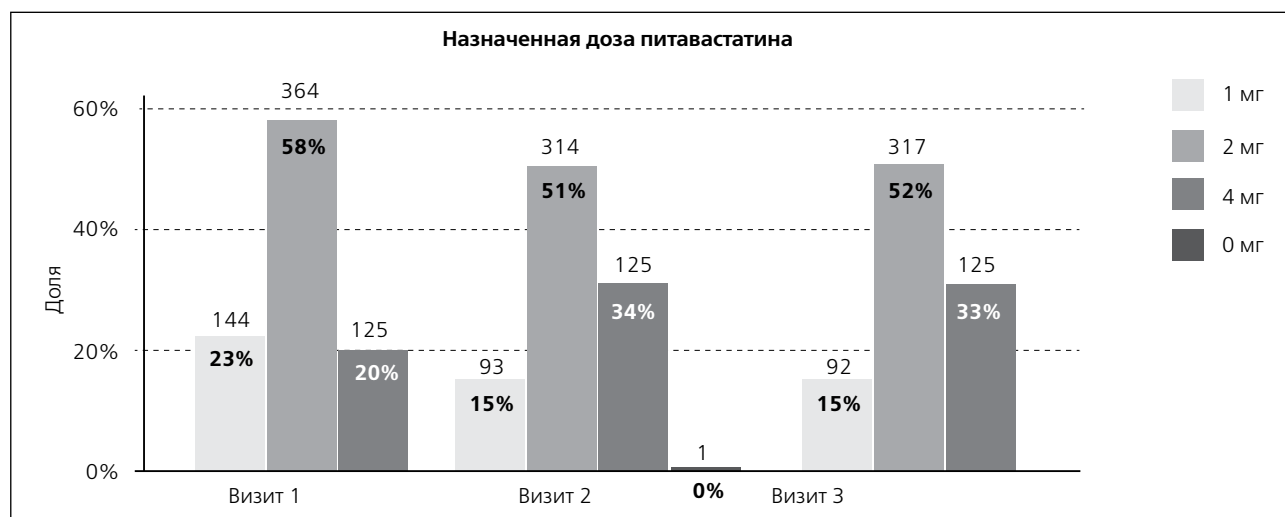
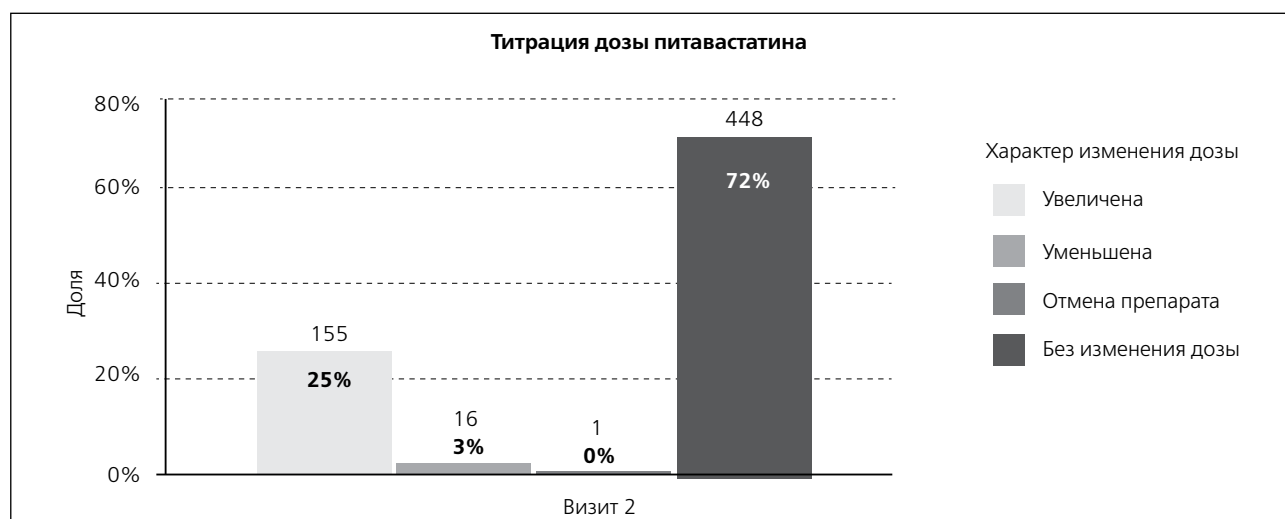
образом, на визите 2 доза 2 мг была назначена 50,7% пациентов, доза 4 мг – 34,2%, а доза 1 мг – 15,0% пациентов. Средняя длительность приема питавастатина на визите 2 составляла  $16,5 \pm 11,7$  недель. При оценке приверженности терапии на визите 2 было отмечено, что 614 (99,2%) пациентов соблюдало режим назначенной терапии.

На визите 3 дозу 2 мг принимали 51,5% пациентов, дозу 4 мг – 33,5%, дозу 1 мг – 14,9%

пациентов. Средняя длительность приема питавастатина на визите 3 составляла  $20,9 \pm 15,0$  недель (рис.3).

#### Контроль эффективности и безопасности терапии

На визите 1 в качестве контроля эффективности были назначены: оценка уровня ОХС – у 99,8%, ХС ЛНП – у 95,4%, ХС ЛВП – у 92,6%, ТГ – у 90,1%

**Рис. 2.** Частота назначения различных доз питавастатина (популяция FAS) – (группа полного анализа)**Рис. 3.** Частота титрации дозы питавастатина (популяция FAS) – (группа полного анализа)

пациентов. В качестве контроля безопасности были назначены: в большинстве случаев (97,8%) – определение уровня АСТ и АЛТ и КК – у 42,6% пациентов. На визите 2 были назначены: оценка уровня ОХС – 97,1 %, ХС ЛНП – 94,5%, ХС ЛВП – 90,0%, ТГ – 85,59% пациентов. В качестве контроля безопасности были назначены: оценка уровня АСТ и АЛТ – 94,8% и КК – 46,5% пациентов. На визите 3 были назначены: оценка уровня ОХС – 98,4%, ХС ЛНП – 95,6%, ХС ЛВП – 93,2%, ТГ – 87,3% пациентов. В качестве контроля безопасности были назначены: оценка уровня АСТ и АЛТ – 96,3% и КК – 49,7% пациентов.

В качестве методов контроля безопасности большинству пациентов назначался биохимический анализ крови с оценкой концентрации АЛТ и АСТ, и менее чем в половине случаев в оценку включалась концентрация КК (Рис.4). На визите 1 концентрация АСТ составила  $23,8 \pm 10,3$  ед/л, концентрация АЛТ –  $24,9 \pm 13,6$  ед/л, а концентрация КК составила  $107,2 \pm 52,6$  ед/л. Различия средних значений кон-

центрации АСТ, АЛТ и КК на последующих визитах были статистически незначимы. Клинически значимых нежелательных явлений зарегистрировано не было.

#### Эффективность терапии, популяция FAS – (группа полного анализа)

**ОХС.** Исходно средний уровень ОХС у пациентов составил  $6,6 \pm 1,2$  ммоль/л, далее на фоне лечения препаратом Ливазо на визите 2 средний уровень ОХС достоверно снизился до  $4,9 \pm 0,9$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), а на визите 3 – до  $4,4 \pm 0,8$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), различия значений уровня ОХС на визитах статистически значимы ( $p < 0,001$ ). При этом за период наблюдения среднее изменение уровня ОХС составило –  $2,2 \pm 1,3$  ммоль/л (снижение на 33%).

**ХС ЛНП.** Исходно средний уровень ХС ЛНП у пациентов составил  $4,1 \pm 1,1$  ммоль/л. На фоне лечения препаратом Ливазо на визите 2 средний уровень ХС ЛНП достоверно снизился



до  $2,8 \pm 0,8$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), а на визите 3 – до  $2,4 \pm 0,7$  ммоль/л (по сравнению с визитом 1,  $p < 0,001$ ). Различия значений уровня ХС ЛНП на визитах статистически значимы (RM ANOVA,  $p < 0,001$ ). За период наблюдения среднее изменение уровня ХС ЛНП составило –  $1,8 \pm 1,1$  ммоль/л (снижение на 44%).

**ХС ЛВП.** Исходно средний уровень ХС ЛВП у пациентов составил  $1,35 \pm 0,5$  ммоль/л. На визите 2 средний уровень ХС ЛВП достоверно повысился до  $1,5 \pm 3,2$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), а на визите 3 составил  $1,43 \pm 0,37$  ммоль/л. За период наблюдения среднее изменение концентрации холестерина ЛПВП составило  $0,1 \pm 0,5$  (увеличение на 7,4%) ммоль/л.

**ТГ.** Исходно средний уровень ТГ у пациентов составил  $2,1 \pm 1,1$  ммоль/л. На визите 2 он достоверно снизился до  $1,6 \pm 0,7$  ммоль/л, ( $p < 0,001$ ). На визите 3 средний уровень ТГ составил  $1,9 \pm 7,1$  ммоль/л. (по сравнению с визитом 1,  $p < 0,001$ ). Различия средних значений концентрации ТГ на визитах статистически незначимы ( $p = 0,358$ ). За период наблюдения среднее изменение уровня ТГ составило –  $0,2 \pm 7,3$  (снижение на 9,5%) ммоль/л.

При оценке эффективности у всех пациентов было показано, что применение питавастатина в течение 6 месяцев наблюдения приводило к значимому снижению концентрации ОХС, ХС ЛНП, ТГ и апоВ, а также повышению содержания ХС ЛВП.

### Достижение целевых уровней ХС ЛНП у пациентов высокого и очень высокого риска ССО

Основная цель гиполипидемической терапии – снижение уровня ХС ЛНП. При анализе динамики показателя, при разделении пациентов на подгруппы высокого и очень высокого риска ССО, средний уровень ХС ЛНП в подгруппе высокого риска исходно составил  $4,2 \pm 1,1$  ммоль/л, на визите 2 – достоверно снизился до  $2,8 \pm 0,8$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), на визите 3 – составил  $2,4 \pm 0,7$  ммоль/л (по сравнению с визитом 1,  $p < 0,001$ ). Целевого уровня ХС ЛНП  $< 2,6$  ммоль/л, соответствующего категории высокого риска, достигли 237 (56%) пациентов. Средний уровень ХС ЛНП в подгруппе очень высокого риска исходно составил  $3,8 \pm 1,2$  ммоль/л, на визите 2 – достоверно снизился до  $2,7 \pm 0,8$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), на заключительном визите составил  $2,2 \pm 0,7$  ммоль/л (по сравнению с визитом 1,  $p < 0,001$ ). Лишь 30 (18%) пациентов очень высокого риска достигли целевого уровня ХС ЛНП  $< 1,8$  ммоль/л.

### Обсуждение

Клиническая практика на сегодняшний день такова, что, несмотря на использование статинов, целевые уровни ХС ЛНП зачастую не достигаются.

Так, исследователи EUROASPIRE IV (24 европейских страны) и EUROASPIRE V (27 европейских стран) показали, что большинство пациентов с ИБС не достигают рекомендуемого целевого уровня ХС ЛНП, т. е. у 70–80% подобных пациентов уровень ХС ЛНП  $\geq 70$  мг/дл ( $\geq 1,8$  ммоль/л) [11,12]. Это может быть связано с применением статинов в неадекватных дозах, опасением возможных побочных эффектов препаратов, в том числе у коморбидных пациентов, принимающих многокомпонентные схемы препаратов с различным лекарственным взаимодействием. Также, определенной проблемой, особенно у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа, является атерогенная ДЛП, включая повышенный уровень ТГ и сниженный уровень ХС ЛВП [13, 14]. Оптимальным ведением пациентов с ДЛП является применение препаратов, наиболее благоприятно воздействующих на повышенный уровень ХС ЛНП, ТГ и пониженный уровень ХС ЛВП. Безусловно, выбор препарата должен исходить из индивидуальных особенностей конкретного пациента. В настоящее время, помимо широко применяемых двух основных статинов с доказанной эффективностью и безопасностью, а именно, – аторвастатина и розувастатина, перспективным является применение относительного нового для России статина – питавастатина (Ливазо).

Исследования III и IV фазы, выполненные в странах Европы и Азии с применением питавастатина в дозировках 1, 2 и 4 мг однократно, продемонстрировали высокую эффективность препарата по снижению уровня ХС ЛНП на 34%, 42% и 47%, соответственно [15], с сохранением снижающей ХС ЛНП эффективности до 60 недель терапии препаратом [16]. В исследованиях, сравнивавших 4 мг питавастатина и 40 мг симвастатина была продемонстрирована схожая эффективность по снижению уровня ХС ЛНП. Снижение уровня ТГ и повышение уровня ХС ЛВП было более значительным в подгруппе питавастатина. В исследованиях, сравнивавших эффективность применения питавастатина 4 мг и аторвастатина в дозировках 20 и 40 мг, было показано, что препараты сопоставимы по своей эффективности и безопасности [17, 18].

Самым большим и длительным наблюдательным исследованием по оценке эффективности и переносимости питавастатина в реальной клинической практике стало исследование LIVES (Livalo Effectiveness and Safety Study), включившее 20000 пациентов и длившееся 104 недели [19]. За время исследования препарат продемонстрировал мощный и стабильный эффект по снижению уровня ХС ЛНП. Также у пациентов с повышенным уровнем ТГ и сниженным уровнем ХС ЛВП исходно препарат снизил уровень ТГ и повысил уровень ХС ЛВП на 22,7% и 19,9%, соответственно; при этом существенных побочных эффектов в ходе исследования отмечено не было. В ходе дополнительного анализа

исследования LIVES было показано, что уровень ХС ЛВП повысился на 5,9% у всех пациентов и на 24,6% у пациентов с исходно низким уровнем ХС ЛВП ( $< 1$  ммоль/л) ( $p < 0,0001$ ). Терапия питавастатином именно у пациентов с исходно низким ХС ЛВП приводила к увеличению уровня ХС ЛВП на 14,0% и 24,9% на 12-й и 104-й неделе исследования, соответственно. Напротив, другие исследования показали противоречивый эффект в отношении уровня ХС ЛВП других статинов (повышение на 0%-12%) [10, 19]. Дальнейший анализ исследования LIVES у пациентов, длительно принимавших питавастатин, продемонстрировал улучшение гликемического статуса у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и улучшение скорости клубочковой фильтрации у пациентов с хронической болезнью почек [10].

Проведенные клинические исследования показали высокую гиполипидемическую эффективность питавастатина в малых дозах, способность значительно повышать уровень ХС ЛВП и низкий риск лекарственных взаимодействий, наряду с благоприятным спектром переносимости. Кроме того, питавастатин доказал свою эффективность во вторичной профилактике ССО. Так, в крупномасштабном исследовании REAL-CAD питавастатин снижал относительный риск инфаркта миокарда на 43% и смерти от всех причин на 19% [20]. Эти качества делают препарат привлекательным для клинической практики и дают дополнительные возможности в терапии по снижению риска ССЗ и ССО. Питавастатин является хорошей альтернативой и новой возможностью лечения у больных с гиперхолестеринемией и комбинированной ДЛП, особенно при низком уровне ХС ЛВП и при повышенном риске лекарственных взаимодействий в случае необходимости назначения многокомпонентного лечения.

Исследование «ЛИДЕР» дало уникальную возможность оценить эффективность, безопасность, переносимость, а также приверженность терапии препаратом питавастатин (Ливазо) в рутинной

клинической практике в различных медицинских центрах по всей России. В ходе исследования было показано, что препарат эффективно снижает и длительно (до 6 месяцев) поддерживает уровень ХС ЛНП. Приверженность терапии и переносимость была хорошей, клинически значимых побочных явлений отмечено не было. Исследование продемонстрировало достижение целевых уровней ХС ЛНП при применении Ливазо у пациентов высокого и очень высокого риска ССО в 56% и 18% случаев, соответственно, что является хорошим результатом, если сопоставить наши данные с результатами ранних исследований по оценке эффективности статинов в России в реальной клинической практике [21, 22]. По нашему мнению, результаты могли бы быть еще более впечатляющими, если бы практикующие врачи титровали дозу статина до достижения целевых значений ХС ЛНП. Исследование «ЛИДЕР» убедительно доказало, что оригинальный питавастатин (Ливазо), может безопасно использоваться в стартовой дозе 4 мг для быстрого достижения целевого уровня ХС ЛНП. У тех больных, где монотерапии статином недостаточно, возможно применение комбинированной гиполипидемической терапии.

## Заключение

Высокий профиль эффективности безопасности Ливазо позволяет использовать его в максимальной дозировке 4 мг у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в условиях реальной клинической практики.

## Конфликт интересов

Исследование выполнено при поддержке ООО «Русфик»

## Список литературы

1. Yach D, Hawkes C, Gould CL, Hofman KJ. The global burden of chronic diseases: overcoming impediments to prevention and control. *JAMA*. 2004;291:2616–22. doi: 10.1001/jama.291.21.2616.
2. Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, Perova NV, Gomyranova NV, Litinskaya OA, Evstifeeva SE, Artamonova GV, Gatagonova TM, Grinshtein YuI, Duplyakov DV, Efanov AY, Zbernakova YuV, Il'in VA, Libis RA, Minakov AV, Nevzorova VA, Nedogoda SV, Romanchuk SA, Rotary OP, Trubacheva IA, Sblyakhto EV, Boytsov SA. An analysis of the prevalence of indicators characterizing the atherogenicity of the lipoprotein spectrum in residents of the Russian Federation (according to the ESSE-RF study). *Prophylactic medicine*. 2016; 19 (1): 15–23. Russian (Метельская ВА, Шальнова СА, Деев АД, Перова НВ, Гомыранова НВ, Литинская ОА, Евстифеева СЕ, Артамонова ГВ, Гатагонова ТМ, Гринштейн ЮИ, Дупляков ДВ, Ефанов АЮ, Жернакова ЮВ, Ильин ВА, Либис РА, Минаков АВ, Невзорова ВА, Недогода СВ, Романчук СА, Ротарь ОП, Трубачева ИА, Шляхто ЕВ, Бойцов СА. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭС-РФ 2016; 2016;19 (1): 15–23). DOI:10.17116/profmed201619115–23).
3. Shalnova SA, Conradi AO, Karpov YA, Kontsevaya AV, Deyev AD, Kapustina AV, Khudyakov MB, Sblyakhto YeV, Boytsov SA. Analysis of mortality from cardiovascular disease in 12 regions of the Russian Federation, participating in the study «Epidemiology of cardiovascular disease in different. *Journal of Cardiology* 2012;5:6–11. Russian. (Шальнова СА, Конради АО, Карпов ЮА, Концевая АВ, Деев АД, Капустина АВ, Худяков МБ, Шляхто ЕВ, Бойцов СА. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология Сердечно-сосудистые заболевания в разных регионах России». *Российский кардиологический журнал*, 2012;5:6–11). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2012-5-6-11>.
4. Alekseeva IA, Kolmakova TE, Ezbov MV. The fixed combination "rosuvastatin + ezetimibe" – convenience, safety and effectiveness. *Medical advice*. 2019;16:21–26. Russian. (Алексеева ИА, Колмакова ТЕ, Езов МВ. Фиксированная комбинация «розувастатин + эзетимиб» – удобство, безопасность и эффективность. *Медицинский совет*. 2019;16:21–26). Doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-21-26.
5. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner J, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL, MT Cooney. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* 2016; 37: 2999–3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272.
6. Ezbov MV, Sergienko IV, Aronov DM, Arabidze GG, Akhmedzhanov NM, Bazhan SS, Balakhonova TV, Barbarash OL, Boytsov SA, Bubnova MG, Voevoda MI, Galyavich AS, Gornyakova NB, Gurevich VS, Drapkina OM, Duplyakov DV, Yeregin SYa, Zubareva MYu, Karpov RS, Karpov YuA, Kozioleva NA, Kononov GA, Konstantinov VO, Kosmacheva ED, Martynov AI, Nebieridze DV, Pokrovsky SN, Ragino YuI, Skibitsky VV, Smolenskaya OG, Chazova IE, Shalnova SA, Shaposhnik II, Kukharчук VV. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Revision VI. *Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2017;(3):5–22. Russian. (Езов МВ, Сергиенко ИВ, Аронов ДМ, Арабидзе ГГ, Ахмеджанов НМ, Бажан СС, Балахонова ТВ, Барбараш ОЛ, Бойцов СА, Бубнова МГ, Воевода МИ, Галевич АС, Горнякова НБ, Гуревич ВС, Дранкина ОМ, Дупляков ДВ, Ерегин СЯ, Зубарева МЮ, Карпов РС, Карпов ЮА, Козиолева НА, Коновалов ГА, Константинов ВО, Космачева ЕД, Мартынов АИ, Небиевирдзе ДВ, Покровский СН, Рагино ЮИ, Скибицкий ВВ, Смоленская ОГ, Чазова ИЕ, Шальнова СА, Шапошник ИИ, Кухарчук ВВ. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Российские рекомендации, VI пересмотр*, Москва, 2017 год. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017;(3):5–22).
7. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111–88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
8. Catapano AL. Pitavastatin: a different pharmacological profile. *Clinical Lipidology*. 2012;7(3):3–9.
9. Hoy SM. Pitavastatin: A Review in Hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017 ;17(2):157–68. doi: 10.1007/s40256-017-0213-8.
10. Teramoto T. Pitavastatin: clinical effects from the LIVES Study. *Atheroscler Suppl*. 2011;12:285–8. doi: 10.1016/S1567-5688(11)70888-1.
11. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, Gyberg V, Amouyel P, Bruthans J, Castro Conde A, Cufkova R, Deckers JW, De Sutter J, Dilic M, Dolzhenko M, Erglis A, Fras Z, Gaita D, Gotcheva N, Goudevenos J, Heuschmann P, Laucevicius A, Lehto S, Lovic D, Milić D, Moore D, Nicolaidis E, Oganov R, Pajak A, Pogosova N, Reiner Z, Stagno M, Styrk S, Tokgozlu L, Vulic D. 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(6):636–48. doi: 10.1177/2047487315569401.
12. De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, Mirrakhimov E, Reiner J, Rydén L, Tokgozlu L, Wood D, De Bacquer D. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis*. 2019;285:135–46. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014.

13. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozoglul, TybjaergHansen A, Watts GF: Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011, 32:1345–61.
14. Kontush A, Chapman MJ: Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation, and atherosclerosis. *Pharmacol Rev* 2006, 58:342–74.
15. Saito Y, Yamada N, Teramoto T, Itakura H, Hata Y, Nakaya N, et al. Clinical efficacy of pitavastatin, a new 3 - hydroxy3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, in patients with hyperlipidemia. Dose-finding study using the double blind, three-group parallel comparison. *Arzneimittelforschung* 2002;52:251–5.
16. 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;20:29–39. doi: 10.1177/2047487312437326.
17. Weng T-C, Kao Yang Y-H, Lin S-J, Tai S-H. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins 2010;35(2):139–51. doi: 10.1111/j.1365–2710.2009.01085.x..
18. Chan P, Shao L, Tomlinson B, Zhang Y, Liu Z An evaluation of pitavastatin for the treatment of hypercholesterolemia, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2019;20:103–13, DOI: 10.1080/14656566.2018.1544243.
19. Yokote K, Shimano H, Urasbima 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. [https://doi.org/10.1016/S1567-5688\(11\)70888-1](https://doi.org/10.1016/S1567-5688(11)70888-1)
20. Taguchi I, Iimuro S, Iwata H. et al. High-Dose Versus Low-Dose Pitavastatin in Japanese Patients With Stable Coronary Artery Disease (REAL-CAD): a randomized superiority trial. *Circulation.* 2018;137:1997–2009. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032615.
21. Akhmedzhanov NM, Nebieridze DV, Safaryan AS, Vygodin VA, Sburaev AYU, Tkacheva AN, Lishuta AS. Lipid-lowering therapy in outpatient practice (according to the ARGO-2 study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016;12(2):147–53. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-147-153>. Russian (Ахмеджанов Н.М., Небиевридзе Д.В., Сафарян АС, Выгодин ВА, Шураев АЮ, Ткачева ОН, Лишута АС. Гиполипидемическая терапия в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО-2). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(2):147–53. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-147-153>).
22. Ezbov MV, Bliznyuk SA, Alekseeva IA, Vygodin VA. The prevalence of hypercholesterolemia and the use of statins in outpatient practice in the Russian Federation. ICEBERG study – diagnostics of patients with hypercholesterolemia in outpatient practice at an early stage in order to improve the cardiovascular prognosis. *Ateroskleroz i Dislipidemii = The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2017;(4):5–18. Russian. (Езов МВ, Близняк СА, Алексеева ИА, Выгодин ВА. Распространенность гиперхолестеринемии и применения статинов в амбулаторной практике в Российской Федерации. Исследование АЙСБЕРГ – диагностика пациентов с гиперхолестеринемией в условиях амбулаторной практики на раннем этапе с целью улучшения сердечно-сосудистого прогноза. Атеросклероз и дислипидемии, 2017;4:5–18).