



В. В. Сыволап, М. П. Герасько

Новые возможности коррекции дислипидемии у больных сахарным диабетом и метаболическими факторами сердечно-сосудистого риска

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова:
сердечно-сосудистые заболевания,
дислипидемия, лечение,
питавастатин.

Рассмотрены перспективы использования нового препарата класса статинов – питавастатина – в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Приведены данные международных исследований сравнительной эффективности питавастатина, показаны его плеiotропные эффекты, высокий профиль безопасности и переносимости, низкий риск межлекарственных взаимодействий.

Нові можливості корекції дисліпідемії у хворих на цукровий діабет і метаболічні фактори кардіо-сосудистого ризику

В. В. Сиволап, М. П. Герасько

Розглянуто перспективи використання нового препарату класу статинів – питавастатину – у профілактиці та лікуванні серцево-судинних захворювань. Наведено дані міжнародних досліджень порівняльної ефективності питавастатину, показано його плеiotропні ефекти, високий профіль безпеки й переносимості, низький ризик взаємодій між лікарськими засобами.

Ключові слова: серцево-судинні захворювання, дисліпідемія, лікування, питавастатин.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2014. – № 1 (14). – С. 50–54

New capabilities of correction the dyslipidemia of patients with diabetes mellitus and metabolic cardiovascular risk factors

V. V. Syvolap, M. P. Gerasko

The prospects of using new drug of statine class – pitavastatine – in the prophylaxis and treatment of cardiovascular diseases have been considered in this review. The data of international investigations on the comparative efficacy of pitavastatine have been given; its pleiotropic effects, high profile safety and tolerance, the decrease in the risk of drugs' interaction have been shown.

Key words: cardiovascular diseases, dyslipidemia, treatment, pitavastatin.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2014; № 1 (14): 50–54

Сердечно-сосудистые заболевания в Украине, как и в мире в целом, занимают лидирующее место в структуре заболеваемости и смертности. В большинстве случаев основа патогенеза их развития состоит в атеросклеротическом поражении кровеносных сосудов, что обуславливает в нашей стране у 67,5% больных развитие ишемической болезни сердца, у 21,8% – цереброваскулярных заболеваний [1]. Многочисленные клинические, эпидемиологические и экспериментальные исследования доказали существование тесной связи между развитием атеросклероза и наличием нарушений липидного спектра. Исследования последних лет показали, что, наряду с гиперхолестеринемией, ряд других нарушений липидного спектра также способствует развитию сердечно-сосудистой патологии [6]. В частности, это такие нарушения, как избыточный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), гипертриглицеридемия, низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Одним из важнейших направлений первичной и, особенно, вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний является современная медикаментозная терапия дислипидемий. Эффективность липидснижающей терапии, прежде всего при использовании статинов, доказана для всех категорий пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска [6]. С момента первого клинического использования статинов в начале 1970-х годов в мире зарегистрированы ловастатин, симвастатин,

правастатин, флувастатин, аторвастатин, розувастатин и питавастатин. Последние исследования обнаружили нелипидные эффекты статинов, а также продемонстрировали возможность достижения регресса атеросклеротических бляшек путем агрессивной терапии статинами.

В исследовании «Европейская акция по первичной и вторичной профилактике с использованием вмешательств, снижающих частоту неблагоприятных событий» (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events – EUROASPIRE III) установлено, что за период 2006–2007 гг. в 22 странах Европы липидснижающую терапию получали лишь 88,8% пациентов с дислипидемией, у 43% из них не был достигнут рекомендуемый целевой уровень общего холестерина [13]. В аналогичном исследовании «Проект по оценке липидной терапии – 2» (LIPID Treatment Assessment Project) отмечено, что у 16–53% пациентов не удалось достичь указанного национальными рекомендациями целевого уровня ХС ЛПНП в 9 проанализированных странах мира.

Таким образом, опыт использования статинов показал целый ряд возможных проблем. Они связаны с отсутствием достаточного эффекта представителей первых поколений при различных вариантах дислипидемий, возможными межлекарственными взаимодействиями или побочными эффектами. Кроме того, четко обозначилась тенденция к увеличению количества пациентов с несколькими сопутствующими заболеваниями, что

существенно меняет и усложняет общий профиль риска применения статинов. Частое клиническое сочетание дислипидемии с ишемической болезнью сердца (ИБС), инсультом, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, хронической болезнью почек (ХБП) требует усовершенствования этой лекарственной группы и создания препарата, близкого к идеальному. Такой статин должен обладать свойствами, позволяющими одновременно улучшать профиль липидов и снижать общий риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [4], должен обеспечивать снижение общего уровня ХС, ХС ЛПНП и повышение уровня ХС ЛПВП. Клиническая эффективность идеального статина должна быть подтверждена результатами исследований при участии большого количества пациентов из разных групп риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Исследования должны предусматривать возможность использования препарата в первичной и вторичной профилактике. С точки зрения безопасности для идеального статина должны быть характерны низкий уровень взаимодействия с другими лекарственными средствами, что особенно важно для пациентов, которым показано комплексное лечение [4]. Таким параметрам соответствует представитель последней генерации этого класса лекарственных препаратов – питавастатин (Ливазо), зарегистрированный в Украине летом 2013 г.

Цель работы

На основании обзора специализированной литературы показать перспективы использования нового препарата класса статинов – питавастатина – в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

Питавастатин разработан японскими исследователями, произведен итальянской компанией «Рекордати групп». Сегодня этот препарат зарегистрирован и успешно продается в Японии, США, Швейцарии, Испании, Португалии, Мексике, Южной Корее, Таиланде, Индонезии, Ливане, на острове Тайвань.

Экс-президент Европейского общества атеросклероза, руководитель по исследованию дислипидемии и атеросклероза Национального исследовательского института в области здравоохранения и медицины госпиталя Питье Сальпетриер (Париж, Франция), профессор-исследователь при Университете Пьера и Марии Кюри Джон Чапмен более подробно остановился на особенностях молекулы питавастатина и его доказательной базе [3].

Молекула питавастатина содержит циклопропиловую группу, что обеспечивает более эффективное ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы по сравнению с другими статинами и, соответственно, более выраженный гиполипидемический эффект. Питавастатин обладает способностью хорошо абсорбироваться, характеризуется умеренной липофильностью и наивысшей в своей группе биодоступностью (>60%), что в клиническом отношении означает возможность использования меньших доз для достижения таких же эффектов, как и при применении высоких доз других статинов [4]. Препарат

быстро всасывается в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Всасывание не зависит от приема пищи. Пиковая концентрация (C_{max}) препарата в плазме крови достигается в течение 1 ч после приема внутрь и не зависит от времени его приема. В то же время C_{max} питавастатина в плазме крови снижается на 43% при применении с пищей с высоким содержанием жиров, но AUC (площадь под кривой «концентрация – время») остается неизменной. Период полувыведения ($T_{1/2}$) из плазмы крови колеблется от 5,7 ч (1 доза) до 8,9 ч (равновесное состояние), среднее геометрическое перорального клиренса составляет 43,4 л/ч после однократной дозы. Менее 5% питавастатина выводится с мочой [18]. Препарат более чем на 99% связывается с белками плазмы крови [17].

Из инструкции по применению питавастатина: для снижения повышенного общего ХС и ХС ЛПНП; взрослым пациентам с первичной гиперхолестеринемией, в том числе гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией и комбинированной дислипидемией, когда реакция на диету и другую немедикаментозную терапию является недостаточной. Стандартная начальная доза – 1 мг в сутки. Большинству пациентов необходима доза 2 мг. Корректировать дозу рекомендуется с интервалом не менее 4 нед. Препарат может быть использован в любое время суток, независимо от приема пищи. Противопоказания: известная гиперчувствительность к питавастатину, любому из вспомогательных веществ или другим статинам; печеночная недостаточность тяжелой степени, заболевание печени в активной стадии или стойкое повышение сывороточных трансаминаз невыясненной этиологии (в >3 раза выше верхней границы нормы); значение клиренса креатинина в >5 раз превышает верхнюю границу нормы; миопатия; одновременная терапия циклоспорином. Препарат выпускается в дозах 1, 2, 4 мг [2].

Питавастатин обладает рядом особенностей, которые заключаются в его выраженном влиянии на уровень ХС ЛПВП, стабилизации и обеспечении регресса атеросклеротических бляшек, нейтральном влиянии на метаболизм глюкозы, низком риске лекарственных взаимодействий, высоком профиле безопасности. В обзоре С. Borghi (2012) приведены сравнительные данные и продемонстрирована наименьшая частота побочных реакций на фоне применения питавастатина по сравнению с аторвастатином и розувастатином. Кроме того, в исследовании CIRCLE у пациентов, перенесших острый коронарный синдром, отмечена лучшая выживаемость в группе, принимавшей питавастатин, по сравнению с больными, получавшими аторвастатин и правастатин. Крайне важными являются данные, свидетельствующие об отсутствии влияния питавастатина на метаболизм глюкозы. Результаты исследования LIVES [10,22] показали, что питавастатин при применении в дозах 1–4 мг/сут не только не повышает уровень гликозилированного гемоглобина, но и способствует его снижению на 0,28%

за 104 нед. Установлено достоверное снижение риска возникновения сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, а также риска внезапной сердечной смерти при достижении целевого уровня ХС ЛПНП и ХС ЛПВП [3,5]. Ожидаются результаты исследования J-PREDICT по влиянию питавастатина в разных дозах на метаболизм глюкозы у пациентов со сниженной толерантностью к ней.

Еще одно немаловажное преимущество питавастатина обусловлено тем, что, в отличие от других статинов, его метаболизм осуществляется с участием фермента CYP2C9 (а не CYP3A4), что минимизирует риск межлекарственных взаимодействий [7]. Поскольку метаболизм многих препаратов, использующихся в лечении кардиологических пациентов, происходит в печени посредством CYP3A4, то питавастатин выглядит более предпочтительным для использования при назначении нескольких препаратов одновременно [9]. По результатам исследования J.A. Jung et al. (2012), у здоровых мужчин-добровольцев фармакокинетические профили питавастатина и валсартана, применяемых в качестве монотерапии, были сравнимы с комбинированной терапией [9]. При одновременном назначении питавастатина и варфарина лекарственных взаимодействий между ними не обнаружили [8].

В рекомендациях Европейской Ассоциации кардиологов по лечению дислипидемий 2011 г. [6] обозначена основная цель гиполипидемической терапии – достижение целевых уровней ХС ЛПНП. В клинических исследованиях III и IV фазы установлена эквивалентность питавастатина в снижении уровня ХС ЛПНП более чем на 40% применению аторвастатина и розувастатина. При этом сопоставимый клинический эффект отмечен при назначении питавастатина в значительно более низких дозах [13]. Способность увеличивать уровень ХС ЛПВП – важное свойство, присущее не всем представителям группы статинов. На сегодня доказано, что повышение уровня ХС ЛПВП оказывает атеро- и ангиопротекторный эффекты.

В исследовании OPTIMAL терапия питавастатином в дозе 4 мг/сут на протяжении 9 мес. у пациентов со стабильной стенокардией приводила к снижению уровня ХС ЛПНП <40% и увеличению уровня ХС ЛПВП >10% [12]. Благодаря использованию современных визуализирующих методик в этом исследовании удалось оценить влияние питавастатина на различные характеристики атеросклеротической бляшки (АБ). В частности, терапия питавастатином, помимо выраженного гиполипидемического действия, оказывала значимое положительное влияние на количественные и качественные характеристики АБ. На основании результатов этого исследования сделан вывод, что терапия питавастатином приводит к значительному регрессу и стабилизации АБ за счет уменьшения доли липидного компонента и увеличения фиброзного.

В работе K. Kishida et al. (2012) проанализированы данные исследований по влиянию различных статинов (питаваастатина, розуваастатина, аторваастатина и прававаастатина) на уровни липидных фракций и регресс атеросклероза. В результате выяснили, что питаваастатин способствует большему увеличению уровня ХС ЛПВП и регрессу АБ [11]. По данным T. Teramoto et al. [22], лечение питаваастатином обеспечивает постоянное и значительное (почти на 30%) повышение уровня ХС ЛПВП у пациентов с его низким исходным уровнем. Кроме того, применение данного препарата оказывает длительное положительное влияние на содержание других атерогенных липидов, в частности триглицеридов [21]. Исследования japan-acs, together обнаружили влияние питаваастатина на клинические конечные точки [19,25]. Сравнительная оценка эффективности питаваастатина и аторваастатина у больных с острым коронарным синдромом показала, что эффективность питаваастатина в дозе 4 мг была не ниже, чем аторваастатина в дозе 20 мг; кроме того, наблюдали регресс атеросклеротических бляшек в венечных сосудах, на которых выполняли чрескожные вмешательства. В исследовании together использование внутрисосудистой ультразвуковой эхокардиографии показало, что терапия питаваастатином способствовала снижению ХС ЛПНП на 34,5%, повышению ХС ЛПВП – на 17,8%, что сопровождалось уменьшением количества атеросклеротических бляшек желтого типа (признак нестабильности бляшки) в наиболее пораженных сегментах коронарных артерий [19,25].

При сравнении эффективности питаваастатина, аторваастатина и прававаастатина у пациентов после чрескожного коронарного вмешательства (T. Maruyama et al.) показано, что применение всех статинов способствовало достоверному снижению риска повторных сердечно-сосудистых событий, однако питаваастатин оказался эффективнее других статинов [21].

По данным S. Stender, возраст не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику питаваастатина. Препарат обеспечивает превосходную эффективность и переносимость у пожилых пациентов [20]. Также не отмечено различий между фармакокинетическими профилями питаваастатина у здоровых добровольцев монголоидной и европеоидной рас [23].

Согласно данным Y. Mao et al. (2012), питаваастатин демонстрирует не только значимую эффективность у пациентов с гиперхолестеринемией, но и высокую безопасность [14]. У больных с тяжелой почечной недостаточностью без гемодиализа однократный прием питаваастатина в дозе 4 мг продемонстрировал хорошую переносимость и отсутствие выраженных побочных реакций [15].

По результатам исследования RITCH, обычные дозы аторваастатина и питаваастатина эффективно и безопасно снижают повышенные концентрации печеночных ферментов [7,22].

Питавастатину присущ ряд плейотропных эффектов, которые обуславливают его особые преимущества. В исследовании *in vitro* на клетках HuH, а также на основании результатов расширенного исследования III фазы показано, что использование питавастатина способствует уменьшению тяжести воспалительного процесса, окисления липидов, восстановлению функции эндотелия, уменьшению выраженности обусловленных ожирением нарушений обмена веществ, улучшению обмена глюкозы и функции почек [16,24].

Выводы

Использование питавастатина в составе многокомпонентной терапии означает возможность более выраженного воздействия на уровни ХС ЛПНП и ХС ЛПВП и на процесс прогрессирования атеросклероза на фоне нейтрального влияния на обмен глюкозы, низкого риска лекарственных взаимодействий и высокой безопасности терапии. Питавастатин – препарат, который с большей вероятностью способен обеспечить достижение целей гиполипидемической терапии и улучшение приверженности пациентов к лечению, в том числе в случаях, когда использование статинов ограничивалось наличием метаболических нарушений.

С питавастатином связаны определенные позитивные надежды в плане обеспечения нового подхода к лечению дислипидемии с низким риском развития межлекарственных взаимодействий, побочных эффектов, что в сочетании с эффективностью препарата в отношении снижения ЛПНП поможет врачам индивидуализировать гиполипидемическую терапию у пациентов с метаболическими факторами риска [14].

Список литературы

1. Arrigo F.G. Cicero From risk factor assessment to cardiovascular disease risk and mortality modification: the first 40 years of the Brisighella Heart Study / Arrigo F.G. Cicero, Ada Dormi, Sergio D'Addato, Claudio Borghi // *Clinical Lipidology*. – 2011. – Vol. 6. – № 3. – P. 269–276.
2. Catapano A.L. Pitavastatin: a different pharmacological profile / A.L. Catapano // *Clinical Lipidology*. – 2012. – V. 7. – № 3. – P. 3–9.
3. Chapman M.J. Pitavastatin: a new option for the reduction of cardiovascular risk factors. (Poster-Abstract) / M.J. Chapman, J.J.P. Kastelein // *Clinical Lipidology*. – 2012. – V. 7. – № 3. – Suppl. 1.
4. Claudio Borghi. Which statin is the ideal statin for polymedicated patients? / Claudio Borghi, Arrigo FG Cicero // *Clin. Lipidol.* – 2012. – V. 7. – № 3. – Suppl. 1. – P. 11–16.
5. Duggan S.T. Pitavastatin: a review of its use in the management of hypercholesterolaemia or mixed dyslipidemia / S.T. Duggan // *Drugs*. – 2012. – V. 72. – № 4. – P. 565–584.
6. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias // *European Heart Journal* (2011) 32, 1769–1818.
7. Han K.H. Evaluation of shortterm safety and efficacy of HMGCoA reductase inhibitors in hypercholesterolemic patients with elevated serum alanine transaminase concentrations: PITCH study (PITavastatin versus atorvastatin to evaluate the effect on patients with hypercholesterolemia and mild to moderate hepatic damage) / [K.H. Han, S.W. Rha, H.J. Kang et al.] // *J. Clin. Lipidol.* – 2012. – Vol. 6(4). – P. 340–351.
8. Inagaki Y. Drugdrug interaction study to assess the effects of multiple-dose pitavastatin on steady state warfarin in healthy adult volunteers / [Y. Inagaki, T. Hunt, B. Arana et al.] // *J. Clin. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 51(9). – P. 1302–1309.
9. Jung J.A. Pharmacokinetic interaction between pitavastatin and valsartan: a randomized, open labeled crossover study in healthy male Korean volunteers / [J.A. Jung, Y.H. Noh, S. Jin et al.] // *Clin. Ther.* – 2012. – Vol. 34(4). – P. 958–965.
10. Kastelein J.J.P. Pitavastatin: an overview of the LIVES study / J.J.P. Kastelein, M. Braamskamp // *Clin. Lipidol.* – 2012. – V. 7. – № 3. – Suppl. 1. – P. 25–31.
11. Kishida K. Effects of pitavastatin on HDL metabolism / K. Kishida // *Clin. Lipidol.* – 2013. – V. 8(1). – P. 55–68.
12. Kishida K. Importance of Assessing the Effect of Statins on the Function of High-Density Lipoproteins on Coronary Plaque / K. Kishida, T. Funahashi, I. Shimomura // *Cardiovascular & Haematological Disorders – Drug Targets*. – 2012. – Vol. 12. – P. 28–34.
13. Kotseva K. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries / K. Kotseva, D. Wood, B.G. De // *Eur. J. Cardiac Prev. Rehabil.* – 2009. – Vol. 16. – P. 121–137.
14. Mao Y. The effect of pitavastatin on blood glucose and its efficacy in diabetic patients with hypercholesterolemia / [Y. Mao, J.M. Yu, F. Zhang et al.] // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. – 2012. – Vol. 51(7). – P. 508–512.
15. Mao Y. Safety and efficacy of pitavastatin in patients with hypercholesterolemia: a multicenter study / [Y. Mao, J.M. Yu, Y.Q. Zhan et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. – 2012. – Vol. 92(14). – P. 968–973.
16. Masana L. Pitavastatin in cardiometabolic disease: therapeutic profile / L. Masana // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2013. – Vol. 12. – Suppl. 1. – S. 2.
17. Mukhtar R.Y. Pitavastatin / R.Y. Mukhtar, J. Reid, J.P. Reckless // *Int. J. Clin. Pract.* – 2005. – Vol. 12. – P. 239–252.
18. Saito Y. Pitavastatin: an overview / Y. Saito // *Atheroscler.* – 2011. – Vol. 12. – Suppl. – P. 272–276.
19. Sasaki J. A 52 week, randomized, open-label, parallel-group comparison of the tolerability and effects of pitavastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol levels and glucose metabolism in Japanese patients with elevated levels of low-density lipoprotein cholesterol and glucose intolerance / [J. Sasaki, Y. Ikeda, T. Kuribayashi et al.] // *Clin. Ther.* – 2008. – Vol. 30. – P. 1089–1101.
20. Stender S. Pitavastatin demonstrates long-term efficacy, safety and tolerability in elderly patients with primary hypercholesterolaemia or combined (mixed) dyslipidaemia / S. Stender, D. Budinski, N. Hounslow // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2013. – Vol. 20(1). – P. 29–39.
21. Teramoto T. The clinical impact of pitavastatin: comparative studies with other statins on LDL-C and HDL-C / T. Teramoto // *Expert opinion on pharmacotherapy*. – 2012. – V. 13. – № 6. – P. 859–865.
22. Teramoto T. A Large Scale Survey on Cardio Cerebrovascular Events During pitavastatin (LIVALO Tablet) Therapy in Japanese patients with Hypercholesterolemia – LIVALO Effectiveness and Safety Study Extension (LIVES Study Extension) / [T. Teramoto, M. Urashima, H. Shimano et al.] // *Jpn. Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol. 39. – P. 789–803.

23. *Warrington S.* Comparison of the pharmacokinetics of pitavastatin by formulation and ethnic group: an open label, single dose, two way crossover pharmacokinetic study in healthy Caucasian and Japanese men / S. Warrington, S. Nagakawa, N. Hounslow // *Clin. Drug Investig.* – 2011. – Vol. 31(10). – P. 735–743.
24. *Weng T.C.* A systematic review and metaanalysis on the therapeutic equivalence of statins / [T.C. Weng, Y.H. Yang, S.J. Em et al.] // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 2010. – Vol. 35. – P. 139–151.
25. *Yokote K.* Multicenter collaborative randomized parallel group comparative study of pitavastatin and atorvastatin in Japanese hypercholesterolemic patients: collaborative study on hypercholesterolemia drug intervention and their benefits for atherosclerosis prevention (CHIBA study) / [K. Yokote, H. Bujo, H. Hanaoka et al.] // *Atherosclerosis.* – 2008. – Vol. 201(2). – P. 345–352.
-

Сведения об авторах:

Сыволап В.В., д. мед. н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней с уходом за больными, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: vitaliysyvolap@rambler.ru.

Герасько М.П., к. мед. н., ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней с уходом за больными, Запорожский государственный медицинский университет.

Надійшла в редакцію 04.02.2014 р.