Питавастатин: отличительные особенности в новых реалиях

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.02.0003
© М. В. Ежов, М. А. Матвеева, И. А. Алексеева

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

Для цитирования: Ежов Марат Владиславович, Матвеева Марина Александровна, Алексеева Ирина Александровна. Питавастатин: отличительные особенности в новых реалиях. Атеросклероз и дислипидемии. 2021;2(43):35–46. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.02.0003

Абстракт

Лечение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) актуально во всем мире и России как ведущей причины заболеваемости и смертности. Ведущим фактором риска развития и прогрессирования ССЗ и их осложнений является гиперлипидемия (ГЛП), в частности, повышенный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП). Статины служат основой терапии ГЛП и ведущим направлением для снижения смертности от ССЗ. Питавастатин – статин с уникальной химической структурой и выраженным сродством к молекуле ГМГ-КоА-редуктазы, что выражается в его высокой эффективности в меньших, в сравнении с другими статинами, дозировках. Нежелательные взаимодействия питавастатина с другими лекарственными средствами отсутствуют или считаются клинически незначимыми; препарат эффективен в меньших, чем у других статинов, дозах. Питавастатин является препаратом первого выбора для лечения пациентов с дислипидемией (ДЛП) и ГЛП, нуждающихся в пожизненной терапии, в том числе альтернативой для лечения ГЛП у коморбидных и пожилых пациентов, с сахарным диабетом и метаболическим синдромом, с трансплантацией почек и сердца, с вирусом иммунодефицита человека и новой коронавирусной инфекцией – COVID-19, то есть в тех случаях, когда применение других статинов ограничено или невозможно, однако исследования в данном направлении представлены единичными работами.

Ключевые слова: дислипидемия, питавастатин, холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), эффективность, безопасность, коморбидность, новая коронавирусная инфекция, COVID-19.

Pitavastatin: distinctive features in a new reality

M. V. Ezhov, M. A. Matveeva, I. A. Alekseeva
«National Medical Research Center of Cardiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

The treatment of atherosclerotic cardiovascular diseases (CVD) is actual worldwide and in Russia as the main reason of morbidity and mortality. The main reason of developing and progressing of CVD is dyslipidemia, in particular, high low density lipoprotein cholesterol (LDL-C). Management of dyslipidemia with statins is the main direction to low mortality rate from CVD. Pitavastatin is a statin with unique chemical structure and high affinity to HMG-CoA reductase molecule which result in more potent, than other statins efficacy against dyslipidemia. Pitavastatin has a reduced potential for drug–drug interactions and similar efficacy at the lowest dose. Pitavastatin is a statin of choice for management of dyslipidemia in comorbidity and elderly, in the presence of diabetes mellitus and metabolic disturbances, after kidney and heart transplantation and in patients with human immunodeficiency virus and COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019), – in cases when use of other statins is limited or impossible.

Keywords: dyslipidemia, pitavastatin, safety, effectiveness, low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), comorbidity, COVID-19, novel coronavirus infection.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) во всем мире являются ведущей причиной заболеваемости и смертности [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2016 г. ССЗ стали причиной трети смертей (85% из них – инсульт и инфаркт миокарда), что составило 17,9 млн человек [2]. Смертность от ССЗ в Российской Федерации (РФ) остается одной из самых высоких в мире. При анализе кривой смертности в России, начиная с 1991 г., видно максимальное ее увеличение в 2003 г. до 927,5 случаев на 100 тыс. населения. С этого момента и по настоящее время отмечается устойчивая тенденция к снижению смертности от ССЗ, которая в 2018 г. составила 583,1 случаев на 100 тыс. населения, обеспечив общее снижение с 2003г. на 37%, однако по сравнению с большинством стран Европы этот показатель остается выше примерно в 3 раза. Анализ причин смертности от ССЗ в 2018 г. в России показал, что более чем половина случаев (~53%) приходилась на ишемическую болезнь сердца (ИБС) и около 30% – на цереброваскулярную болезнь (ЦВБ). По данным за 2018 г., болезни системы кровообращения унесли жизни 853,1 тысячи человек в РФ. С начала XXI в. наша страна потеряла из-за ССЗ более 20 млн жителей – это число сопоставимо с потерями в Великой Отечественной войне [3, 4].

Ведущими факторами риска развития, прогрессирования и развития осложнений ССЗ считаются гиперлипидемия (ГЛП) и дислипидемия (ДЛП), в частности, повышенный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП). По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах РФ), частота гиперхолестеринемии в различных регионах России достигает 60% [5]. Многочисленными исследованиями было показано, что ГЛП и ДЛП являются одними из наиболее мощных факторов риска развития и прогрессирования ССЗ и их осложнений [6, 7]. Таким образом, одним из направлений среди комплекса мер, необходимых для снижения смертности от ССЗ в РФ, выступает воздействие на ГЛП и ДЛП.

Согласно международным и российским рекомендациям по лечению ДЛП, основной группой лекарственных препаратов, значимо снижающих уровень ХС ЛНП крови, являются ингибиторы фермента β-гидрокси-β-метилглутарилкоэнзим-А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) – статины. На сегодняшний день статины остаются золотым стандартом первичной и вторичной профилактики ССЗ и сердечно-сосудистых осложнений (ССО), позволяя предотвратить прогрессирование атеросклероза [6, 7]. В настоящее время в России применяются 6 препаратов этой группы: аторвастатин, розувастатин, правастатин, симвастатин, флувастатин и питавастатин. Выбор статина индивидуален и зависит от множества факторов, включая клинические характеристики, категорию риска, целевой уровень ХС ЛНП и другие. Основными проблемами лечения ДЛП и ССЗ в России являются низкая приверженность терапии статинами, назначение их в неадекватных дозах из-за опасения развития побочных эффектов, недостаточная осведомленность врачей о появлении новых, не менее эффективных и безопасных препаратов этой группы. Статины имеют различия в химической структуре и фармакокинетических свойствах, что проявляется в их гиполипидемических и плейотропных эффектах, эффективности и безопасности, а также разной степени лекарственного взаимодействия. Одним из относительно новых, безопасных и эффективных статинов является питавастатин.

Особенности строения молекулы питавастатина

Питавастатин с 2003 г. применяется в Японии, с 2010 г. – в США, с 2011 г. – в странах Европы. В РФ препарат зарегистрирован в 2015 г. Так же, как и другие статины, питавастатин блокирует синтез эндогенного холестерина в гепатоцитах путем ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы в печени. Молекула питавастатина отличается от молекул других статинов наличием дополнительной циклопропильной группы (рис. 1), что обеспечивает этому препарату более выраженное сродство к ГМГ-КоА-редуктазе, а также другие важные преимущества. Так, после приема внутрь питавастатин хорошо всасывается независимо от сопутствующего приема пищи. Биодоступность питавастатина (60% принятой дозы) считается одной из самых высоких среди современных статинов. Более мощное сродство к ГМГ-Ко-А-редуктазе обеспечивает высокую гиполипидемическую эффективность в меньших, в сравнении с другими статинами, дозировках, а также способность достоверно увеличивать уровень ХС ЛВП [8, 9].

Питавастатин, подобно другим статинам, эффективно снижает уровень ХС ЛНП. Метаанализ сравнительной эффективности 6 статинов в отношении ХС ЛНП показал примерно равную эффективность всех препаратов в сопоставимых дозах (рис. 2) [10]. Более того, питавастатин в дозировках 2 или 4 мг в сутки снижал уровень ХС ЛНП более чем на 40%, что сопоставимо с эффективностью аторвастатина и розувастатина в дозировках ⩾ 20 мг/сут. На сегодняшний день доказано, что питавастатин активирует экспрессию клеточных рецепторов к ЛНП, в результате чего отмечается не только снижение эндогенного синтеза атерогенных частиц ЛНП, но и повышение их сывороточного клиренса (выведения), что дополнительно обеспечивает достижение выраженного гиполипидемического эффекта питавастатина при назначении меньших доз [8, 9].

В современных научных исследованиях показано, что питавастатин не только снижает уровень атерогенных фракций (ХС ЛНП), но и повышает содержание холестерина липопротеидов высокой

Рисунок 1. Структурные формулы статинов (кружком обведена циклопропильная группа в молекуле питавастатина) [8]

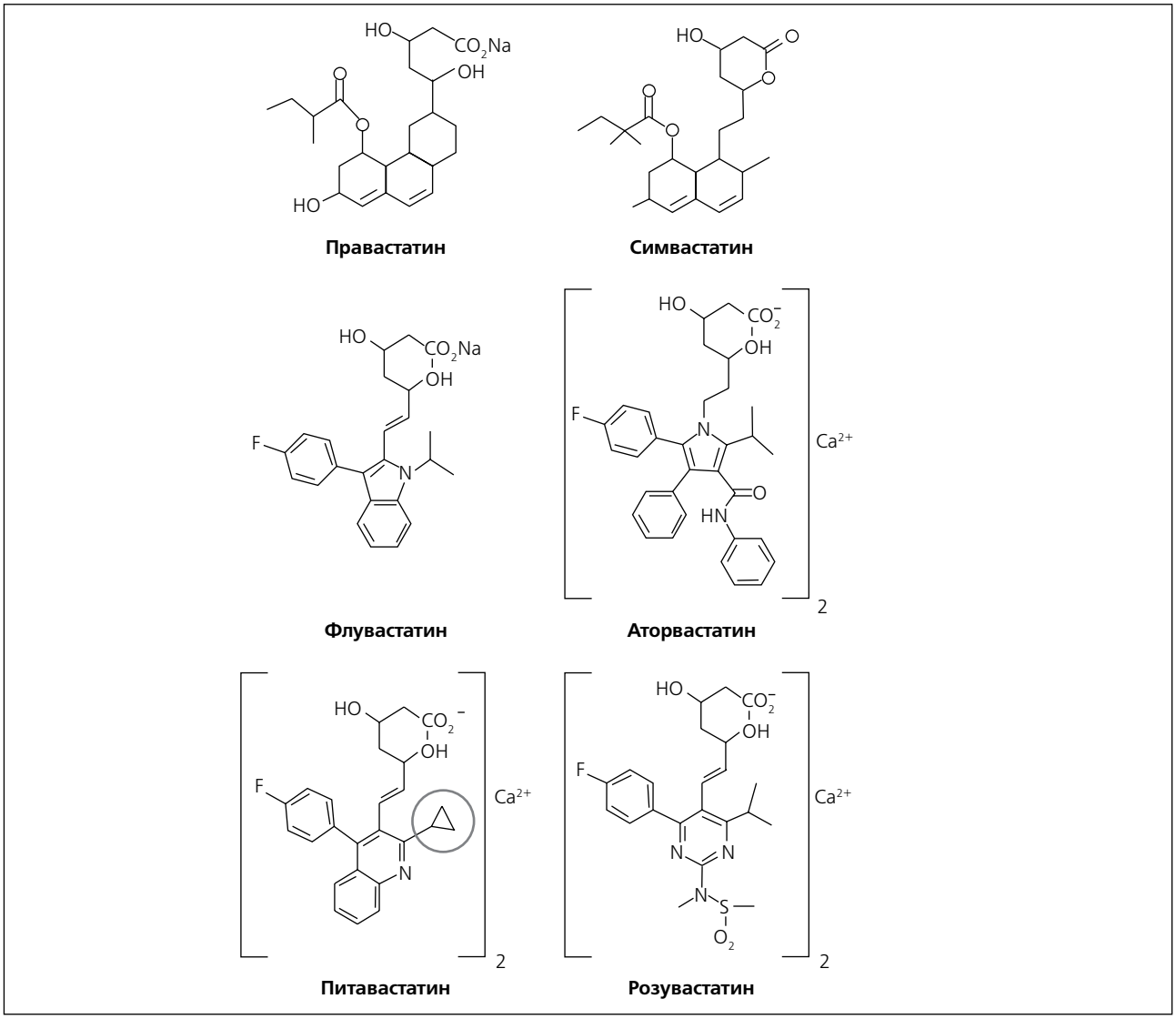
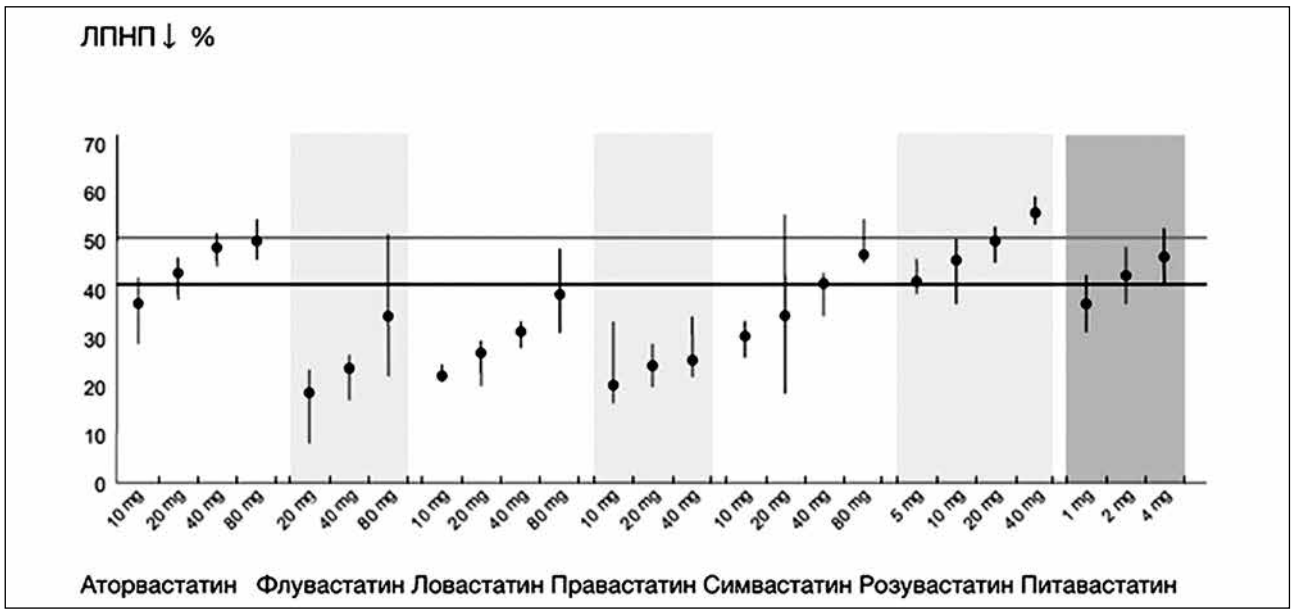


Рисунок 2. Данные по гиполипидемической эффективности различных доз питавастатина в сравнении с другими статинами (адаптировано из Weng и соавт. [10])



плотности (ХС ЛВП) за счет увеличения синтеза белка аполипопротеина А1 (апоА-1) и снижает концентрацию липопротеидов очень низкой плотности [11, 12].

Плейотропные свойства питавастатина

Статины, помимо снижения уровня ХС ЛНП, могут оказывать дополнительное защитное действие на сердечно-сосудистую систему, что называется плейотропными эффектами, включая улучшение эндотелиальной функции, подавление активации и миграции моноцитов, моноцитарно-эндотелиальной адгезии, формирования тучных клеток и аккумуляции холестерина, стабилизацию атеросклеротической бляшки, уменьшение тромбообразования, противовоспалительные и антиоксидантные эффекты [13]. В исследованиях *in vivo* и *in vitro* была продемонстрирована способность питавастатина стабилизировать и приводить к регрессу атеросклеротической бляшки путем снижения аккумуляции и инфильтрации макрофагов, замедления пролиферации гладкомышечных клеток, повышения содержания коллагена и снижения содержания матриксных металлопротеиназ в атеросклеротической бляшке. Также была показана способность препарата снижать уровень маркеров воспаления [12, 14–16]. Основные плейотропные эффекты питавастатина представлены в таблице 1.

Таблица 1. Плейотропные эффекты питавастатина (по Saito Y. [12])

Эффекты	Целевая популяция пациентов
Снижение уровня маркеров воспаления	Пациенты с ССЗ и высоким уровнем маркеров воспаления
Низкий потенциал лекарственного взаимодействия	Пациенты, получающие одновременно несколько препаратов
Улучшение функции эндотелия / антиоксидантный эффект	Пациенты с эндотелиальной дисфункцией
Безопасность	Пациенты с риском развития побочных эффектов (пожилые люди, коморбидные пациенты, получающие одновременно несколько препаратов)
Стабилизация / регрессия атеросклеротической бляшки	Пациенты с острым коронарным синдромом
Положительные эффекты при ожирении / нарушениях углеводного обмена	Пациенты с диабетом, инсулинорезистентностью и / или ожирением
Улучшение функции почек	Пациенты с нарушением функции почек

Примечание: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

Регрессия атеросклероза на фоне питавастатина

Способность питавастатина влиять на атеросклеротический процесс 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). Питавастатин 4 мг и аторвастатин 20 мг в течение 12 месяцев у 252 больных с ОКС эффективно и сопоставимо снижали уровень ХС ЛНП на 36,2 ± 19,5% и на 35,8 ± 22,9% соответственно и объем атеросклеротических бляшек (АСБ) по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования на 16,9 ± 13,9% и на 18,1 ± 14,2% соответственно без достоверного различия между сравниваемыми группами [17]. Отмечено уменьшение объема липидного ядра, толщины фиброзной покрышки бляшки и увеличение просвета сонных артерий по данным магнитно-резонансной томографии за 48 недель лечения питавастатином у 60 больных, причем положительные изменения были более выражены при дозировке 4 мг/сут по сравнению с дозой 2 мг/сут [18].

Эффективность и безопасность питавастатина

Благодаря уникальному строению молекулы при метаболизме питавастатина образуется лактон питавастатина, при этом практически не затрагивается изоферментная система цитохрома Р450. В отличие от других статинов, питавастатин не подвергается метаболизму цитохрома Р450 и, следовательно,

демонстрирует низкий потенциал лекарственного взаимодействия. Кроме того, опосредованный Р-гликопротеином транспорт не играет существенной роли в распределении препарата, а сам питавастатин не ингибирует активность Р-гликопротеина. Печеночный транспорт питавастатина осуществляют несколько транспортных белков, однако ингибиторы полипептида 1В1, обеспечивающего транспорт органических анионов, оказывают меньшее влияние на концентрацию питавастатина, чем на уровень других статинов. Благодаря перечисленным механизмам нежелательные взаимодействия питавастатина с другими лекарственными средствами отсутствуют или считаются клинически незначимыми [8, 9]. Это особенно важно в современных условиях, для осуществления длительной и эффективной лекарственной терапии ССЗ, повышения приверженности лечению, особенно у пожилых и коморбидных пациентов. В данной ситуации питавастатин обладает существенными преимуществами эффективного и безопасного применения в комбинации с другими препаратами.

Данные крупных наблюдательных исследований по применению аторвастатина, розувастатина и питавастатина в течение 3 месяцев продемонстрировали (рис. 3), что питавастатин имел самую низкую (6,1%) частоту побочных эффектов [19].

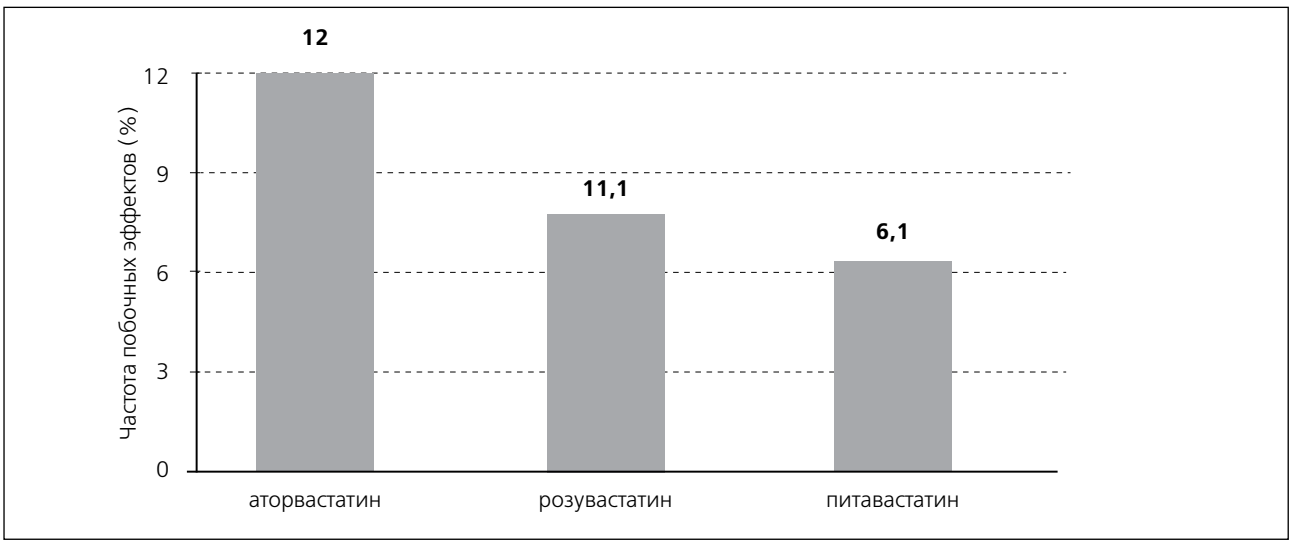
Несмотря на доказанное отсутствие лекарственного взаимодействия питавастатина с большинством лекарственных препаратов, не рекомендуется одновременное назначение питавастатина с некоторыми из них, включая циклоспорин, фузидовую кислоту, эритромицин и другие антибиотики-макролиды [8, 9, 20].

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, с сохранением снижающей ХС ЛНП эффективности до 60 недель терапии препаратом [12, 21]. При этом было показано, что применение питавастатина 4 мг/сут почти у 75% пациентов с гиперхолестеринемией (ГХС) или комбинированной ДЛП приводило к достижению целевых уровней ХС ЛНП, что особенно важно у пациентов высокого и очень высокого риска ССО [12, 22, 23].

Одно из первых крупных наблюдательных исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности питавастатина Livalo (Livalo Effectiveness and Safety, LIVES), проведено в Японии и включало 20 000 пациентов с ГХС и длилось 104 недели. Было подтверждено статистически значимое снижение уровня ХС ЛНП и повышение содержания ХС ЛВП на фоне приема питавастатина. Так, у пациентов с повышенным уровнем триглицеридов (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 [24]. Не было выявлено серьезных побочных эффектов при лечении питавастатином в течение 2-летнего периода наблюдения [25]. Препарат не оказывал отрицательного влияния на уровень гликированного гемоглобина. Более того, лечение питавастатином было связано с увеличением скорости клубочковой фильтрации у пациентов с хроническим заболеванием почек. Авторы пришли к заключению о целесообразности назначения питавастатина у коморбидных пациентов с ГХС.

В отечественное исследование, посвященное изучению эффективности и приверженности терапии препаратом питавастатин (Ливазо) в реальной клинической практике (Российская программа «ЛИДЕР»), проведенное с января 2018 г. по февраль 2019 г. в 135 исследовательских центрах РФ [26], включены 656 пациентов с установленным диагнозом первичной ГЛП, включая гетерозиготную семейную ГХС, смешанную ГЛП

Рисунок 3. Частота побочных эффектов при использовании различных статинов (по Borghi C. и соавт.)



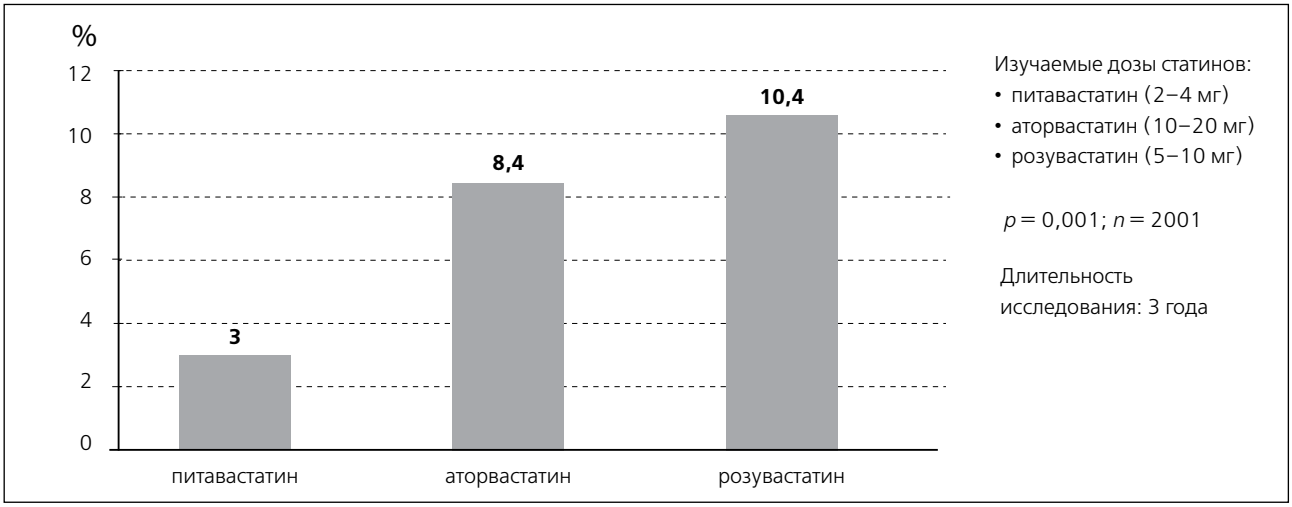
и гипертриглицеридемию, высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, в возрасте 59,9 ± 10,3 года. Помимо нарушений липидного обмена, у 80% участников диагностирована артериальная гипертония (АГ), у 25% – ИБС, у 8,4% – сахарный диабет (СД) 2 типа. К концу исследования 15% пациентов получали питавастатин в дозе 1 мг, 52% – 2 мг, 33% – 4 мг. Авторами отмечено, что питавастатин в течение 6 месяцев значимо снижал концентрации общего холестерина (ОХС) – на 33%, ХС ЛНП – на 44%, ТГ – на 9,5%, а также на 7,4% повышал уровень ХС ЛВП. При этом терапия хорошо переносилась, и значимых побочных эффектов не отмечено. Целевого уровня ХС ЛНП достигли 237 (56%) пациентов, входящих в группу высокого риска, и 30 (18%) больных из группы очень высокого сердечно-сосудистого риска, что соотносится с результатами более ранних клинических исследований по оценке эффективности статинов в России в реальной клинической практике [47, 48]. По мнению исследователей, результаты могли бы быть еще более впечатляющими, если бы в рутинной практике врачи не останавливались на стартовой дозе питавастатина, а титровали ее до достижения целевых значений ХС ЛНП. Исследование «ЛИДЕР» убедительно доказало, что питавастатин может безопасно использоваться в стартовой дозе 4 мг для быстрого достижения целевого уровня ХС ЛНП.

Питавастатин у коморбидных и пожилых пациентов

За последние десятилетия общий профиль риска у пациентов, получающих статины, стал тяжелее как в связи с постепенным старением в целом, так и увеличением количества сопутствующих заболеваний, т. е. с коморбидностью. Действительно, наличие у пациента ДЛП зачастую сопровождается АГ, СД и метаболическим синдромом, ИБС и другими ССЗ, а также заболеваниями почек; при этом чаще всего такие пациенты являются пожилыми. Так, длительная (до 60 недель) терапия питавастатином 2–4 мг/сут у пациентов старше 65 лет,достоверно снизила уровень ХС ЛНП на 43,4%, повысила уровень ХС ЛВП на 9,6% по сравнению с исходными уровнями, при этом терапия была безопасной и хорошо переносилась [22]. Необходимо отметить исследования, показавшие улучшение исходно сниженной почечной функции на фоне лечения питавастатином, в том числе при сопутствующем СД. В клиническом исследовании LIVES на фоне 2-летнего применения питавастатина у пациентов с хронической почечной недостаточностью наблюдалось существенное улучшение расчетной скорости клубочковой фильтрации [26]. Также была продемонстрирована способность питавастатина улучшать исходно сниженную почечную функцию при диабетической нефропатии – через 12 и 52 недель лечения [27].

В современной литературе широко дискутируется вопрос о диабетогенном эффекте статинов. Вместе с тем, при анализе влияния статинов на частоту развития новых случаев СД 2 типа было показано, что питавастатин у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, реже вызывает новые случаи СД, чем аторвастатин и розувастатин [28] (рис. 4). При этом необходимо отметить, что в исследовании использовалась умеренно-интенсивная терапия статинами – наиболее распространенная в повседневной врачебной практике. В то же время весьма важной находкой стало выявление дозо- и время-зависимой способности различных статинов приводить к появлению нарушений углеводного обмена. Так, метаанализ 27 клинических исследований, сравнивавших способность различных статинов вызывать новые случаи СД 2 типа, показал, что если при высокоинтенсивной терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут и розувастатином в дозе 20–40 мг/сут риск развития СД был высоким, то на фоне приема традиционных ловастатина, симвастатина,

Рисунок 4. Влияние различных статинов на частоту развития новых случаев СД 2 типа у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда (по Choi J. и соавт.)



правастатина и питавастатина в стандартных дозах он оказался незначительным, причем длительность приема статина напрямую коррелировала с частотой новых случаев [29]. Результаты 5-летнего проспективного крупного (n = 1120) РКИ J-PREDICT (Japan Prevention Trial of Diabetes by Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance) свидетельствуют, что прием питавастатина (1–2 мг в день) пациентами с нарушенной толерантностью к глюкозе сопряжен с достоверным снижением ОР развития СД (ОР 0,82; 95% ДИ 0,68–0,99; p = 0,041) против изменения образа жизни [49]. В связи с этим умеренно-интенсивная терапия питавастатином, эффективно снижающим уровень ХС ЛНП с потенциально низкой частотой развития СД 2 типа, представляется перспективным для длительной терапии пациентов.

Статины при трансплантации почек и сердца. Потенциальная роль питавастатина

Особый интерес представляют исследования, посвященные влиянию статинов на липидный профиль реципиентов после трансплантации органов. Известно, что больные с хронической болезнью почек имеют более высокий риск развития ССЗ [30]. ССЗ и ССО являются основной причиной смерти реципиентов трансплантата почки, что позволяет предположить потенциальную пользу от назначения им гиполипидемических препаратов, в частности, статинов [31].

Так, в систематическом обзоре и метаанализе 7 исследований сообщалось о соотношении рисков влияния статинов на выживаемость пациентов с трансплантированной почкой и отторжение трансплантата. Всего в анализ включены 5209 пациентов с аллотрансплантированной почкой: 1870 – получавших статины и 3339 больных, которым статины не были назначены (контрольная группа). Авторами установлено, что положительное влияние статинов на выживаемость трансплантата было статистически значимым с поправкой на такие факторы, как возраст, пол и уровень креатинина в сыворотке крови (ОР 0,80; 95% ДИ 0,69–0,92; p = 0,003). Также подтверждено, что выживаемость пациентов после пересадки почки была значительно лучше при использовании статинов (скорректированный ОР 0,75; 95% ДИ 0,63–0,88; p = 0,003) [30]. В 2020 г. был выполнен метаанализ 8 опубликованных с 1995 по 2015 гг. исследований, оценивавших применение различных статинов, включая флувастатин, симвастатин, правастатин и аторвастатин, у пациентов с трансплантированной почкой. У 335 больных с аутотрансплантатом почки, получавших статины, сравнили липидный профиль с таковым у 350 пациентов, перенесших пересадку почки, которым статины не были назначены. Результаты показали, что терапия статинами улучшала липидный профиль у реципиентов почечного трансплантата, в частности, значительно снижала уровень ОХС и ХС ЛНП, что совпадало с данными других исследователей [31], однако на уровень ХС ЛВП и ТГ терапия не влияла, что нехарактерно для обычных пациентов [32]. В исследовании Assessment of LEscol in Renal Transplantation (ALERT), было включено 2012 пациентов с трансплантатом почки, наблюдавшихся в течение 5–6 лет. Было показано, что терапия флувастатином 40–80 мг/сут у пациентов с пересаженной почкой не только улучшала их липидный профиль, но и на 24% улучшила выживаемость по сравнению с аналогичными пациентами, не получавшими флувастатин [33]. Необходимо отметить, что проведенные исследования не оценивали применение питавастатина у пациентов с трансплантированной почкой, поскольку, помимо экспериментальных работ, крупный опыт применения питавастатина у пациентов, перенесших такую трансплантацию, отсутствует.

В литературе находит обсуждение и тема применения статинов при пересадке сердца. В проведенном Vallakati A. и соавт. метаанализе были систематизированы результаты 10 крупных исследований, посвященных оценке результатов терапии статинами у реципиентов с трансплантатом сердца. Проведенный анализ показал, что использование статинов было связано со значительным снижением показателя общей смертности (отношение шансов (ОШ) 0,26; 95% ДИ 0,20–0,35; p <0,0001). Статины также снижали риски развития гемодинамически значимого и фатального отторжения трансплантата (ОР 0,37; 95% ДИ 0,21–0,65; p = 0,0005), частоту коронарной васкулопатии (ОР 0,33; 95% ДИ 0,16–0,68; p = 0,003) и терминальной стадии рака (ОР 0,30; 95% ДИ 0,15–0,63; p = 0,002). Авторы пришли к заключению, что статины улучшают выживаемость у реципиентов с трансплантированным сердцем [34].

Пациентам с трансплантацией сердца и почек и ГЛП, длительно получающим иммуносупрессивную терапию, важно назначение эффективной терапии статинами с минимальным риском побочных реакций, в связи с чем применение питавастатина с высокой гиполипидемической активностью, низкой частотой побочных эффектов и лекарственных взаимодействий на фоне длительной иммуносупрессивной терапии у пациентов с трансплантацией почек и сердца представляется потенциально перспективным и обнадеживающим.

Статины при гепатите С и ВИЧ-инфекции. Роль питавастатина

В экспериментальных исследованиях у некоторых статинов была обнаружена способность оказывать самостоятельное противовирусное действие у лиц, инфицированных вирусом гепатита С [35]. Кроме того, имеются данные о благоприятном ингибирующем действии статинов на развитие фиброза,

цирроза и последующее формирование карциномы печени при гепатите С. Из исследованных к настоящему времени статинов наиболее перспективным оказался питавастатин, поскольку наряду с доказанными в эксперименте противовирусными свойствами в отношении вируса гепатита С (генотипа I b) этот препарат способен потенцировать действие противовирусных средств прямого действия, не вступая с ними в нежелательные лекарственные взаимодействия (в отличие от розувастатина, симвастатина и ловастатина) [12, 35].

Актуальным на сегодняшний день является вопрос назначения статинов ВИЧ-инфицированным пациентам. До 2020 г. ВИЧ-инфекция считалась одной из самых распространенных инфекций в мире. По данным ВОЗ, в 2019 г. в мире насчитывалось около 38 млн ВИЧ-инфицированных, их число постоянно растет. Установлено, что у ВИЧ-позитивных лиц, по сравнению с ВИЧ-негативными, в 1,5–2 раза повышен риск ССЗ, в первую очередь ИБС [36, 37]. При этом именно ССЗ являются второй по частоте причиной смертности ВИЧ-инфицированных пациентов, так как у этой категории больных, помимо широко распространенных факторов риска (курения, инсулинорезистентности, абдоминального ожирения, хронического воспаления), отмечается и ГХС на фоне приема противовирусных препаратов, в частности, ингибиторов протеаз [36, 37]. Согласно современным клиническим рекомендациям, профилактику ССЗ, вызванных атеросклерозом, у ВИЧ-инфицированных лиц следует проводить с применением статинов [37]. Вместе с тем необходимо учитывать, что при совместном использовании ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы с противовирусными ингибиторами протеаз, которые так же, как и большинство статинов, метаболизируются в печени ферментами, относящимися к семейству цитохрома Р450, риск побочных эффектов у ВИЧ-инфицированных больных повышен. Особенность химической структуры и метаболизма питавастатина сводит к минимуму риск лекарственных взаимодействий, позволяя использовать препарат у сложных коморбидных пациентов. Так, в рандомизированном исследовании IV фазы INTREPID (HIV-infected patieNts and TREatment with PItavastatin vs pravastatin for Dyslipidemia) сравнивались эффективность и безопасность назначения двух различных статинов – питавастатина и правастатина (оба препарата не подвергаются метаболизму цитохрома Р450) у 252 ВИЧ-инфицированных пациентов с ГЛП на стабильной антиретровирусной терапии. При этом 126 ВИЧ-инфицированным пациентам с ГЛП был назначен питавастатин 4 мг/сут, 126 – правастатин 40 мг/сут в течение 12 недель, последующий период наблюдения составил 40 недель. Было показано, что терапия питавастатином в большей степени снижала уровень ХС ЛНП, чем терапия правастатином – на 31,1% против 20,9%, $p < 0{,}0001$, при этом частота побочных эффектов была сходной. Результаты исследования INTREPID позволили сделать вывод, что питавастатин является предпочтительным препаратом для лечения ГЛП у ВИЧ-инфицированных пациентов. Препарат можно назначать на фоне приема ингибиторов вирусных протеаз, при котором использование других статинов нежелательно или возможно лишь в минимальных дозах. Коррекции дозы питавастатина у ВИЧ-инфицированных пациентов не требуется [38].

Статины при COVID–19. Потенциальные возможности питавастатина

В настоящее время самой обсуждаемой мировым медицинским сообществом и актуальной проблемой является пандемия COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019), поэтому врачи всего мира вынуждены срочно разрабатывать эффективные методы профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции с целью снижения заболеваемости и смертности при этой патологии. На 1 декабря 2020 г. ВОЗ с момента начала пандемии насчитывает более 60 млн подтвержденных случаев COVID-19 и более 1,4 млн смертей по всему миру, с охватом 220 стран. Для РФ к этому сроку ВОЗ зарегистрировано более 2,2 млн подтвержденных случаев COVID-19 и почти 40 тыс. смертей [39]. Учитывая длительность процесса разработки и внедрения в клиническую практику новых препаратов, с начала пандемии широко применяется тактика перепрофилирования существующих лекарств для лечения COVID-19 [40, 41]. К таковым относятся и статины. Статины известны своими плейотропными противовоспалительным, антитромботическим и иммуномодулирующим действиями. Сегодня установлено, что статины способны снижать риск цитокинового шторма, вызванного гиперактивностью иммунитета при COVID-19. Кроме того, статины обладают противовоспалительным действием, модулируя выработку белков-цитокинов. Данный класс препаратов также обладает антитромботическими функциями и способностью уменьшить острое повреждение легких при заболевании [42].

Уже в самом начале пандемии врачи из разных стран отметили, что пациенты, страдающие гипертонией, СД, хроническими заболеваниями почек, ожирением, при этом постоянно принимающие статины, при инфицировании SARS-CoV-2 реже поступают в отделения интенсивной терапии [42]. Так, клиницисты из Уханьского университета (Китай) провели наблюдательное исследование почти 14 тысяч пациентов с COVID-19, из которых 1219 постоянно принимали статины. Было установлено, что у больных, не использующих препараты данного класса, риск смертности от коронавирусной инфекции составлял 9,4% против 5,2% – у наблюдаемых, постоянно принимавших статины [43]. Также врачи из Калифорнийского университета (США) в аналогичном наблюдательном исследовании изучили истории болезни 5281 пациента. При

приеме статинов частота развития тяжелой формы COVID-19 снижалась более чем вдвое, а пациенты быстрее восстанавливались [44]. Сегодня установлено, что одной из особенностей статинов является повышение активности клеточного рецептора ангиотензин-превращающего фермента 2 типа (АПФ-2). И так как вирус SARS-CoV-2 использует этот рецептор для проникновения в здоровую клетку, повышенная активность рецептора увеличивает восприимчивость к коронавирусной инфекции, что, с одной стороны, является нежелательным эффектом. Но, с другой стороны, активация рецептора АПФ-2 способствует выработке веществ, обладающих противовоспалительным, сосудорасширяющим, антифибротическим действиями, необходимыми для лечения коронавирусной инфекции и устранения тяжелой дыхательной недостаточности [45]. В связи с вышеизложенным, не следует отменять назначенные до заболевания коронавирусной инфекцией статины. А учитывая низкую вероятность лекарственных взаимодействий, в том числе и с противовирусными препаратами, именно питавастатин потенциально показан в качестве препарата выбора в сложных клинических ситуациях при необходимости назначения многокомпонентных схем терапии у коморбидных пациентов с COVID-19.

В РФ питавастатин доступен под торговым наименованием «Ливазо» в таблетках для приема внутрь в дозировках 1, 2 и 4 мг. Для большинства пациентов адекватной стартовой дозировкой будет 2 или 4 мг. Питавастатин разрешен к применению при первичной ГХС (включая гетерозиготную), смешанной ГХС и гипертриглицеридемии у взрослых, подростков и даже у детей с 6 лет. Гиполипидемическая эффективность и хорошая переносимость питавастатина доказаны в большом числе зарубежных и российских исследований, включая российскую программу «ЛИДЕР» [26]. Кроме того, питавастатин доказал свою эффективность во вторичной профилактике ССО. Так, в крупномасштабном исследовании REAL-CAD (Randomized Evaluation of Aggressive or Moderate Lipid Lowering Therapy With Pitavastatin in Coronary Artery Disease) у более чем 13 тысяч пациентов в Японии со стабильной ИБС оценивались две дозировки питавастатина – 4 мг против 1 мг. Медиана наблюдения за больными составила 3,9 года. Было показано, что терапия питавастатином в суточной дозировке 4 мг приводила к снижению риска сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда, нефатального ишемического инсульта или нестабильной стенокардии на 19%, относительного риска инфаркта миокарда на 43% и смерти от всех причин на 19% [46]. 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 ГХС и комбинированной ДЛП, особенно при низком уровне ХС ЛВП и при повышенном риске лекарственных взаимодействий у коморбидных и пожилых пациентов в случае необходимости назначения многокомпонентного лечения при ССЗ, а также потенциально эффективным препаратом, улучшающим прогноз у больных с COVID-19.

Заключение

Таким образом, основными преимуществами применения питавастатина являются: существенное снижение уровня ХС ЛНП, особенно при использовании в дозах 2–4 мг/сут; достоверное снижение риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний; оптимальный профиль безопасности, в т.ч. у пожилых и коморбидных пациентов, и нейтральный эффект в отношении риска развития новых случаев сахарного диабета, как в сравнении с отсутствием терапии, так и в сравнении с терапией другими статинами, что позволяет рекомендовать питавастатин для лечения больных высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, нуждающихся в длительной и даже пожизненной терапии. В дополнение к благоприятному воздействию питавастатина на липидный профиль пациентов, ряд позитивных дополнительных свойств препарата позволяет использовать его в самых разных клинических ситуациях, включая вирус иммунодефицита человека и COVID-19.

Конфликт интересов

Подготовлена при поддержке компании «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(21):2616–22. doi: 10.1001/jama.291.21.2616.*
2. *Информационный бюллетень ВОЗ от 17.05.2017. WHO Newsletter on 17/May/2017.*
3. *Zdravoobranenie in Russia. Stat. sb. M.; 2019: 170. Russian (Здравоохранение в России. 2019: Стат. сб./Росстат. М., 2019: 170). https://gks.ru/*
4. *Alekseeva IA, Ezhov MV. Features of using of a fixed combination of rosuvastatin and ezetimibe for effective hypolipidemic therapy. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2020;(14):26–32. Russian (Алексеева ИА, Ежов МВ. Особенности применения фиксированной комбинации розувастатина и эзетимиба для эффективной гиполипидемической терапии. Медицинский Совет. 2020;(14):26–32). doi:10.21518/2079–701X-2020–14–26–32.*
5. *Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, Artamonova GV, Gatagonova TM, Duplyakov DV, Efanov AYu, Zhernakova YuV, 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, Shlyakhto 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, Шляхто ЕВ, Бойцов СА. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Российской популяции в 2012–2013 гг. ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4–11). doi:10.15829/1728–8800–2014–6-4–11.*
6. *Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(1):111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.*
7. *Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis. Russian recommendations VII revision. The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2020;1(38):7–42. Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7–42). doi:10.34687/2219–8202.JAD.2020.01.0002.*
8. *Sorokin EV, Karpov YuA, Fomicheva OA. Pitavastatin – a new inhibitor of HMG-CoA reductase. Features and Benefits. Atmosphere. Cardiology news. 2017;1:32–40. Russian (Сорокин ЕВ, Карпов ЮА, Фомичева ОА. Питавастатин – новый ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Особенности и преимущества. Атмосфера. Новости кардиологии. 2017;1:32–40). https://cyberleninka.ru/article/n/pitavastatin-novyy-ingibitor-gmg-koa-reduktazy-osobennosti-i-preimuschestva.*
9. *Catapano AL. Pitavastatin: a different pharmacological profile. Clinical Lipidology. 2012;7(3):3–9. doi.org/10.2217/clp.12.21*
10. *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. doi: 10.1111/j.1365–2710.2009.01085.x.*
11. *Fukutomi T, Takeda Y, Suzuki S, Tatsuya I, Takashi J, Makoto I. 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(3):320–2. doi:10.1016/j.ijcard.2008.11.130.*
12. *Saito Y. Pitavastatin: an overview. Atheroscler Suppl. 2011;12(3):271–6. doi: 10.1016/S1567–5688(11)70886–8.*
13. *Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001;21(11):1712–9. doi: 10.1161/hq1101.098486.*
14. *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. doi: 10.5551/jat.10.109.*
15. *Kibayashi E, Urakaze M, Kobashi C, Kishida M, Takata M, Sato A, Yamazaki K, Kobayashi M. Inhibitory effect of pitavastatin (NK-104) on the C-reactive-protein-induced interleukin-8 production in human aortic endothelial cells. Clin Sci (Lond). 2005;108(6):515–21. doi: 10.1042/CS20040315.*
16. *Yamakawa T, Tanaka S, Kamei J, Kadonosono K, Okuda K. Pitavastatin inhibits vascular smooth muscle cell proliferation by inactivating extracellular signal-regulated kinases 1/2. J Atheroscler Thromb. 2003;10(1):37–42. doi: 10.5551/jat.10.37.*
17. *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(4):293–302. doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.033.*
18. *Feng T, Huang X, Liang Q, et al. Effects of Pitavastatin on Lipid-rich Carotid Plaques Studied Using High-resolution Magnetic Resonance Imaging. Clinical Therapeutics. 2017;39(3):620–629. DOI: 10.1016/j.clinthera.2017.01.013.*
19. *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. DOI: 10.1080 / 00498250400015319.*
20. *Borghi C, Cicero AF. Which statin is the ideal statin for polymedicated patients. Clinical Lipidology. 2012;7:sup1:11–16. doi:10.2217/clp.12.22.*

21. *Ramkumar S, Raghunath A, Raghunath S. Statin Therapy: Review of Safety and Potential Side Effects. Acta Cardiol Sin. 2016;32:631–639. doi: 10.6515/ACS20160611A.*
22. *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.*
23. *Ose L. Pitavastatin: a distinctive lipid-lowering drug. Clin Lipidol. 2010;5(3):309–323. doi:10.2217/clp.10.28.*
24. *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. doi:10.1016/S1567–5688(11)70888–1.*
25. *Teramoto T. Pitavastatin: clinical effects from the LIVES Study. Atheroscler Suppl. 2011;12:285–8. doi: 10.1016/S1567–5688(11)70888–1.*
26. *Ezhov MV, Sergienko IV, Alekseeva IA. Pitavastatin (Livazo) in the treatment of dyslipidemia in routine clinical practice in russia. Russian programme "LEADER". The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2020; 3(40):5–14. Russian (Ежов МВ, Сергиенко ИВ, Алексеева ИА. 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*
27. *Gumprecht J, Gosbo M, Budinski D, Hounslow N. Comparative long-term efficacy and tolerability of pitavastatin 4 mg and atorvastatin 20–40 mg in patients with type 2 diabetes mellitus and combined (mixed) dyslipidaemia. Diabetes Obes Metab. 2011;13(11):1047–55. doi: 10.1111/j.1463–1326.2011.01477.*
28. *Choi JY, Choi CU, Hwang SY, Choi BG, Jang WY, Kim DY, Kim W, Park EJ, Lee S, Na JO, Kim JW, Kim EJ, Rha SW, Park CG, Seo HS, Chae SC, Kim YJ, Cho MC, Kim CJ, Kim HS, Jeong MH; KAMIR-NIH Investigators. Effect of Pitavastatin Compared with Atorvastatin and Rosuvastatin on New-Onset Diabetes Mellitus in Patients With Acute Myocardial Infarction. Am J Cardiol. 2018;122(6):922–928. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.06.017.*
29. *Thakker D, Nair S, Pagada A, Jamdade V, Malik A. Statin use and the risk of developing diabetes: a network meta-analysis. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2016;25(10):1131–1149. doi: 10.1002/pds.4020.*
30. *Rostami Z, Moteshaker Arani M, Salesi M, Safiabadi M, Einollahi B. Effect of Statins on Patients and Graft Survival in Kidney Transplant Recipients: a Survival Meta-analysis. Iran J Kidney Dis. 2017;11(5):329–338. PMID: 29038386.*
31. *Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Perkovic V, Johnson DW, Nigwekar SU, Hegbrant J, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(1):CD005019. doi: 10.1002/14651858.*
32. *Huang X, Jia Y, Zhu X, Zhang Y, Jiang L, Wei X, Zhao D, Zhao X, Du Y. Effects of Statins on Lipid Profile of Kidney Transplant Recipients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Biomed Res Int. 2020:9094543. doi: 10.1155/2020/9094543.*
33. *Holdaas H, Fellstrųm B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, Grųnhagen-Riska C, Madsen S, Neumayer HH, Cole E, Maes B, Ambьhl P, Olsson AG, Hartmann A, Solbu DO, Pedersen TR; Assessment of LEscol in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2003;361(9374):2024–31. doi: 10.1016/S0140–6736(03)13638–0.*
34. *Vallakati A, Reddy S, Dunlap M, Taylor D. Impact of Statin Use After Heart Transplantation: A Meta-Analysis. Circ. Heart Fail. 2016;9(10):e003265. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003265.*
35. *Kishta SS, Kishta SA, El-Shenawy R. Statin (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor)-based therapy for hepatitis C virus (HCV) infection-related diseases in the era of direct-acting antiviral agents. F1000Research 2017;5:223. doi:10.12688/f1000research.7970.3*
36. *Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, Emmanuel P, Zingman BS, Horberg MA; Infectious Diseases Society of America. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV medicine association of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2014;58(1):e1–34. doi: 10.1093/cid/cit665.*
37. *Gebhardt A, Fichtenbaum CJ. Current pharmacotherapy for the treatment of dyslipidemia associated with HIV infection. Expert Opin Pharmacother. 2019;20(14):1719–1729. doi: 10.1080/14656566.2019.1636033.*
38. *Aberg JA, Sponseller CA, Ward DJ, Kryzhanovski VA, Campbell SE, Thompson MA. Pitavastatin versus pravastatin in adults with HIV-1 infection and dyslipidaemia (INTREPID): 12 week and 52 week results of a phase 4, multicentre, randomised, double-blind, superiority trial. Lancet HIV. 2017;4(7):e284-e294. doi: 10.1016/S2352–3018(17)30075–9.*
39. *https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---1-december-2020.*
40. *Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii Minzdrava Rossii: Profilaktika, diagnostika i lecheniye noviy koronavirusnoy infektsii (COVID-19), versiya 9 (26/10/2020). Moscow: Ministry of health of the Russian Federation; 2020. 236 p. Russian (Временные методические рекомендации Минздрава России. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 9 (26.10.2020). М.: Минздрав РФ, 2020. 236 с.).*
41. *COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/. Accessed on 17/12/2020.*
42. *Bifulco M, Gazzerro P. Statins in coronavirus outbreak: it's time for experimental and clinical studies. Pharmacol. Res. 2020;156:104803. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104803.*

43. *Zhang XJ, Qin JJ, Cheng X, Shen L, Zhao YC, Yuan Y, Lei F, Chen MM, Yang H, Bai L, Song X, Lin L, Xia M, Zhou F, Zhou J, She ZG, Zhu L, Ma X, Xu Q, Ye P, Chen G, Liu L, Mao W, Yan Y, Xiao B, Lu Z, Peng G, Liu M, Yang J, Yang L, Zhang C, Lu H, Xia X, Wang D, Liao X, Wei X, Zhang BH, Zhang X, Yang J, Zhao GN, Zhang P, Liu PP, Loomba R, Ji YX, Xia J, Wang Y, Cai J, Guo J, Li H. In-Hospital Use of Statins Is Associated with a Reduced Risk of Mortality among Individuals with COVID-19. Cell Metab. 2020;32(2):176–187.e4. doi: 10.1016/j.cmet.2020.06.015.*
44. *Daniels LB, Sitapati AM, Zhang J, Zou J, Bui QM, Ren J, Longhurst CA, Criqui MH, Messer K. Relation of Statin Use Prior to Admission to Severity and Recovery Among COVID-19 Inpatients. Am J Cardiol. 2020;136:149–155. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.09.012.*
45. *Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, Bikdeli B, Ahluwalia N, Ausiello JC, Wan EY, Freedberg DE, Kirtane AJ, Parikh SA, Maurer MS, Nordvig AS, Accili D, Bathon JM, Mohan S, Bauer KA, Leon MB, Krumholz HM, Uriel N, Mehra MR, Elkind MSV, Stone GW, Schwartz A, Ho DD, Bilezikian JP, Landry DW. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. Nat Med. 2020;26(7):1017–1032. doi: 10.1038/s41591-020-0968-3.*
46. *Taguchi I, Iimuro S, Iwata H, Takashima H, Abe M, Amiya E, Ogawa T, Ozaki Y, Sakuma I, Nakagawa Y, Hibi K, Hiro T, Fukumoto Y, Hokimoto S, Miyauchi K, Yamazaki T, Ito H, Otsuji Y, Kimura K, Takahashi J, Hirayama A, Yokoi H, Kitagawa K, Urabe T, Okada Y, Terayama Y, Toyoda K, Nagao T, Matsumoto M, Ohashi Y, Kaneko T, Fujita R, Ohtsu H, Ogawa H, Daida H, Shimokawa H, Saito Y, Kimura T, Inoue T, Matsuzaki M, Nagai R. High-Dose Versus Low-Dose Pitavastatin in Japanese Patients With Stable Coronary Artery Disease (REAL-CAD): A Randomized Superiority Trial. Circulation. 2018;137(19):1997–2009. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032615.*
47. *Akhmedzhanov NM, Nebieridze DV, Safaryan AS, Vygodin VA, Shuraev AYu, Tkacheva AN, Lishuta AS. Lipidlowering 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 НМ, Небиеридзе ДВ, 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). doi:10.20996/1819-6446-2016-12-2-147-153.*
48. *Ezhov 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. (Ежов МВ, Близнюк СА, Алексеева ИА, Выгодин ВА. Распространенность гиперхолестеринемии и применения статинов в амбулаторной практике в Российской Федерации. Исследование АЙСБЕРГ – диАгностирование пациентов с гиперхолестеринемиеЙ в уСловиях амБулаторной практики на раннЕм этапе с целью улучшения сеРдечно-сосудистого проГноза. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;4:5–18).*
49. *J-PREDICT Study Group: Japan Prevention Trial of Diabetes by Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance (JPREDICT) http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00301392.*