



## Новая эра в гиполипидемической терапии коморбидного пациента

По оценкам экспертов, в развитых странах в структуре смертности от болезней системы кровообращения ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает лидирующие позиции. Возможностям питавастатины в лечении коморбидных пациентов с дислипидемией и его способности снижать риск сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений был посвящен сателлитный симпозиум компании «Рекордати». Как отметил во вступительном слове председатель симпозиума, профессор, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., руководитель лаборатории кардиологической реабилитации Государственного медицинского исследовательского центра профилактической медицины Давид Меерович АРОНОВ, в России вопрос применения статинов стоит крайне остро. Несмотря на наметившуюся в последнее время тенденцию к снижению смертности от ИБС, распространенность заболевания остается высокой – 1070 на 100 тыс. населения. Новые терапевтические опции для коморбидных пациентов с дислипидемией и сопутствующими заболеваниями призваны помочь снизить остроту проблемы и благоприятно повлиять на показатели смертности в ближайшем будущем.



Профессор, д.м.н.  
И.В. Сергиенко

Главный научный сотрудник отдела проблем атеросклероза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, д.м.н., профессор Игорь Владимирович СЕРГИЕНКО рассказал о тактике ведения пациентов исходя из современных алгоритмов, представленных в последних европейских рекомендациях по диагностике и лечению дислипидемии, сахарного диабета (СД), хронического коронарного синдрома и др.

### Целевые уровни холестерина низкой плотности для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний

К факторам, модифицирующим сердечно-сосудистый риск, относятся:

- ✓ социальная депривация;
- ✓ ожирение, индекс массы тела и окружность талии;
- ✓ гиподинамия;
- ✓ психологический стресс;
- ✓ отягощенный анамнез в отношении сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ);
- ✓ мужчины – до 55 лет; женщины – до 60 лет;
- ✓ хроническое воспаление иммунного характера;
- ✓ вирус иммунодефицита человека;
- ✓ гипертрофия левого желудочка;
- ✓ хроническая болезнь почек (ХБП);
- ✓ синдром обструктивного апноэ сна;
- ✓ неалкогольный жировой гепатоз.

Скрининг факторов риска с оценкой липидного профиля следует проводить мужчинам старше 40 лет и женщинам старше 50 лет. Оценка риска по шкале SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) позволяет принять решение о проведении дальнейших исследований и тактике лечения.

У пациентов, у которых риск оценивается как высокий, следует тщательно проанализировать все факторы риска. Речь идет о лицах с ишемической болезнью сердца (ИБС), пожилых пациентах, больных СД и ХБП, пациентах с семейной гиперхолестеринемией (СГХС), наличием атеросклеротических бляшек в сонных артериях и др. Лица с очень высоким риском могут иметь подтвержденное ССЗ, обусловленное атеросклерозом (ASCVD – atherosclerotic cardiovascular disease): перенесенный инфаркт, острый коронарный синдром (ОКС), инсульт, транзиторную ишемическую атаку, поражение периферических артерий, наличие атеросклеротических бляшек (стеноз > 50%), реваскуляризацию коронарных и других артерий в анамнезе, СД плюс поражение органов-мишеней либо наличие трех и более факторов риска, раннее начало СД 1-го типа длительностью более 20 лет, выраженную ХБП со скоростью клу-



## Сателлитный симпозиум компании «Рекордати»

бочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, показатели SCORE > 10%, сочетание СГХС и ASCVD.

Для лиц с высоким риском характерны наличие выраженного фактора риска (уровень холестерина (ХС) > 8 ммоль/л или липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) > 4,9 ммоль/л), СД более десяти лет без поражения органов-мишеней, умеренная ХБП с СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, показатели SCORE > 5 и < 10%.

К категории умеренного риска относятся молодые пациенты с СД продолжительностью менее десяти лет, без факторов риска и показателями SCORE ≥ 1 и ≤ 5%. При низком риске показатели SCORE не превышает 1%.

Неинвазивные обследования для рестратификации риска предусматривают применение двух методов с одинаковым уровнем доказательности (IIA, B) – дуплексное сканирование сонных артерий и коронарно-кальциевый индекс, измеренный с помощью компьютерной томографии. По мнению профессора И.В. Сергиенко, из двух методов предпочтение в клинической практике отдают дуплексному сканированию сонных артерий по упрощенной методике. Какие показатели липидного профиля нужно измерять? Главным показателем оценки риска является уровень ХС ЛПНП. Кроме того, для оценки риска по SCORE определять уровень общего ХС, а для дополнительной оценки – уровень ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Безусловно, частью рутинного процесса оценки липидного профиля остается измерение содержания триглицеридов (ТГ). Для оценки риска, в частности при высоких показателях ТГ, рекомендуется определять уровень ХС не-ЛПВП и аполипопротеина В (апоВ-100).

В настоящее время целевые уровни ХС ЛПНП претерпели изменения. Согласно обновленным рекомендациям Европейского общества кардиологов (European So-

ciety of Cardiology, ESC) и Европейского общества по атеросклерозу (European Atherosclerosis Society, EAS) 2019 г., в целях вторичной профилактики для пациентов с очень высоким риском установлено 50-процентное снижение уровня ХС ЛПНП (< 1,4 ммоль/л). Такой же целевой уровень ХС ЛПНП (1,4 ммоль/л) предусмотрен для лиц с очень высоким риском СГХС или без нее.

У пациентов с высоким риском должен быть достигнут целевой уровень ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л, у пациентов с умеренным риском < 2,6 ммоль/л, у пациентов с низким риском < 3 ммоль/л. Пациентам с повторным сердечно-сосудистым событием в течение двух лет (категория экстремально-го риска) рекомендуется снизить целевой уровень ХС ЛПНП до 1,0 ммоль/л.

Пациентам назначают высокоинтенсивную терапию статинами в максимально переносимых дозах (IA). Если на фоне такой терапии целевой уровень ХС ЛПНП не достигается, добавляют эзетимиб, а при недостаточной эффективности комбинации статина и эзетимиба добавляют ингибиторы PCSK9 (пропротеин-субтилизин-кесин конвертазы девятого типа). Максимально возможное снижение уровня ХС ЛПНП с помощью интенсивной монотерапии статинами – 50%, с помощью двухкомпонентной – 65%, трехкомпонентной – 85%.

Статины считаются препаратами первой линии терапии пациентов с гипертриглицеридемией (ТГ > 2,3 ммоль/л) для снижения сердечно-сосудистого риска (IB). У больных высокого и очень высокого риска с ТГ 1,5–5,6 ммоль/л к терапии статинами добавляют полиненасыщенные жирные кислоты (IIA, B). Пациентам, достигшим целевого уровня ХС ЛПНП, с ТГ > 2,3 ммоль/л, в том числе больных высокого риска с данными показателями, помимо статинов назначают фенофибрат или безафибрат (IIB, B).

В России для диагностики СГХС обычно используются голландские диагностические критерии, учитывающие повышение уровня ХС ЛПНП в конкретном случае. В зависимости от этого пациент набирает баллы, на основании которых устанавливают диагноз:

- более 8 баллов – определенная СГХС;
- 6–8 баллов – предположительная СГХС;
- 3–5 баллов – возможная СГХС.

Первичная профилактика лиц с гетерозиготной СГХС очень высокого риска предусматривает 50-процентное снижение уровня ХС ЛПНП и достижение целевого уровня ХС ЛПНП < 1,4 ммоль/л (IIA, C). Если на терапии статинами в комбинации с эзетимибом целевой уровень ХС ЛПНП не достигается, в схему лечения вводят ингибитор PCSK9.

Статины при дислипидемии назначают в целях первичной профилактики женщинам с высоким риском. Однако липидснижающую терапию не рекомендуется применять при планировании и во время беременности, в период лактации.

Терапия статинами показана пожилым людям (старше 65 лет) с ASCVD, а также в качестве первичной профилактики пациентам в возрасте 75 лет и младше (IA). Гиполипидемическая терапия не рекомендована в целях первичной профилактики пациентам старше 75 лет. Вопрос о ее назначении рассматривается при высоком и очень высоком риске. Пожилым пациентам с хронической почечной недостаточностью статины назначают в низкой дозе. Предпочтение отдается безопасным препаратам (IC).

Статинотерапия рекомендована больным СД 1-го и 2-го типов высокого и очень высокого риска. У пациентов с очень высоким риском предусматривается 50-процентное снижение ХС ЛПНП и достижение целевого уровня < 1,4 ммоль/л, у пациентов с высоким риском – достижение

кардиология и ангиология



уровня ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л, в случае умеренного риска – менее 2,6 ммоль/л (IA). Интенсификацию статинотерапии проводят до начала комбинированной терапии. В случае недостижения целевых уровней ХС ЛПНП к статинам добавляют эзетимиб.

У больных ОКС в отсутствие показаний терапию статинами начинают в максимально возможной дозе, несмотря на уровень ХС ЛПНП (IA). Через 4–6 недель после развития ОКС оценивают липидный профиль, чтобы проверить, достигнут ли целевой уровень ХС ЛПНП < 1,4 ммоль/л. Если целевой уровень не достигнут, к статину добавляют эзетимиб. Если через 4–6 недель лечения целевого уровня достичь не удастся, в схему лечения вводят ингибитор PCSK9 (IB).

Рутинная терапия статинами или назначение нагрузочной дозы статинов показаны больным ОКС перед процедурой чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) (IIA, B).

Поскольку пациенты с ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе имеют высокий риск, в том числе повторного инсульта, им рекомендуется интенсивная гиполипидемическая терапия (IA).

Липидснижающая терапия не назначается при атеросклеротическом поражении аортального клапана (в случае медленного прогрессирования) в отсутствие ASCVD (III A).

В то же время целесообразно использовать статины или комбинацию статинов и эзетимиба при хронической болезни почек (IA). Кроме того, статины могут назначаться больным после трансплантации органов. Лечение следует

начинать с малых доз и проводить титрацию для предотвращения лекарственного взаимодействия (IIA, B).

У пациентов с заболеванием периферических артерий липидснижающая терапия, включая максимальные дозы статинов, эзетимиб, ингибиторы PCSK9, рекомендована для снижения сердечно-сосудистого риска (IA).

В арсенале врача имеется несколько статинов – аторвастатин, розувастатин, питавастатин, симвастатин. Какому из них отдать предпочтение? Для того чтобы ответить на этот вопрос, профессор И.В. Сергиенко кратко охарактеризовал каждый из них.

Аторвастатин может использоваться при заболеваниях почек. Он действует через цитохром P4503A4. Препарат назначается в дозе 40–80 мг/сут, то есть в качестве интенсивной статинотерапии. Дженерики препарата недостаточно изучены.

Розувастатин предпочтительно применять при заболеваниях печени. Он действует через цитохром P4502C9. Розувастатин в дозе 20–40 мг/сут – это тоже интенсивная терапия. Он считается самым интенсивным статином, но его дженерики также мало изучены.

Питавастатин отличается отсутствием ограничений при назначении пациентам с сопутствующими заболеваниями. Он условно действует через цитохром P4502C9. Препарат не имеет дженериков и считается самым безопасным в своем классе. По влиянию на триглицериды сопоставим с аторвастатином и розувастатином, а по влиянию на ЛПВП значительно превосходит их.

Симвастатин также предпочтительно применять при пораже-

нии почек. Он действует через цитохром P4502C9 и применяется в дозе 40 мг/сут. Профиль безопасности препарата, равно как и его дженериков, мало изучен.

Благодаря уникальной циклопропильной группе, входящей в состав молекулы питавастатина, он не взаимодействует с CYP3A4. Питавастатин, подвергаясь лактонифосфат-глюкуронозилтрансферазой, обеспечивает низкий риск лекарственных взаимодействий. В силу фармакологических особенностей питавастатин имеет преимущество перед статинами, метаболизирующимися системой цитохрома CYP3A4.

Результаты клинических исследований продемонстрировали высокую гиполипидемическую эффективность питавастатина в малых дозах у больных ССЗ, гиперхолестеринемией, СД, хронической почечной недостаточностью. Питавастатин благоприятно воздействует на функцию почек<sup>1</sup>. Согласно субанализу данных исследования LIVES, питавастатин повышает расчетную СКФ у пациентов с заболеванием почек<sup>2</sup>.

Гиполипидемический эффект питавастатина в малых дозах сопоставим с таковым аторвастатина и розувастатина в более высоких дозах. При этом питавастатин характеризуется лучшим профилем безопасности.

В исследовании REAL-CAD сравнивали эффективность терапии питавастатином 1 и 4 мг/сут у больных с ASCVD. Питавастатин 4 мг/сут способствовал снижению смертности от ССЗ, инфаркта миокарда, ишемического инсульта и нестабильной стенокардии на 19% по сравнению с дозой питавастатина 1 мг/сут<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Gumprecht J., Goshio 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. Vol. 13. № 11. P. 1047–1055.

<sup>2</sup> Kimura K., Shimano H., Yokote K. et al. Effects of pitavastatin (LIVALO tablet) on the estimated glomerular filtration rate (eGFR) in hypercholesterolemic patients with chronic kidney disease. Sub-analysis of the LIVALO Effectiveness and Safety (LIVES) Study // J. Atheroscler. Thromb. 2010. Vol. 17. № 6. P. 601–609.

<sup>3</sup> Miyayuchi K., Kimura T., Shimokawa H. et al. Rationale and design of Randomized Evaluation of Aggressive or Moderate Lipid Lowering Therapy with Pitavastatin in Coronary Artery Disease (REAL-CAD) Trial // Int. Heart J. 2018. Vol. 59. № 2. P. 315–320.

## Сателлитный симпозиум компании «Рекордати»

### Статины при разных клинических состояниях: эффекты, риски и реальные проблемы

Как отметила руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии с лабораторией профилактики атеросклероза и тромбоза Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины, д.м.н., профессор Марина Геннадьевна БУБНОВА, обновленные европейские рекомендации ESC/EAS 2019 г. впервые посвящены управлению дислипидемией в целях снижения сердечно-сосудистого риска. В них указано, что именно снижение уровня ХС ЛПНП обуславливает необходимость уменьшения сердечно-сосудистого риска, а для сохранения пожизненного низкого сердечно-сосудистого риска требуется длительная экспозиция низкого уровня ХС ЛПНП. Не случайно ведение пациентов основано на концепции «высокоинтенсивной гиполипидемической терапии», в том числе за счет перехода к комбинированному лечению. Главная тактическая цель – добиться целевого значения ХС ЛПНП у большинства пациентов.

Применение гиполипидемических препаратов, в частности статинов, позволяет снижать риск сердечно-сосудистых осложнений. В исследовании REAL-CAD питавастатин снижал уровень смертности от всех причин на 19%<sup>3</sup>. Это подтверждает целесообразность индивидуального подхода к выбору препарата для гиполипидемической терапии.

В настоящее время уже не вызывает сомнений необходимость

использования статинов в целях первичной профилактики сердечно-сосудистых событий. В исследовании WOSCOPS показано, что старт статинотерапии в 55 лет в отсутствие ССЗ связан с пятилетней отсрочкой развития нефатального инфаркта миокарда и смерти от ИБС в последующие 20 лет<sup>4</sup>.

В 2018 г. были опубликованы данные восьми клинических исследований эффективности статинов по завершении терапии. Прием статинов способствовал снижению смертности от коронарной болезни сердца на 13% и смертности от всех причин на 10%<sup>5</sup>.

Процент нежелательных эффектов (гепатотоксичность, новые случаи диабета, деменция и когнитивные нарушения) на фоне применения статинов незначителен, а польза от их приема в отношении предупреждения атеросклеротических заболеваний превышает потенциальный риск.

Неблагоприятное влияние статинов на когнитивные функции не доказано. Согласно метаанализу 31 рандомизированного контролируемого исследования с участием свыше 3 млн пациентов, статины снижают риск деменции на 15%, риск развития болезни Альцгеймера на 19%. Кроме того, на каждый год продолжения приема статина риск деменции уменьшается на 20%<sup>6</sup>.

Следует отметить, что статины способны повышать абсолютный риск развития диабета. Между тем риск развития диа-



Профессор, д.м.н.  
М.Г. Бубнова

бета зависит от наличия предиабета (инсулинорезистентности, нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ)), метаболического синдрома.

Результаты ряда исследований показали, что не всем статинам присущ диабогенный эффект. В данном аспекте особый интерес представляют результаты исследования J-PREDICT, в котором терапия питавастатином 1 и 2 мг/сут в течение 2,8 года снижала риск развития впервые выявленного диабета у пациентов с НТГ на 18% ( $p = 0,041$ )<sup>7</sup>. В исследовании REAL-CAD на фоне терапии разными дозами питавастатина (1 и 4 мг/сут) дозозависимое увеличение риска развития диабета не зафиксировано.

Предполагаемые механизмы антидиабетического эффекта питавастатина обусловлены его способностью повышать уровни апо-А1 до 8,5% и адипонектина на 27%.

В рекомендациях ESC/EASD 2019 г. по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям сказано, что до перехода к комбинированной терапии необходимо рассмотреть интен-

<sup>4</sup> Ford I., Murray H., McCowan C., Packard C.J. Long-term safety and efficacy of lowering low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy: 20-year follow-up of West of Scotland Coronary Prevention Study // *Circulation*. 2016. Vol. 133. № 11. P. 1073–1080.

<sup>5</sup> Nayak A., Hayen A., Zhu L. et al. Legacy effects of statins on cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis // *BMJ Open*. 2018. Vol. 8. № 9. P. e020584.

<sup>6</sup> Zheng C., Zhang F., Tu S. et al. Cavernous hemangioma of the thymus: a case report and review of the literature // *Medicine (Baltimore)*. 2018. Vol. 97. № 30. P. e11698.

<sup>7</sup> 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. Vol. 137. № 19. P. 1997–2009.



фикацию статиноterapiи. Кроме того, вопрос о назначении статинов следует рассматривать у пациентов с СД 1-го типа при высоком и очень высоком сердечно-сосудистом риске (IIA, A). По мнению профессора М.Г. Бубновой, важно, что в рекомендациях предусмотрена возможность назначения статинов при СД 1-го и 2-го типов у пациентов моложе 30 лет с поражением органов-мишеней и уровнем ХС ЛПНП > 2,5 ммоль/л (IIB, C).

В обновленных рекомендациях ESC/EAS 2019 г. по дислипидемии представлены правила назначения статинов больным хроническими заболеваниями почек как при гемодиализе, так и в его отсутствие. Согласно рекомендациям, статины или комбинацию статина и эзетимиба назначают при III–IV стадиях поражения почек в отсутствие гемодиализа (IA). У пациентов, уже получающих статины, эзетимиб или комбинацию «статинов + эзетимиб» во время гемодиализа, должно быть принято решение о продолжении приема препаратов, особенно при наличии атеросклеротического ССЗ (IIA, C).

Впервые в европейских рекомендациях 2019 г. четко прописано, что появился новый статин – питавастатин.

Прием статинов может вызывать повышение уровня печеночных ферментов (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ)) (0,5–2% пациентов, получающих любой статин). Повышение печеночных ферментов считается общепризнанным осложнением терапии статинами и рассматривается как класс-эффект. Частота повышения печеночных трансаминаз напрямую связана с дозой статина. В то же

время в исследовании REAL-CAD по оценке переносимости доз питавастатина не выявлено достоверной разницы в повышении АЛТ и/или АСТ более трех верхних границ нормы (ВГН) при использовании питавастатина 1 и 4 мг (2,7 и 2,9%)<sup>7</sup>.

Статины можно назначать при умеренном повышении уровня трансаминаз (до трех ВГН), хронических заболеваниях печени, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольном стеатогепатите, компенсированном циррозе. Прием статинов снижает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы и в два раза увеличивает выживаемость при ее наличии, а также ингибирует репликацию вирусного гепатита С и улучшает ответ на лечение<sup>8</sup>.

Основная причина так называемой непереносимости статинов может быть связана с развитием мышечных симптомов. В рекомендациях ESC/EAS 2019 г. сказано, что не следует начинать терапию при повышении уровня креатинфосфокиназы (КФК) более четырех ВГН. При КФК > 10 ВГН и КФК < 10 ВГН, но с наличием мышечных симптомов необходимо приостановить терапию и следить за уровнем КФК. Для купирования мышечных симптомов назначают статины с меньшим риском лекарственных взаимодействий, а также переходят на более низкие дозы статинов.

Препаратом с низким лекарственным взаимодействием и хорошей переносимостью считается питавастатин. В масштабном наблюдательном исследовании LIVES частота непереносимости питавастатина по сравнению с другими статинами была самой низкой. Через два года миалгия отмечалась

у 1,08% пациентов, миопатия – у 0,03% больных<sup>9</sup>.

Важным итогом исследования REAL-CAD по оценке эффективности и безопасности двух доз питавастатина стало практически полное отсутствие случаев развития рабдомиолиза у пациентов на интенсивной и малоинтенсивной терапии, редко регистрировались мышечные жалобы, что не выходило за рамки подобных жалоб при использовании любых других статинов в максимальной дозе<sup>8</sup>.

В европейских рекомендациях прописаны категории пациентов, которым противопоказана терапия статинами. Гиполипидемическую терапию не рекомендуется назначать женщинам, планиующим беременность, а также пациентам:

- ✓ с сердечной недостаточностью в отсутствие других показаний;
- ✓ аортальным стенозом в отсутствие других показаний;
- ✓ хроническими заболеваниями почек на гемодиализе без ASCVD;
- ✓ декомпенсированным циррозом печени;
- ✓ геморрагическим инсультом.

Актуальными проблемами ежедневной клинической практики остаются назначение врачами неадекватной терапии статинами (часто выбор субоптимальных доз) и низкая приверженность пациентов статиноterapiи. По данным исследования ЭФФОРТ с участием 958 участников, статины назначали 77% пациентов, из них только 27,3% принимали их в течение пяти лет. Среди факторов, повышающих вероятность прекращения приема статинов пациентами, одним из основных стало отсутствие рекомендации длительного приема<sup>10</sup>.

<sup>8</sup> Shepherd J., Vidt D.G., Miller E. et al. Safety of rosuvastatin: update on 16,876 rosuvastatin-treated patients in a multinational clinical trial program // *Cardiology*. 2007. Vol. 107. № 4. P. 433–443.

<sup>9</sup> Kurihara Y., Douzono T., Kawakita K. et al. A large-scale, long-term, prospective post-marketing surveillance of pitavastatin (LIVALO® Tablet) – LIVALO Effectiveness and Safety (LIVES) Study // *Jpn. Pharmacol. Ther.* 2008. Vol. 36. № 8. P. 709–731.

<sup>10</sup> Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Деев А.Д. Терапия статинами в реальной клинической практике у пожилых пациентов с гиперлипидемией и коронарной болезнью сердца. Российская программа ЭФФОРТ // *Атеросклероз и дислипидемия*. 2018. № 1 (30). С. 5–16.



## Сателлитный симпозиум компании «Рекордати»

Сегодня в международных рекомендациях четко прописано, что врач перед началом терапии статинами должен обсудить с пациентом ее клиническую пользу,

взвесить возможность снижения сердечно-сосудистого риска и развития побочных эффектов, сделав акцент на том, что побочные эффекты можно предо-

тратить (IA). «Такие факторы, как знание и контроль, благоприятствуют управлению рисками», – констатировала профессор М.Г. Бубнова.

### Питавастатин как прочный фундамент эффективной и безопасной терапии

Согласно последним европейским рекомендациям (2019 г.), аторвастатин, розувастатин и питавастатин относятся к потенциально самым сильным и эффективным статинам. По словам главного научного сотрудника отдела проблем атеросклероза Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, президента Национального общества по изучению атеросклероза, д.м.н., профессора Марата Владиславовича ЕЖОВА, питавастатин, представляющий собой оригинальный статин последнего поколения, за истекшие пять лет прочно занял свою нишу в клинической практике.

Питавастатин, выпускаемый под торговым названием Ливазо, – единственный брендированный питавастатин, представленный в России. Как уже отмечалось, уникальность препарата связана со строением молекулы, содержащей циклопропильную группу. Циклопропильная группа молекулы питавастатина исключает его метаболизм через систему цитохрома P450 CYP 3A4, что обеспечивает низкую частоту

взаимодействий с другими лекарственными средствами.

Питавастатин в неизменном виде быстро выводится из печени с желчью, но подвергается энтеропеченочной рециркуляции, что обуславливает длительность его действия. Через почки выводится не более 3% вещества<sup>11</sup>. Всасываемость питавастатина достигает 75%, биодоступность – 51%, период полувыведения – 13 часов, связывание с белками – более 99%<sup>12</sup>.

В ряде клинических исследований продемонстрирована эквивалентность питавастатина, аторвастатина и розувастатина в снижении уровня ХС ЛПНП. При этом сопоставимый клинический эффект наблюдается при назначении питавастатина в значительно более низких дозах. Эффективность питавастатина 4 мг в снижении ХС ЛПНП сопоставима с таковой аторвастатина 20–40 мг<sup>13, 14</sup>.

Питавастатин положительно воздействует на весь липидный спектр крови, снижая уровень ХС ЛПНП на 47%, ТГ – на 22%, ХС не-ЛПВП – на 41%, общего ХС – на 32%, повышая содержание ХС ЛПВП на 29%<sup>15</sup>.



Профессор, д.м.н.  
М.В. Ежов

Питавастатин имеет преимущество перед другими статинами в отношении частоты развития случаев СД. У пациентов с НТГ прием препарата Ливазо (питавастатин) сопряжен с низким риском развития диабета. Не случайно в инструкции к препарату Ливазо сказано, что у пациентов с гиперлипидемией и НТГ назначение препарата в дозе 1 или 2 мг/сут в дополнение к изменению образа жизни существенно реже провоцирует развитие СД по сравнению с другими препаратами (39,9 против 45,7% на протяжении 2,8 года). Исследователи оценивали влияние разных статинов на частоту развития новых случаев СД у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска<sup>16</sup>. В исследовании

<sup>11</sup> Ose L. Pitavastatin: a distinctive lipid-lowering drug // Clin. Lipid. 2010. Vol. 5. № 3. P. 309–323.

<sup>12</sup> Corsini A., Ceska R. Drug-drug interactions with statins: will pitavastatin overcome the statins' Achilles' heel? // Curr. Med. Res. Opin. 2011. Vol. 27. № 8. P. 1551–1562.

<sup>13</sup> Saku K., Zhang B., Noda K., PATROL Trial Investigators. Randomized head-to-head comparison of pitavastatin, atorvastatin, and rosuvastatin for safety and efficacy (quantity and quality of LDL): the PATROL trial // Circ. J. 2011. Vol. 75. № 6. P. 1493–1505.

<sup>14</sup> Gumprecht J., Gosho M., Budinski D., Hounslow N. Comparative long-term efficacy and tolerability of pitavastatin 4 mg and atorvastatin 20–40 mg in patients with type 2 diabetes mellitus and combined (mixed) dyslipidaemia // Diabetes Obes. Metab. 2011. Vol. 13. № 11. P. 1047–1055.

<sup>15</sup> Weng T.C., Yang Y.H., Lin S.J., Tai S.H. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins // J. Clin. Pharm. Ther. 2010. Vol. 35. № 2. P. 139–151.

<sup>16</sup> Choi J.Y., Choi C.U., Hwang S.Y. et al. Effect of pitavastatin compared with atorvastatin and rosuvastatin on new-onset diabetes mellitus in patients with acute myocardial infarction // Am. J. Cardiol. 2018. Vol. 122. № 6. P. 922–928.



участвовал 2001 пациент с ИБС. Больные были разделены на три группы – питавастатина (2–4 мг), аторвастатина (10–20 мг) и розувастатина (5–10 мг). Длительность исследования составила три года. Питавастатин в гораздо меньшей степени вызывал развитие СД по сравнению с аторвастатином и розувастатином – 3 против 8,4 и 10,4% соответственно ( $p = 0,001$ ).

Питавастатин характеризуется солидной доказательной базой, причем как в отношении твердых конечных точек, так и суррогатных маркеров. В частности, в многоцентровом сравнительном рандомизированном исследовании JAPAN-ACS волюметрическим внутрисосудистым ультразвуковым методом определяли эффективность питавастатина 4 мг и аторвастатина 20 мг у пациентов с ОКС. Анализ данных показал сопоставимую эффективность препаратов в снижении уровня ХС ЛПНП и объема атеросклеротических бляшек коронарной артерии<sup>17</sup>.

В другом исследовании влияние терапии питавастатином на характеристики бляшек оценивали по результатам внутрисосудистого ультразвукового исследования и оптико-когерентной томографии в режиме Grayscale и Backscatter. Питавастатин достоверно снижал процентный индекс объема бляшки, уменьшая ее размер, и способствовал стабилизации бляшки за счет уменьшения индекса объема липидного содержимого и увеличения индекса объема фиброзного компонента. Оптико-когерентный метод

томографии продемонстрировал достоверное увеличение толщины фиброзной покрышки на фоне терапии питавастатином<sup>18</sup>. Это нашло отражение в инструкции по применению препарата Ливазо. В ней сказано, что назначение питавастатина в дозе 4 мг на протяжении 8–12 месяцев пациентам, перенесшим ЧКВ по поводу ОКС, приводило к уменьшению объема коронарных бляшек на 17% и сопровождалось обратным развитием ремоделирования сосудистой стенки.

В исследовании LIVES с участием свыше 20 000 пациентов с дислипидемией оценивали безопасность и эффективность питавастатина с точки зрения снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. Питавастатин продемонстрировал способность не только уменьшать риск развития СД, но и интегрально снижать уровень гликированного гемоглобина через два года лечения, а также несколько улучшать почечную функцию у пациентов с заболеванием почек. Кроме того, на фоне применения препарата достоверно снижался риск возникновения сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний<sup>19, 20</sup>.

Сравнению высоких и низких доз питавастатина у пациентов со стабильным течением ИБС было посвящено рандомизированное исследование REAL-CAD<sup>7</sup>. В исследовании участвовали пациенты обоего пола в возрасте 20–80 лет с концентрацией ХС ЛПНП менее 3,1 ммоль/л, несмотря на прием питавастатина 1 мг/сут в введ-

ном периоде. Основной комбинированный показатель включал:

- ✓ смертность от осложнений ССЗ;
- ✓ нефатальный инфаркт миокарда;
- ✓ нефатальный ишемический инсульт;
- ✓ нестабильную стенокардию.

Следует отметить, что компания, производящая питавастатин, оказывала финансовую поддержку, но не участвовала в исследовании.

Прием питавастатина положительно влиял на уровни липидов крови, способствуя существенному снижению уровней ХС ЛПНП, ТГ, С-реактивного белка и повышению уровня ХС ЛПВП. При использовании максимальной дозы питавастатина отмечалось снижение первичной и вторичной конечных точек примерно на 20%.

Согласно оценке дополнительных показателей вторичных конечных точек, максимальная доза питавастатина 4 мг по сравнению с дозой 1 мг приводила к снижению смертности от любой причины на 19%, частоты инфаркта миокарда – на 43%, любой реваскуляризации миокарда – на 14%. Анализ показателей нежелательных явлений выявил статистически значимое различие между максимальной и минимальной дозами питавастатина лишь по частоте развития мышечных симптомов ( $p < 0,001$ ).

REAL-CAD – крупнейшее рандомизированное исследование, в котором сравнивали высокую и низкую дозы питавастатина. Терапия в высокой дозе позволила значительно снизить частоту сердечно-сосудистых осложнений, а также риск общей

<sup>17</sup> Teramoto T., Shimano H., Yokote K., Urashima M. New evidence on pitavastatin: efficacy and safety in clinical studies // Expert Opin. Pharmacother. 2010. Vol. 11. № 5. P. 817–828.

<sup>18</sup> Hattori K., Ozaki Y., Ismail T.F. et al. Impact of statin therapy on plaque characteristics as assessed by serial OCT, grayscale and integrated backscatter-IVUS // JACC Cardiovasc. Imaging. 2012. Vol. 5. № 2. P. 169–177.

<sup>19</sup> Teramoto T. Pitavastatin: clinical effects from the LIVES Study // Atheroscler. Suppl. 2011. Vol. 12. № 3. P. 285–288.

<sup>20</sup> 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) // Jpn. Pharmacol. Ther. 2011. Vol. 39. № 9. P. 789–803.

ДОСТИГАТЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ,  
ОБХОДЯ ПРЕПЯТСТВИЯ

ЛИВАЗО

ИМНП



## ЛИВАЗО обеспечивает<sup>1-9</sup>:

- ✓ достоверное снижение относительного риска инфаркта миокарда на 43% и смертности от всех причин на 19%\*
- ✓ низкий риск лекарственных взаимодействий

Рег. Уд.: ЛП-002855 от 09.02.2015

Реклама

1. «High-dose versus low-dose pitavastatin in japanese patients with stable coronary artery disease (REAL-CAD). A randomized superiority trial» Isao Taguchi, MD, PhD, Satoshi Iimuro, MD, PhD, Hiroshi Iwata, MD, PhD et al. Circulation. May 8, 2018;137:1997–2009. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032615; 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ливазо, ЛП-002855; 3. Budinski D et al. Clin Lipidol. 2009;4(3):291-302; 4. Stender S et al. Eur J Prev Cardiol. 2013;20(1):40-53; 5. Teramoto T et al. Jpn Pharmacol Ther. 2011;39(9):789-803; 6. Kishida K et al. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets. 2012;12(1):28-34; 7. Maruyama T et al. Circ J. 2011;75(8):1951-9; 8. Borghi C, Cicero AFG. Clin Lipidol. 2012;7(suppl.1):11-16; 9. Morgan RE et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2012;60(2):158-164

\* Высокоинтенсивная терапия Ливазо обеспечивает дополнительное снижение риска ИМ на 43% и общую смертность на 19%, по сравнению со стартовой терапией<sup>1</sup>

### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЛИВАЗО

**Торговое наименование:** Ливазо. **Международное непатентованное наименование:** питаваcтaтин. **Состав на одну таблетку:** действующее вещество: питаваcтaтин кальция, эквивалентно питаваcтaтину 1 мг, 2 мг или 4 мг. **Показания к применению:** первичная гиперхолестеринемия (включая гетерозиготную семейную гиперхолестеринемия (гиперлипидемия IIIa типа по классификации Фредриксона) или смешанная гиперхолестеринемия (гиперлипидемия IIb типа по классификации Фредриксона), гипертриглицеридемия (гиперлипидемия IV типа по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к питаваcтaтину, вспомогательным компонентам препарата и другим ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы (статинам); тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или класс С по классификации Чайлд-Пью, заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН)); непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; миопатия; одновременный прием циклоспорина; беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции у женщин детородного возраста; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **С осторожностью:** при наличии риска развития миопатии/рабдомиолиза - почечная недостаточность, гипотиреоз, личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов, наличие в анамнезе заболеваний печени или злоупотребления алкоголем, возраст старше 70 лет. **Побочное действие:** бессонница; головная боль; миалгия; артралгия; запор; диарея; диспепсия; тошнота. **Условия отпуска:** отпускают по рецепту. **Владелец регистрационного удостоверения:** Рекордати Ирландия Лтд, Рахинс Ист, Рингаскидди, Ко. Корк, Ирландия. **Производитель:** Пьер Фабр Медикамент Продакшн, Площадка Проджифарм, Рю дю Лисе, 45500, Гиен, Франция. **Зарегистрировано** в МЗ РФ, РУ ЛП-002855 от 09.02.2015. **Более подробные сведения** о препарате, особенностях применения, побочных действиях и др. - см. инструкцию по применению, ЛП-002855.

### Информация для специалистов здравоохранения

#### Организация, принимающая претензии:

ООО «Русфик», 123610, Россия, г. Москва, Краснопресненская наб., д. 12, под. 7, эт. 6, пом. IАЖ  
Телефон: +7 (495) 225-80-01; факс: +7 (495) 258-20-07, e-mail: info@rusfic.com



смертности, частоту инфаркта миокарда и реваскуляризации. Частота серьезных нежелательных явлений в обеих терапевтических группах была сопоставимой.

Профессор М.В. Ежов привел два примера из клинической практики.

*Клинический случай 1.* Пациентка 62 лет обратилась за помощью к специалисту по поводу непереносимости аторвастатина и розувастатина (слабость, мышечная боль). Эти препараты пациентке назначали поочередно с 2013 г. из-за высокого уровня ХС (общий ХС – 12 ммоль/л, ХС ЛПНП – 10 ммоль/л) на фоне нормального уровня липопротеинов (10 мг/дл), что предполагало наличие гетерозиготной СГХС.

У пациентки был диагностирован стеноз правой общей сонной артерии (ОСА) (60%).

После длительной беседы врача с пациенткой, страдавшей статинофобией, ей назначили терапию питавастатином в минимальной дозе 1 мг. Терапия питавастатином 1 мг позволила снизить уровни ХС ЛПНП на 30% – с 10 до 7 ммоль/л, общего ХС – с 12 до 8,5 ммоль/л.

Последующая терапия питавастатином в максимальной дозе 4 мг способствовала 50-процентному снижению исходных показателей, позволив уменьшить уровни ХС ЛПНП до 5 ммоль/л, общего ХС – до 7,4 ммоль/л. Добавление эзетимиба 10 мг к терапии питавастатином 4 мг сделало возможным достижение уровня ХС ЛПНП 3,6 ммоль/л, общего ХС – 5,8 ммоль/л. Не исключено, что в перспективе пациентка станет получать тройную комбинированную гиполипидемическую терапию.

*Клинический случай 2.* Мужчина, 66 лет, ожирение 2-й степени и артериальная гипер-

тензия (180/100 мм рт. ст.). Уровень общего ХС – 6,5 ммоль/л, ТГ – 1,7 ммоль/л, ХС ЛПВП – 1,3 ммоль/л, ХС ЛПНП – 4,5 ммоль/л. Уровни трансминаза повышены. Пациента периодически беспокоят болевые ощущения в грудной клетке. Поскольку тест с физической нагрузкой был сомнителен, ему провели коронарную ангиографию: стенозы обеих ОСА (30%).

Пациент нерегулярно принимал аторвастатин и розувастатин. Однако из-за выраженного метаболического синдрома он имел высокий риск развития СД 2-го типа. Пациенту назначили более безопасный и эффективный препарат – питавастатин 4 мг. Терапия питавастатином в максимальной дозе способствовала значимому улучшению липидных показателей и снизила уровень общего ХС до 4,5 ммоль/л, ТГ – до 1,3 ммоль/л, ХС ЛПНП – до 2,3 ммоль/л, незначительно повысив уровень ХС ЛПВП до 1,4 ммоль/л. Важно, что на фоне терапии питавастатином 4 мг

отсутствовали побочные эффекты и отклонения в анализе крови.

Резюмируя сказанное, профессор М.В. Ежов сформулировал несколько важных выводов.

Во-первых, питавастатин эффективен в снижении уровня ХС ЛПНП во всех дозах.

Во-вторых, препарат способствует стабилизации атеросклеротических бляшек при ОКС в той же степени, что и аторвастатин. В-третьих, при длительном применении питавастатина снижается частота сердечно-сосудистых осложнений с минимальным количеством нежелательных явлений.

В-четвертых, в отличие от других статинов на фоне применения питавастатина снижается частота развития СД.

Наконец, в-пятых, оптимальный профиль эффективности и безопасности позволяет рекомендовать питавастатин пациентам высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска.

### Заключение

Среди других представителей группы статинов питавастатин отличает ряд преимуществ, обусловленных особенностями фармакологического действия, в частности минимальным метаболизмом в организме, обуславливающим повышенную биодоступность и более продолжительное действие, а также пониженный риск лекарственных взаимодействий. Проведенные клинические исследования подтвердили выраженный эффект питавастатина в снижении уровня ХС ЛПНП и повышении уровня ХС ЛПВП. Положительные липидные эффекты питавастатина не снижаются при наличии состояний,

ассоциированных с ожирением, делая его препаратом выбора у лиц с метаболическим синдромом и СД.

В настоящее время в арсенале российских врачей имеется единственный<sup>21, 22</sup> питавастатин под торговым наименованием Ливазо (Рекордати, Ирландия Лтд). Ливазо – оригинальный питавастатин по доступной цене. Достоверное снижение риска возникновения сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний на фоне терапии питавастатином (Ливазо) позволяет рекомендовать препарат пациентам высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. ☺

<sup>21</sup> <https://grls.rosminzdrav.ru>. Дата обращения 17.02.2020. РУ ЛП-002855.

<sup>22</sup> IQWiA Data MAT 12 2019 Retail Market RF, RUR.