



Заключение междисциплинарного Совета экспертов: место оригинального питавастатина в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

Российское кардиологическое общество (РКО), Национальное общество по изучению атеросклероза (НОА), Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР), Российская ассоциация эндокринологов (РАЭ)

Эксперты: Бубнова М. Г., Галявич А. С., Ежов М. В., Аронов Д. М., Виноградова Н. Н., Галстян Г. Р., Гуревич В. С., Карпов Ю. А., Козиолова Н. А., Космачева Е. Д., Матюшин Г. В., Сергиенко И. В., Филиппов А. Е., Халимов Ю. Ш.

Ключевые слова: атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, профилактика, гиполипидемическая терапия, статины, питавастатин.

Отношения и деятельность: нет.

Бубнова М. Г.* — д. м. н., профессор, руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0003-2250-5942, Галявич А. С. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой кардиологии, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Ежов М. В. — д. м. н., профессор, руководитель лаборатории нарушений липидного обмена, г. н. с. отдела проблем атеросклероза НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-1518-6552, Аронов Д. М. — д. м. н., г. н. с. отдела реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0003-0484-9805, Виноградова Н. Н. — к. м. н. врач-кардиолог, ORCID: нет, Галстян Г. Р. — д. м. н., профессор, зам. директора института диабета, зав. отделением диабетической стопы, зав. экспертным отделом, ГНЦ ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России, ORCID: 0000-0001-6581-4521, Гуревич В. С. — д. м. н., профессор, руководитель отдела атеросклероза, Медицинский институт, ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии, ФГБОУ ВО Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова, руководитель Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена, ФГБУ Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л. Г. Соколова ФМБА, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-6815-444X, Карпов Ю. А. — д. м. н., профессор, руководитель отдела ангиологии, ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0003-1480-0458, Козиолова Н. А. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2, ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь, ORCID: 0000-0001-7003-5186, Космачева Е. Д. — д. м. н., профессор, зам. главного врача по медицинской части, ГБУЗ НИИ-ККБ1 МЗ Краснодарского края, зав. кафедрой терапии № 1 ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар, ORCID: 0000-0001-8600-0199, Матюшин Г. В. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой кардиологии, функциональной и клинико-лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, ORCID: 0000-0002-0150-6092, Сергиенко И. В. — д. м. н., профессор кафедры кардиологии, руководитель лаборатории фенотипов атеросклероза ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова

Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0003-1534-3965, Филиппов А. Е. — д. м. н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии, Медицинский институт, ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-4413-5068, Халимов Ю. Ш. — д. м. н., профессор, проректор по лечебной работе, зав. кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-7755-7275.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
mbubnova@gnicpm.ru

АГ — артериальная гипертония, АЛТ — аланинаминотрансфераза, апо — аполипопротеин, АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ВГН — верхняя граница нормы, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование, ГЛП — гиперлипидемия, ГХС — гиперхолестеринемия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КФК — креатинфосфокиназа, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛП(а) — липопротеин(а), мРНК — микроРНК, НЯ — нежелательные явления, ОКС — острый коронарный синдром, ПКТ — первичная конечная точка, РКИ — рандомизированные клинические исследования, РФ — Российской Федерации, САМС — статин-ассоциированные мышечные симптомы, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС — холестерин, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, RR — относительный риск.

Рукопись получена 02.10.2024

Принята к публикации 18.10.2024



Для цитирования: Бубнова М. Г., Галявич А. С., Ежов М. В., Аронов Д. М., Виноградова Н. Н., Галстян Г. Р., Гуревич В. С., Карпов Ю. А., Козиолова Н. А., Космачева Е. Д., Матюшин Г. В., Сергиенко И. В., Филиппов А. Е., Халимов Ю. Ш. Заключение междисциплинарного Совета экспертов: место оригинального питавастатина в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11):6148. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6148. EDN PSJJP

Interdisciplinary Expert Consensus: the place of original pitavastatin in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases

Russian Society of Cardiology, National Atherosclerosis Society, Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention, Russian Association of Endocrinologists

Experts: Bubnova M. G., Galyavich A. S., Ezhov M. V., Aronov D. M., Vinogradova N. N., Galstyan G. R., Gurevich V. S., Karpov Yu. A., Koziolova N. A., Kosmacheva E. D., Matyushin G. V., Sergienko I. V., Filippov A. E., Khalimov Yu. Sh.

Keywords: atherosclerosis, cardiovascular diseases, prevention, lipid-lowering therapy, statins, pitavastatin.

*Corresponding author:
mbubnova@gnicpm.ru

Relationships and Activities: none.

Received: 02.10.2024 **Accepted:** 18.10.2024

Bubnova M. G.* ORCID: 0000-0003-2250-5942, Galyavich A. S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Ezhov M. V. ORCID: 0000-0002-1518-6552, Aronov D. M. ORCID: 0000-0003-0484-9805, Vinogradova N. N. ORCID: none, Galstyan G. R. ORCID: 0000-0001-6581-4521, Gurevich V. S. ORCID: 0000-0002-6815-444X, Karpov Yu. A. ORCID: 0000-0003-1480-0458, Koziolova N. A. ORCID: 0000-0001-7003-5186, Kosmacheva E. D. ORCID: 0000-0001-8600-0199, Matyushin G. V. ORCID: 0000-0002-0150-6092, Sergienko I. V. ORCID: 0000-0003-1534-3965, Filippov A. E. ORCID: 0000-0002-4413-5068, Khalimov Yu. Sh. ORCID: 0000-0002-7755-7275.

For citation: Bubnova M. G., Galyavich A. S., Ezhov M. V., Aronov D. M., Vinogradova N. N., Galstyan G. R., Gurevich V. S., Karpov Yu. A., Koziolova N. A., Kosmacheva E. D., Matyushin G. V., Sergienko I. V., Filippov A. E., Khalimov Yu. Sh. Interdisciplinary Expert Consensus: the place of original pitavastatin in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):6148. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6148. EDN PSIJPF

Распространенность гиперхолестеринемии (ГХС) и повышенного уровня холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) $\geq 3,0$ ммоль/л в Российской Федерации (РФ) по данным исследования ЭССЕ-РФ 2020–2022 гг (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в регионах РФ) остается чрезвычайно высокой, составляя 59,7% и 69,1%, соответственно [1]. Частая встречаемость ГХС обнаруживается у лиц трудоспособного возраста, достигая 48,1% в возрасте 35–44 лет и 67,5% — в возрасте 55–64 лет. Вместе с тем к настоящему времени накоплено достаточно доказательств, подтверждающих, что снижение уровня ХС ЛНП предотвращает появление атеросклеротических ССЗ (АССЗ), уменьшает риск сердечно-сосудистой и общей смертности [2]. Повышение осведомленности врачей и пациентов о значении ГХС в развитии АССЗ в последние десятилетия способствует своевременному назначению липидснижающей терапии. Однако в общей популяции число получающих липидснижающую терапию остается крайне низким — лишь 7,6%, хотя с возрастом их доля возрастает (от 0,8% в группе 35–44 лет до 15,8% в группе 65–74 лет) [1].

Высокая распространенность ГХС среди пациентов с кардиометаболическими заболеваниями вызывает серьезное беспокойство. ГХС отмечается у 71% пациентов с артериальной гипертензией (АГ), 59,5% пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), 56,1% и 48,6% пациентов, перенесших инсульт или инфаркт миокарда (ИМ), соответственно, 59,4% пациентов с сахарным диабетом (СД) и 73,3% пациентов с ожирением [1]. Применение шкалы SCORE2 (Systematic COronary Risk Evaluation) для оценки 10-летнего сердечно-сосудистого риска (ССР) по

сравнению с использованием шкалы SCORE увеличивает в 14 раз (т.е. с 7% до 93%) количество пациентов в возрасте 40–64 лет с показаниями к гиполипидемической терапии для первичной профилактики ССЗ в РФ (по данным исследования ЭССЕ-РФ) [3].

Серьезными проблемами в реальной клинической практике остаются высокий процент лиц, не достигающих целевого уровня ХС ЛНП, и низкая приверженность (особенно долгосрочная) пациентов назначаемой гиполипидемической терапии. По данным опроса 788 практикующих врачей, 124 руководителей медицинских организаций и 48 главных внештатных специалистов из 84 субъектов РФ главный барьер для регулярного приема гиполипидемической терапии и достижения целевого уровня ХС ЛНП — это отсутствие у пациентов осознанной необходимости лечить атерогенную гиперлипидемию (ГЛП) (так считает 58,1% врачей, 80,0% руководителей и 87,5% главных специалистов) [4].

Статины — широко назначаемый класс гиполипидемических препаратов; они рассматриваются как "золотой стандарт" (1-я линия терапии) в лечении ГХС и комбинированной ГЛП, в первичной и вторичной профилактике ССЗ (класс рекомендаций I, уровень достоверности доказательств A) [5–7]. В первичной профилактике статины снижают относительный риск (RR) развития: острого коронарного синдрома (ОКС) на 38–44%, сердечно-сосудистой смертности на 20%, смерти от всех причин на 11%, нефатального инсульта на 17–22%, нестабильной стенокардии на 24–25%, всех сердечно-сосудистых событий на 26–33% (метаанализы 2018 и 2020 гг, n=94283) [8, 9]. Эффекты применения статинов во вторичной профилактике АССЗ еще более значимы: RR смерти от

всех причин снижался на 22%, сердечно-сосудистой смертности — на 31%, ОКС — на 38%, потребности в реваскуляризации миокарда — на 44% и cerebro-vascularных событий — на 25% [10]. В то время как прекращение лечения статинами увеличивает риск АССЗ в 5 раз и смерти от всех причин в 2,5 раза, а при нерегулярной терапии — в 1,7 и 1,5 раз, соответственно [11, 12].

Сегодня решения требуют такие стратегические вопросы лечения ГЛП:

- **Как остановить распространение атерогенной ГХС и комбинированной ГЛП?**

- **Как сделать нарушения липидного обмена более редкими среди лиц молодого возраста?**

Длительное повышение ХС ЛНП ($\geq 2,6$ ммоль/л) в плазме крови у молодых людей (18-39 лет) в будущем увеличивает риск ИБС на 64% относительно лиц с уровнем ХС ЛНП $< 2,6$ ммоль/л ($n=36030$, наблюдение в среднем 17 лет) [13]. Очевидно, что ранний старт гиполипидемической терапии при высоком пожизненном риске развития АССЗ может оказаться полезным.

Таким образом, в долгосрочной перспективе для улучшения кардиоваскулярного прогноза и продления здоровых лет жизни при назначении гиполипидемической терапии следует придерживаться следующих ключевых положений:

- снижать ХС ЛНП до рекомендуемого целевого уровня в соответствии с величиной ССР пациента;

- инициировать ХС-снижающую терапию как можно раньше для раннего предупреждения развития АССЗ (при этом ранний старт терапии — на стадии первичной профилактики может не требовать интенсивного снижения уровня ХС ЛНП);

- при показаниях гиполипидемическую монотерапию следует интенсифицировать, переходя на комбинацию препаратов;

- продолжать гиполипидемическую терапию неопределенно долго для поддержания низкого ССР в течение жизни.

На каждый 1 ммоль/л снижения концентрации ХС ЛНП можно ожидать уменьшения RR основных сердечно-сосудистых осложнений после года гиполипидемической терапии на 12%, после 3 лет — на 20% и после 7 лет на 29% [14].

В целом статины хорошо переносятся, но мнимая непереносимость статинов в клинической практике нередко является серьезным барьером. По данным Российской программы ЭФФОРТ ($n=958$), побочные эффекты, о которых пациенты узнали только из инструкции к препарату, были основной причиной отказа от приема статинов (46% пациентов), тогда как реальные побочные эффекты явились причиной прекращения терапии только у 11,7% [15]. Частота побочных эффектов варьирует на разных статинах и зависит от дозы статина.

Сегодня в контексте применения гиполипидемических препаратов и выбора их доз в первичной и вторичной профилактике крайне важно сохранить баланс соотношения "польза-риск". Актуализируя важность назначения статинов при лечении пациентов с нарушениями липидного обмена и обосновывая целесообразность применения в первичной и вторичной профилактике оригинального питавастатина — статина четвертого поколения (зарегистрирован в РФ в 2015г как препарат Ливазо — Recordati Ireland Ltd, Ирландия), важно подчеркнуть его фармакологические достоинства и уникальный метаболизм, особенности гиполипидемического действия, убедительную доказательную базу клинической эффективности и безопасности.

Питавастатин: фармакологические особенности

Фармакокинетические и фармакодинамические свойства оригинального питавастатина обусловлены наличием в структуре его молекулы дополнительной циклопропильной группы, что отличает его от других статинов.

Фармакологические достоинства питавастатина [16-18]:

- статин синтетический и умеренно липофильный, что повышает его гепатоселективность и снижает тропность к мышечной ткани;

- при приеме внутрь более активное (до 80%) всасывание и быстрое достижение (в течение 1 ч после приема) максимальной концентрации в плазме крови;

- самая высокая биодоступность среди современных статинов ($>60\%$ от принятой дозы);

- высокое сродство к 3-гидрокси-3-метил-глутарил коэнзим-А (ГМГ-КоА) редуктазе;

- максимально высокий процент всасывания и биодоступности среди препаратов данного класса позволяет использовать минимальные, но эффективные дозы (1-4 мг), которые в десятки раз меньше, чем терапевтические дозы других статинов; экскреция из печени с желчью преимущественно в кишечник в неизменном виде;

- длительное (24-ч) действие за счет 10-13-ч периода полувыведения и энтеропеченочной рециркуляции (повторное всасывание в тонком кишечнике);

- уникальный путь метаболизма, минимизирующий вероятность лекарственных взаимодействий.

Фармакокинетика питавастатина у пациентов различных групп. В исследованиях показана сравнимая динамика фармакокинетических параметров оригинального питавастатина при разной расовой принадлежности (в т.ч. европеоидной и азиатской), у мужчин и женщин, молодых и пожилых (старше 65 лет), пациентов с сохраненной и сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ); поэтому коррекции дозы питавастатина у пациентов различных групп не требуется [19, 20]. И только при тяжелой почечной

недостаточности максимальную дозу питавастатина рекомендовано ограничить до 2 мг/сут.

Особенности метаболизма питавастатина [16-18]:

- цитохром P450 (изофермент CYP3A4), традиционный для большинства статинов, не участвует в метаболизме питавастатина;
- питавастатин не является субстратом для P-гликопротеина;
- минимальная часть питавастатина метаболизируется при участии изофермента CYP2C9 (но скорость метаболизма низкая) и еще в меньшей степени — изофермента CYP2C8, большая часть связывается с глюкуроновой кислотой с образованием конъюгата питавастатина глюкуронида; из последнего при участии фермента уридин-5-дифосфат-глюкуронозилтрансферазы (UGT1A3 и UGT2B7) отщепляется глюкуроновая кислота (процесс лактонирования) с образованием основного неактивного метаболита — лактона питавастатина;
- транспорт питавастатина в гепатоциты осуществляется транспортными белками (OATP1B1 и OATP1B3), в меньшей степени влияющими на его концентрацию, чем на концентрацию других статинов.

Благодаря своим метаболическим особенностям, питавастатин в отличие от других статинов не взаимодействует с антикоагулянтами (ривароксабаном, аписабаном, варфарином), антагонистами кальция, дигоксином, ингибиторами P2Y₁₂ (клопидогрелом, тикагрелолом, прасугрелом), антиретровирусными препаратами, азоловыми антимикотиками, итраконазолом и др. препаратами, применяемыми как в кардиологии, так и других областях медицины, а также не имеет пищевых взаимодействий [19, 21, 22].

Таким образом, отличительный путь метаболизма оригинального питавастатина, благодаря которому нежелательные пищевые и лекарственные взаимодействия этого статина отсутствуют или не являются клинически значимыми, определяет существенные преимущества питавастатина для комбинации с другими часто назначаемыми лекарственными препаратами.

Эффективность питавастатина в коррекции атерогенной ГЛП

Механизм ХС-снижающего действия питавастатина связан как с ингибированием ГМГ-КоА-редуктазы, так и с доказанной активной стимуляцией экспрессии мРНК рецепторов к ЛНП, в результате чего не только снижается эндогенный синтез атерогенных ЛНП, но и увеличивается их клиренс (выведение из кровотока) [16, 23, 24]. Это обеспечивает эффективное снижение ХС ЛНП при назначении значительно меньших доз питавастатина (1-4 мг) в сравнении с другими статинами.

Результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ), выполненных с оригинальным

питавастатином в странах по всему миру у пациентов с первичной ГХС или комбинированной ГЛП, в т.ч. у лиц пожилого возраста (65 лет), высокого ССР или с СД, убедительно показывают, что питавастатин в дозах, эквивалентных дозам других статинов (аторвастатина и розувастатина), равноценно снижает уровень ХС ЛНП [25-32].

У пациентов с первичной ГХС при приеме питавастатина в дозе 2 мг уровень ХС ЛНП снижается от 37% до 42%, а в дозе 4 мг — от 46% до 48% [23, 25, 30]. Питавастатин в дозе 2-4 мг уменьшает содержание триглицеридов (ТГ) в крови от 14% до 21%, а при гипертриглицеридемии (ТГ >1,7 ммоль/л) — до 30% [20, 23, 25, 26, 28, 33, 34].

Питавастатин повышает содержание ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) в дозе 2-4 мг от 4% до 14% и аполипопротеина (апо) А1 от 5% до 8% [16, 30, 35, 36]. У пациентов с исходно низким ХС ЛВП (<1,0 ммоль/л) эффект питавастатина относительно повышения этого параметра усиливается при длительном приеме: в исследовании LIVES Study (Livazo Effectiveness and Safety Study) через 12 нед. — на 14% и через 104 нед. — на 24,9% [37], в исследовании COMPACT-CAD через 6 мес. — на 9,4% и через 30 мес. — на 20,1% [38], а структурного белка ЛВП — апоА1 на 7,9% и 20,8%, соответственно (на терапии аторвастатином через 30 мес. ХС ЛВП повышался только на 6,3%, а апоА1 — на 11,4%). *In vitro* показано, что питавастатин дозозависимо стимулирует экспрессию мРНК и секрецию апоА1 (в большей степени чем аторвастатин и симвастатин) [35, 39], предохраняет апоА1 от катаболизма через стимуляцию экспрессии мРНК АТФ-связывающего кассетного транспортера А1 (ABCA1), вовлекаемого в регуляцию апоА1-опосредованного эффлюкса ХС, повышает эффлюкс ХС из периферических клеток и усиливает антиоксидантные свойства ЛВП [40, 41].

В ряде исследований и метаанализов показан значимый регресс атеромы на фоне лечения статинами при снижении ХС ЛНП (<2 ммоль/л) с одновременным повышением уровня ХС ЛВП (более чем на 7,5%) и опосредованного ЛВП эффлюкса ХС из клеток периферии [42-44]. Есть данные о благоприятном влиянии повышения уровня ХС ЛВП на сердечно-сосудистые исходы: в 5-летнем исследовании LIVES study Extension (n=6582) на каждые 0,26 ммоль/л увеличения ХС ЛВП на терапии питавастатином RR сердечно-сосудистых событий снижался на 13% (p=0,01), а на каждые 0,26 ммоль/л снижения ХС ЛНП — на 6% (p=0,02) [45]. Это подтверждают и результаты исследования Extended JAPAN-ACS (Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome): у пациентов с ХС ЛВП ≥46 мг/дл (≥1,2 ммоль/л) на терапии питавастатином сердечно-сосудистые события развивались реже (RR 0,26, p=0,017 vs у пациентов с ХС ЛВП <46 мг/дл) [46].

ДОСТИГАТЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ,
ОБХОДЯ ПРЕПЯТСТВИЯ



www.livazo.ru



РУ: ЛП-002855 от 09.02.2015

Ливазо - оригинальный питаваcтaтин¹, который способствует:

- снижению уровня ХС ЛНП на 40-50%^{2*}, оказывая положительное влияние на весь липидный профиль, включая уровень ТГ и ХС ЛВП^{3*}**
- снижению относительного риска инфаркта миокарда на 43% и смерти от всех причин на 19%⁴**
- минимальному риску лекарственных взаимодействий⁵**
- низкому риску возникновения НЯ** и СД 2 типа^{3,5-9}**

*Метаанализ 75 исследований: влияние эквивалентных доз статинов на уровень ЛНП; **НЯ - нежелательные явления; # 4 мг Ливазо vs 1 мг Ливазо

1. Данные регистрационного досье препарата Ливазо; 2. Masana L. Atherosclerosis Supplements. 2010;11(3):15-22; 3. Tokgözoğlu L, Zamorano JL. Drugs Context. 2020;9:2020-4-4. 4. Taguchi I, et al. Circulation. 2018;137:1997-2009; 5. Catapano AL et al. Clin. Lipidol. 2012;7(3 Suppl. 1): 3-9; 6. Choi JY, et al. Am J Cardiol. 2018;122(6):922-928. 7. Borghi C, Cicero AFG. Clin Lipidol. 2012;7(suppl. 1):11-16; 8. Kawai Y, et al. Drug Des Devel Ther. 2011;5:283-5297. 9. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ливазо. РУ: ЛП-002855 от 09.02.2015; 10. IQVIA data: Sept'24 Retail Channel. Средняя розничная стоимость лекарственного препарата Ливазо. Стоимость дня терапии при использовании большой упаковки меньше, чем при использовании стандартной упаковки (упаковка рассчитана на 1 месяц приема).

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ливазо

Состав на одну таблетку:	1 мг	2 мг	4 мг
Действующее вещество:			
Питаваcтaтин кальция (эквивалентно питаваcтaтину)	1,045 мг (1,000 мг)	2,090 мг (2,000 мг)	4,180 мг (4,000 мг)
Вспомогательные вещества:			
Лактозы моногидрат	63,085 мг	126,170 мг	252,340 мг
Гипролоза низкозамещенная	12,540 мг	25,080 мг	50,160 мг
Гипрометеллоза	1,330 мг	2,660 мг	5,320 мг
Магния аломометасиликат	1,600 мг	3,200 мг	6,400 мг
Магния стеарат	0,400 мг	0,800 мг	1,600 мг
Пленочная оболочка:			
Готовый к применению препарат для пленочного покрытия на таблетку	3,000 мг	5,000 мг	9,000 мг
*Состав готового к применению препарата для пленочного покрытия на таблетку:			
Гипрометеллоза	1,9800 мг	3,3065 мг	5,9520 мг
Титана диоксид	0,8000 мг	1,3380 мг	2,4090 мг
Триэтилцитрат	0,2000 мг	0,3305 мг	0,5940 мг
Кремния диоксид коллоидный	0,0200 мг	0,0250 мг	0,0450 мг

Показания к применению: препарат Ливазо показан для снижения повышенного общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у взрослых, подростков и детей в возрасте от 6 лет с первичной гиперхолестеринемией, включая гетерозиготную семейную гиперхолестеринемию (гиперлипидемия IIa типа по классификации Фредриксона), или смешанной гиперхолестеринемией (гиперлипидемия IIb 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 веществам 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 (3-х кратное превышение верхней границы нормы (ВГН)); редко встречающаяся наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; миопатия; одновременный прием циклоспорина; беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции у женщин детородного возраста; возраст до 6 лет (эффективность и безопасность не изучалась). **Применение при беременности:** применение препарата Ливазо при беременности противопоказано. Женщинам детородного возраста при лечении препаратом Ливазо следует использовать надежные методы контрацепции. Так как холестерин и другие продукты биосинтеза холестерина необходимы для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от лечения препаратом во время беременности. Исследования на животных показали, что питаваcтaтин обладает репродуктивной токсичностью, но без тератогенного потенциала. Если пациентка планирует беременность, следует прекратить лечение как минимум за один месяц до зачатия. При наступлении беременности во время применения препарата Ливазо лечение следует немедленно прекратить. **Применение в период грудного вскармливания:** применение препарата Ливазо в период грудного вскармливания противопоказано. Данные о выделении питаваcтaтина с грудным молоком отсутствуют. При необходимости применения препарата Ливазо в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить.

Условия отпуска: отпускают по рецепту.

Производитель: Пьер Фабр Медикамент Продакшн, площадка «ПрогиФарм», рю дю Лисе, Жьен, 45500, Франция.

Зарегистрировано: МЗ РФ, РУ ЛП-002855 от 09.02.2015.

Более подробные сведения о препарате, показаниях к применению, противопоказаниях, побочных действиях и др. содержатся в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Ливазо, РУ: ЛП-002855 от 09.02.2015.

Перед назначением ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Ливазо, РУ ЛП-002855 от 09.02.2015.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН 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

RX-LVZ-64-05.11.2024

При приеме питавастатина снижается содержание в плазме крови других атерогенных липидных параметров: на дозе 4 мг — ХС не-ЛВП до 40%, апоВ — до 37%, отношение апоВ/апоА1 — до 38% и окисленных частиц ЛНП на 36% [26, 47].

Сегодня получены убедительные доказательства о связи повышенного (≥ 50 мг/дл) уровня липопротеина(а) (Лп(а)) с риском развития АССЗ, стеноза аортального клапана, сердечно-сосудистой и общей смертности [48]. В последние годы появились сообщения о том, что статины могут несколько повышать уровень Лп(а) без четкого определения механизма такого влияния [49, 50]. По имеющимся на сегодня данным, питавастатин не повышает, напротив, прослеживается тенденция к снижению уровня ЛП(а) [51]. Следовательно, питавастатин может стать лучшим выбором для лечения ГЛП у пациентов с повышенным уровнем Лп(а). Однако для доказательств существования данной закономерности как в отношении всей группы статинов, так и для питавастатина, в частности, требуется проведение более масштабных тщательно спланированных РКИ.

Эффективность оригинального питавастатина изучалась и на российской популяции пациентов. Масштабная программа "ЛИДЕР", выполнявшаяся в условиях реальной клинической практики (135 центров) и включавшая 656 пациентов с первичной и гетерозиготной семейной ГХС, комбинированной ГЛП и гипертриглицеридемией высокого и очень высокого ССР, подтвердила гиполипидемический эффект оригинального питавастатина (15% пациентов получали 1 мг, 52% — 2 мг, 33% — 4 мг/сут.): ХС ЛНП снижался на 44% и ТГ — на 9,5%, а ХС ЛВП повышался на 7,4% [52]. Авторы публикации пришли к выводу, что результаты могли быть еще более впечатляющими, если бы врачи в рутинной практике назначали питавастатин в дозе 4 мг уже на старте терапии (т.е. без титрации) или смелее увеличивали дозу до 4 мг для достижения целевых значений ХС ЛНП при недостаточной клинической эффективности.

Возможности питавастатина в комбинированной гиполипидемической терапии. Согласно российским и зарубежным рекомендациям по коррекции нарушений липидного обмена для усиления гиполипидемического эффекта и достижения целевых уровней ХС ЛНП может потребоваться назначение комбинированной гиполипидемической терапии (комбинации двух и иногда трех препаратов) [5, 6]. Например, на фоне приема питавастатина в дозе 2-4 мг/сут. уровень ХС ЛНП снижается на 30-50%, а при сочетании питавастатина с эзетимибом 10 мг/сут. — до 60% [53]. Низкий риск лекарственных взаимодействий и минимум нежелательных явлений (НЯ) позволяют комбинировать питавастатин с любым препаратом, предназначенным для лечения ГХС и ГЛП, достигая не только целевых значений ХС ЛНП, но и полу-

чая дополнительное снижение сердечно-сосудистой смертности.

Таким образом, клинически значимые эффекты оригинального питавастатина обусловлены комплексным улучшением липидного спектра плазмы крови как за счет снижения атерогенных липидов/липопротеидов, так и за счет повышения ХС ЛВП, маркера обратного транспорта ХС. Питавастатин показан пациентам в первичной и вторичной профилактике ССЗ при первичной ГХС (ГЛП Iа типа по классификации Фредриксона), включая семейную гетерозиготную ГХС, комбинированную ГЛП (ГЛП Iв типа по классификации Фредриксона), гипертриглицеридемии и дислипидемии.

Эффективность питавастатина в профилактике АССЗ и их осложнений

К настоящему времени завершены крупные РКИ, доказавшие высокую эффективность оригинального питавастатина в первичной профилактике АССЗ на стадии субклинического атеросклероза и во вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений на стадии манифестации заболевания [54].

Место питавастатина в первичной профилактике и лечении доклинического атеросклероза. В исследовании ТОНО-LIP (ТОНО Lipid Intervention Trial Using Pitavastatin, n=664; наблюдение 240 нед.) у пациентов с ГХС и высоким ССР достижение первичной конечной точки (ПКТ) — сердечно-сосудистой смерти, внезапной смерти, нефатального ИМ и инсульта, транзиторной ишемической атаки или хронической сердечной недостаточности (ХСН), требующей госпитализации, было ниже в группе питавастатина 2 мг, чем в группе аторвастатина 10 мг — 2,9% vs 8,1% (RR 0,366; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,170-0,787; p=0,01), также как и вторичной конечной точки (ПКТ + коронарная реваскуляризация из-за стабильной стенокардии) — 4,5% vs 12,9%, соответственно (p<0,001; RR 0,350; 0,189-0,645; p=0,001) [55].

Влияние оригинального питавастатина на уменьшение толщины комплекса интима-медиа на этапе доклинического каротидного атеросклероза было показано в исследовании PEACE (Pitavastatin Evaluation of Atherosclerosis Regression by Intensive Cholesterol-lowering Therapy) [56] и исследовании Nakagomi A, et al. [57], а на риск развития ишемических повреждений в период стентирования сонных артерий (из-за стеноза) и последующие 30 дней — в исследовании EPOCH-CAS Study (Effect of Pitavastatin On preventing isCHemic complications with CAS) [58]. Назначение питавастатина в дозе 4 мг/сут. в исследовании EPOCH-CAS за 4 нед. до стентирования каротидных артерий позволило снизить риск развития ишемических повреждений в пери- и послеоперационный периоды на 26% [58]. Сообщается о возможности стабилизировать нестабильную каротидную бляшку даже уже в течение месячного приема питавастатина в дозе 4 мг/сут. [59].

Влияние питавастатина на коронарный атеросклероз. Положительное влияние оригинального питавастатина на стабилизацию и регресс коронарной атеросклеротической бляшки с применением высокотехнологичных методов визуализации (внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ), ВСУЗИ-изображение в оттенках серого (Grayscale), интегрированный ВСУЗИ с обратным рассеянием (в режиме Backscatter), ВСУЗИ с "виртуальной гистологией", ангиоскопии или оптической когерентной томографии) доказано у пациентов со стабильной коронарной болезнью сердца, ОКС/ИМ в исследованиях TOGETHER [60], TRUTH [61], OPTIMAL [62], YOKONAMA-ACS [63], ESCORT [64], JAPAN-ACS [65], Extended JAPAN-ACS [46] и других [66, 67]. Так, в РКИ JAPAN-ACS у 307 пациентов с ОКС после успешного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) посредством ВСУЗИ было показано (через 8-12 мес. у 252 больных) уменьшение среднего объема атеромы в коронарных артериях после терапии питавастатином в дозе 4 мг на $16,9 \pm 13,9\%$ (vs $-18,1 \pm 14,2\%$ на терапии 20 мг аторвастатина) [65]. Оригинальный питавастатин в дозе 4 мг благоприятно влияет на морфологию атеромы, увеличивая фиброзную составляющую и толщину покрышки атеросклеротической бляшки и уменьшая некротическое ядро (липидное содержимое), что приводит к уменьшению объема бляшки, ее стабилизации и обратному ремоделированию сосудистой стенки [61, 62].

Место питавастатина во вторичной профилактике. Доказательства высокой эффективности оригинального питавастатина во вторичной профилактике были получены в крупных РКИ у пациентов со стабильной ИБС, перенесших ИМ/ОКС и/или ЧКВ, в т.ч. у коморбидных пациентов (АГ, СД, курящих, хронической болезнью почек (ХБП) и другими заболеваниями) — REAL-CAD [68], CIRCLE [69], LAMIS [70], HIJ-PROPER [71]; у пациентов с ХСН ишемического генеза и дилатационной кардиомиопатией — исследование PEARL [72].

В одном из самых крупномасштабных многоцентровых проспективных РКИ REAL-CAD при стабильной ИБС (n=13054; наблюдение 3,9 лет) определены клинические преимущества оригинального питавастатина в дозе 4 мг (vs 1 мг) в дополнительном снижении RR развития комбинированной ПКТ (сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ, нефатального ишемического инсульта, или нестабильной стенокардии, требующей срочной госпитализации) на 19% (95% ДИ: 0,69-0,95; p=0,01); вторичной конечной точки (ПКТ + коронарная реваскуляризация) — на 17% (0,73-0,93; p=0,002); ИМ — на 43% (0,38-0,83; p=0,004), всех коронарных реваскуляризаций — на 14% (0,76-0,96, p=0,008) и смерти от всех причин — на 19% (0,68-0,98; p=0,03) [68].

В исследовании CIRCLE (наблюдение 8 лет) у 743 больных (из них 2/3 пациентов со стабильной ИБС), перенесших ЧКВ, ПКТ (внезапная сердечная смерть, нефатальные ИМ или инсульт, смерть из-за ХСН, реваскуляризация миокарда) встречалась достоверно реже при приеме питавастатина — 8,3% (RR 0,49; 95% ДИ: 0,36-0,63), чем в группе правастатина — 27,2% (RR 0,79; 0,65-0,95) или аторвастатина — 19,3% (RR 0,73; 0,59-0,89) [69]. Обращает на себя внимание низкая вероятность необходимости повторного ЧКВ из-за *de novo* поражений коронарной артерии в группе питавастатина (4,4% vs 9,9% в группе аторвастатина и 12,6% в группе правастатина, p=0,003).

Низкую частоту развития сердечно-сосудистых осложнений на годичной терапии питавастатином в дозе 2 мг у пациентов, перенесших ИМ, подтверждает исследование LAMIS (n=1039): все серьезные сердечно-сосудистые события развились у 7,3% пациентов, из них все случаи смерти составили 3,5%, сердечно-сосудистая смерть — 2,1%, повторный ИМ — 1,6%, а реваскуляризация потребовалась 4,7% [70].

В крупном РКИ HIJ-PROPER были подтверждены профилактические возможности оригинального питавастатина в комбинации с эзетимибом vs монотерапии питавастатином у 1734 больных с ОКС и дислипидемией (наблюдение 36 мес.) [71]. ПКТ (любая смерть, основные сердечно-сосудистые события или нефатальный инсульт) у пациентов с повышенной абсорбцией ХС в кишечнике (с исходно высоким уровнем ситостерола — $\geq 2,2$ мг/мл) снижалась на 29% (95% ДИ: 0,56-0,91; p=0,010), у пациентов без АГ — на 35% (0,48-0,88; p=0,017) и у пациентов с исходным уровнем ХС ЛНП $\geq 3,4$ ммоль/л — на 28% (0,56-0,91; p=0,007); в общей группе RR госпитализации из-за ХСН был меньше на 53% (0,27-0,81; p=0,006) [71, 73].

В РКИ PEARL у пациентов с ХСН и фракцией выброса левого желудочка в пределах $\geq 30\%$ — $\leq 45\%$ при лечении оригинальным питавастатином (в дозе 2 мг) относительно группы контроля наблюдалось снижение RR развития ПКТ (кардиальной смерти и госпитализации из-за ухудшения ХСН) на 42,5% (95% ДИ: 0,308-0,896; p=0,018), госпитализации из-за ХСН — на 40,8% (0,282-0,915; p=0,024) и смерти от всех причин на -38,5% (0,238-0,989; p=0,046) [72].

Таким образом, оригинальный питавастатин является одним из наиболее эффективных и хорошо изученных современных статинов, рекомендуемых к применению для снижения риска развития АССЗ, их осложнений и замедления прогрессирования атеросклероза, в т.ч. в каротидных, коронарных и феморальных артериях.

Безопасность и переносимость питавастатина

Оригинальный питавастатин обладает оптимальным соотношением клинического эффекта с хоро-

шим профилем переносимости и безопасности, что подтверждается многочисленными РКИ и постмаркетинговыми наблюдательными исследованиями.

Частота всех НЯ при длительном приеме питавастатина в дозе 1-4 мг в исследованиях (LIVES [74], LIVES Extension [45], PEARL [72], PEACE [56], REAL-CAD [68], HIJ-PROPER [71], COMPACT-CAD [38]) варьировала от 4,6% до 10,4%; в исследовании JAPAN-ACS — 15,6% (в группе аторвастатина — 15,4%) [65], а в исследовании ТОНО-LIP — 16,3% (в группе аторвастатина — 21,3%) [55]. При этом количество пациентов, досрочно прекративших прием питавастатина из-за НЯ, было меньше общего количества НЯ. Например, в исследовании LIVES — 7,4% (меньше на 3%) [33], в HIJ-PROPER — 8,5% (меньше на 1,9%) [71], в JAPAN-ACS — 2,7% (меньше на 12,9%) vs 4,7% в группе аторвастатина [65], в ТОНО-LIP — 1,9% (меньше на 14,4%) vs 2,3% в группе аторвастатина [55]. Приверженность терапии питавастатином в исследованиях оставалась высокой и при длительном приеме, например, в исследовании JAPAN-ACS — 80,3% (vs 73,8% в группе аторвастатина) [65], а в Российской программе "ЛИДЕР" — 99,2% [52].

Пострегистрационное наблюдательное исследование LIVES на протяжении 2 лет не выявило увеличения частоты НЯ при приеме питавастатина в составе сопутствующей терапии: 10,3% на фоне приема антиагрегантов и 10,4% при их отсутствии ($p=0,913$); 10,0% на гипогликемических препаратах и 10,5% без них ($p=0,387$); 10,5% на антигипертензивных препаратах и 10,3% без них ($p=0,591$); 8,4% в комбинации с другими гиполипидемическими препаратами (фибраты, холестирамин, никотиновая кислота) и 10,5% без них ($p=0,013$) [74].

Доказана хорошая переносимость оригинального питавастатина в дозе 1-4 мг в особых группах пациентов: НЯ одинаково редко развивались у мужчин (10,9%), женщин (10,1%), пациентов старше 65 лет (10,8%), с коморбидными состояниями (11,0%), АГ (10,8%), СД (11,2%), заболеваниями печени (13,5%) и почек (13,6%), но несколько чаще у пациентов с лекарственной аллергией в анамнезе (20,4% vs 10,3% без нее, $p<0,001$). Дополнительным доказательством безопасности питавастатина также является одобренное регуляторными органами стран, где зарегистрирован препарат, показание к применению питавастатина у детей и подростков с ГЛП [75, 76].

Безопасность питавастатина в отношении мышечной системы. До 60% статин-ассоциированных мышечных симптомов (САМС) развивается при применении статинов, метаболизирующихся в печени через систему цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) [77, 78]. Вероятность появления САМС увеличивается на фоне приема высоко липофильных статинов в отличие от гидрофильных статинов и статинов с низкой степенью липофильности (питавастатин), менее ак-

тивно пенетрирующих в скелетные мышцы [79, 80]. Сопутствующий прием ингибиторов CYP450 повышает вероятность появления САМС в 1,42 раза и отказа от приема статинов из-за мышечной боли в 1,28 раз, а совместное применение препаратов, ингибирующих OATP1B1 или P-гликопротеина, в 1,12 раз и 1,8 раз, соответственно [80]. Как известно, CYP-опосредованный метаболизм не играет роли в элиминации питавастатина, а его транспорт происходит без участия P-гликопротеина и с меньшим влиянием на концентрацию транспортера OATP1B1. В исследованиях *in vitro* показано, что к миотоксичности любого статина в большей степени приводит не исходная (кислая) форма статина, а его активный метаболит (лактонная форма, отличающаяся более высокой липофильностью) [80]. В отличие от других статинов основной метаболит питавастатина — неактивный лактон минимально метаболизируется цитохромом CYP2D6 [81, 82]. В исследовании LIVES частота развития САМС при приеме питавастатина в дозе 1-4 мг была низкой — 3,85%; она достоверно не увеличивалась при совместном приеме сопутствующих препаратов — ингибиторов изоферментов CYP [74]. Так, при одновременном приеме питавастатина и ингибиторов CYP3A4, частота САМС составляла 4,4% (vs 4,1% без них, $p=0,78$), ингибиторов CYP2C19 — 4,6% (vs 4,1% без них, $p=0,56$), ингибиторов CYP2C9 — 3,1% (vs 4,1% без них, $p=0,44$), ингибиторов CYP2D6 — 2,5% (vs 4,1% без них, $p=0,16$) и ингибиторов CYP1A2 — 3,4% (vs 4,1% без них, $p=0,45$).

В ретроспективном анализе, включавшем 473343 пациента, частота рабдомиолиза, требующего госпитализации, варьировала от 0,02% до 0,03% в группах симвастатина, аторвастатина, флувастатина и розувастатина [83]. В клинических исследованиях с питавастатином сообщалось всего о двух случаях рабдомиолиза в исследованиях LIVES — 0,01% (из $n=19925$) [74] и LIVES Extension — 0,015% (из $n=6582$) [45], в исследовании REAL-CAD — всего о трех случаях: 1 случай в группе питавастатина 1 мг и 2 случая в группе 4 мг (0,02% из $n=13054$) [68].

Мышечные симптомы с нормальным или повышенным уровнем креатинфосфокиназы (КФК) в регистрах и наблюдательных исследованиях с известными статинами встречаются от 7% до 29%. В долгосрочных исследованиях питавастатина в дозах 1-4 мг в первичной и вторичной профилактике ССЗ (LIVES [74], LIVES Extension [45], ТОНО-LIP [55], REAL-CAD [68], PEARL [72], LAMIS [70]) миалгия выявлялась с частотой 0,29-1,39%, а в исследованиях TOGETHER [60] и JAPAN-ACS [65] мышечных симптомов зарегистрировано не было. Миопатия средней степени тяжести с повышением КФК ≥ 10 раз верхней границы нормы (ВГН) при применении питавастатина фиксировались только у 0,3% пациентов; развитие миопатии тяжелой степени с КФК ≥ 50 раз ВГН — у 0,03%

пациентов¹ [74]; в исследовании HJ-PROPER миопатия с КФК ≥ 10 раз ВГН встречалась у 0,93% пациентов (vs 0,93% в группе комбинированной терапии питевастатином с эзетимибом) [71]. Частота повышения КФК >3 раз ВГН в долгосрочных исследованиях с питевастином варьировала от 1,04% до 5,4% [45, 56, 65, 72, 74], а повышения КФК >5 раз ВГН — в пределах от 0,06% до 0,96% [45, 55, 68, 71].

Таким образом, известные риски НЯ со стороны мышечной ткани (САМС) возможны на фоне приема всех современных статинов. Результаты приведенных и других крупных долгосрочных исследований с оригинальным питевастином показали намного более низкую частоту развития САМС при его применении в сравнении с другими статинами.

Безопасность питевастатином в отношении печени.

Повышение печеночных трансаминаз — аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) выше 3 ВГН является общеизвестным НЯ статинотерапии и рассматривается как класс-эффект. Сообщается о наличии прямой связи между дозой статина и частотой повышения печеночных трансаминаз: RR для высоких доз статинов по сравнению с низкими составляет 4,48 (95% ДИ: 3,27-6,16; $p < 0,001$) [84].

Повышение активности АЛТ и/или АСТ ≥ 3 ВГН в крупных долгосрочных исследованиях питевастатином (LIVES [74], ТОНО-LIP [55], REAL-CAD [68], PEARL [72], PEACE [56], LAMIS [70], HJ-PROPER [71], TOGETHAR [60]) встречалось у пациентов в пределах от 0,36% до 2,9%, в исследовании JAPAN-ACS — 7,5% [65]; нарушения со стороны желчных путей и желудочно-кишечного тракта в разных исследованиях фиксировались от 0% до 1,28% [68, 71, 72, 74].

Имеются данные об эффективности и безопасности применения оригинального питевастатином у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и неалкогольным стеатогепатитом. У таких пациентов на терапии питевастином наблюдалось снижение активности печеночных ферментов (АЛТ, гамма-глутамилтранспептидазы) и уменьшение степени выраженности стеатоза и активности заболевания по шкале NAS без прогрессирования фиброза, воспаления и дистрофии (по данным гистологии) [85, 86].

Таким образом, можно отметить минимальное количество НЯ со стороны печени на терапии оригинальным питевастином в абсолютных значениях.

Безопасность питевастатином в отношении почек.

Согласно современным рекомендациям, пациенты с ХБП 3-5 стадии имеют высокий или очень высокий

риск развития АССЗ, поэтому снижение уровня ХС ЛНП — важная цель терапии при ХБП [5]. Результаты многочисленных исследований показали пользу от приема статинов с целью снижения риска АССЗ на ранней стадии ХБП, в то время как данные об эффективности статинов при терминальной стадии хронической почечной недостаточности противоречивы. По мере снижения СКФ дозы всех статинов рекомендуется корректировать в связи с возможным развитием НЯ, которые нередко являются дозозависимыми и обусловлены повышением концентрации статина в плазме крови. Однако прием статинов не является причиной развития острой и хронической почечной недостаточности, за исключением случаев развития рабдомиолиза. В рутинной практике почечная недостаточность у пациентов, получающих статины, выявляется очень редко: 0,3-0,6 случая на 1 млн назначений [87].

В ретроспективном анализе, включившем 473343 пациента, частота серьезных нарушений функции почек на фоне приема питевастатином была 0,08% vs 0,27-0,55% при применении других статинов (симвастатин, аторвастатин, флувастатин, розувастатин) [33, 83]. На основании ряда исследований (LIVES, PRINCIPLE-II и других, где отслеживалась динамика почечных параметров) доказано, что питевастатин может даже улучшать функцию почек [88-90]. Так, субанализ исследования LIVES у пациентов с исходной СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² показал увеличение СКФ (от 2,4 мл/мин/1,73 м² через 12 нед. до 5,6 мл/мин/1,73 м² через 104 нед.) на терапии питевастином ($>98\%$ принимали дозу 1-2 мг) [88].

В РКИ PRINCIPLE-II у пациентов с ХБП (СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м²), принимавших питевастатин в дозе 4 мг перед ЧКВ, сохранялась функциональная активность почек [89]. В рамках РКИ REAL-CAD прием питевастатином в дозе 4 мг (vs 1 мг) за 3,9 лет наблюдения у пациентов со стабильной ИБС более эффективно снижал RR сердечно-сосудистых событий на 27% (95% ДИ: 0,58-0,91; $p = 0,006$) при СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м², чем при сниженной СКФ (< 60 мл/мин/1,73 м²) [90]. При этом в исследовании REAL-CAD на терапии питевастином (дозах 1 мг и 4 мг) отмечается низкая встречаемость мышечных симптомов при разной степени почечной дисфункции: при СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² и СКФ ≥ 45 — < 60 мл/мин/1,73 м² — по 1,3%, при СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² — 1,8%; повышение КФК ≥ 5 ВГН — 0,66%, 0,82% и 0,69%, соответственно. Два случая рабдомиолиза (0,026%) фиксировались только при СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м², но не при сниженной почечной функции (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²).

Таким образом, оригинальный питевастатин — один из наиболее безопасных статинов для назначения пациентам с нарушенной функцией почек из-за отсутствия негативного влияния на почки вследствие особенностей

¹ Summary of Product Characteristics of Livazo 1mg, 2mg & 4mg film-coated tablets. UK/H/1555/01, 2 & 3/DC. Kowa Pharmaceutical Europe Co. Ltd. Date of revision of the text: 17/9/2018. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Available from URLs: <http://www.kowapharmaceuticals.eu/assets/dl/Livazo1mg2mg4mgSmPC17-9-18.pdf>.

фармакодинамики (через почки выводится лишь <5% принятого препарата), ренопротективного эффекта и низкого риска лекарственных взаимодействий, что снижает риск развития "почечных" НЯ.

Питавастатин и риск развития СД. Накопленные факты свидетельствуют о целесообразности назначения оригинального питавастатина пациентам с высоким риском развития СД из-за его нейтрального эффекта в отношении развития нарушений углеводного обмена, либо даже снижения риска его развития [91-95]. Данные исследований (RELIPID [92], CAPTAIN [96], PREVAIL-US [96], PAPAGO-T [97], PREMIUM [98] и других [91, 93, 95, 99]) и проведенных на сегодняшний день метаанализов показали преимущество назначения питавастатина для сохранения нормальных показателей гликемии или возможного снижения уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), инсулинорезистентности, в т.ч. у лиц с преддиабетом и метаболическим синдромом, относительно других статинов.

В РКИ J-PERDICT длительная терапия питавастатином у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе ($n=1240$) снижала RR развития СД на 18% ($p=0,042$) [95]. Отсутствие или меньшее влияние питавастатина на риск развития новых случаев СД было показано в ряде исследований (с максимальным сроком наблюдения до 19 лет) и метаанализах, сравнивающих диabetогенный эффект питавастатина с другими статинами [91, 93, 100-103]. Сетевой метаанализ 27 исследований ($n=163039$, из них 141863 без СД) подтвердил нейтральное влияние питавастатина на риск развития СД (RR 0,74; 95% ДИ: 0,31-1,77) в отличие от аторвастатина (RR 1,34; 1,14-1,57), розувастатина (RR 1,17; 1,02-1,35) и симвастатина (RR 1,13; 0,99-1,29) [101]. В другом метаанализе (база данных 10 лечебных учреждений Кореи, 14605368 пациентов без СД и с уровнем $HbA_{1c} < 5,7\%$; прием статинов более года) терапия питавастатином (2-4 мг) ассоциировалась с меньшим риском развития СД — на 31% (95% ДИ: 0,54-0,88) относительно терапии аторвастатином (10-80 мг), на 26% (0,55-0,99) относительно терапии розувастатином (5-20 мг) и даже на 22% (0,62-0,98) относительно умеренных доз аторвастатина (10-20 мг) и розувастатина (5-10 мг) [91]. При этом диabetогенный риск (RR 1,08; 0,90-1,29) аторвастатина и розувастатина был сопоставимым.

Прием питавастатина в дозе 2-4 мг был связан с низкой заболеваемостью СД у пациентов очень высокого ССР, перенесших острый ИМ ($n=2483$), по сравнению с терапией аторвастатином (10-20 мг) и розувастатином (5-10 мг), соответственно, 3,0% vs 8,4% vs 10,4% (Log-rank $p=0,001$) при 3-летнем наблюдении (Корейское многоцентровое проспективное исследование в рамках регистра KAMIR — Korea Acute Myocardial Infarction Registry) [102]. При сравнении

с терапией питавастатином риск развития СД увеличивался при применении аторвастатина в 2,6 раза (95% ДИ: 1,163-5,879; $p=0,0201$) и розувастатина в 3,9 раза (1,756-8,689, $p=0,0008$). Вероятность развития СД в течение 4 лет применения питавастатина оставалась низкой у пациентов с ИБС, АГ, хронической болезнью легких по сравнению с негативным влиянием на риск развития СД 2 типа розувастатина [103].

Доказательства низкого диabetогенного эффекта питавастатина при длительном применении в максимальной дозе (4 мг/сут.) у больных, в т.ч. с метаболическим синдромом, ожирением, нарушенной толерантностью к глюкозе, подтверждены в исследованиях REAL-CAD, LAMIS-II, CAPTAIN, PREVAIL-US, SIPHON и во многих других [68, 96, 99, 104, 105]. Механизм протективного влияния питавастатина на углеводный обмен продолжает изучаться. Получены убедительные данные, что питавастатин повышает концентрацию адипонектина, позитивно влияющего на энергетический обмен, подавляющего факторы воспаления в жировой ткани, увеличивающего чувствительность мышц и печени к инсулину и жизнеспособность β -клеток поджелудочной железы; увеличивает содержание ХС ЛВП и апоА1, опосредующих удаление ХС из β -клеток поджелудочной железы и тем самым улучшающих секрецию инсулина [106-109]. Установлено, что высокая концентрация адипонектина связана с низким риском развития СД (данные метаанализа 13 исследований) [110], а низкий уровень апоА1 — с повышенным риском развития новых случаев СД (данные 4-летнего исследования) [111].

Таким образом, имеющиеся к настоящему времени доказательства свидетельствуют о нейтральном риске развития СД при применении оригинального питавастатина в дозах 1-4 мг и отсутствии негативного влияния питавастатина на гликемический профиль у пациентов с преддиабетом и подтвержденным СД.

Это дает основание рекомендовать более широкое применение оригинального питавастатина у больных с метаболическим синдромом, нарушенной толерантностью к глюкозе и СД для лечения атерогенной ГЛП, профилактики АССЗ и замедления прогрессирования атеросклероза. При этом не исключается важность регулярного контроля параметров углеводного обмена (глюкозы, HbA_{1c}) у пациентов высокого риска развития СД (с метаболическим синдромом, инсулинорезистентностью, ожирением, преддиабетом) и/или у пожилых, особенно получающих высокие дозы любых статинов.

Безопасность питавастатина в отношении психической сферы и когнитивной функции. В исследованиях, где оценивали психологическое здоровье и когнитивные функции при приеме оригинального питавастатина не получены данные об их нарушениях. Например, в исследовании РКИ REAL-CAD психологические нарушения встречались у 0,04% паци-

ентов [68], в исследовании LIVES — у 0,07%, из них депрессия — у 0,01% [74], в исследовании JAPAN-ACS депрессия отмечалась у 0,7% пациентов с ОКС [65]. Нарушения полностью регрессировали после прекращения лечения.

Применение питавастатина в особых группах пациентов

Пациенты с СД. В РКИ у пациентов с СД показано позитивное влияние оригинального питавастатина на весь липидный спектр плазмы крови и показатели оксидативного стресса, уменьшение маркеров воспаления (высокочувствительный С-реактивный белок, фактор некроза опухоли-альфа), а также на регресс атеромы в коронарных, каротидных (исследование JAPAN-ACS, субанализ) и бедренных артериях (исследование Zhou X, et al.) [57, 112-117]. Так, через 2 года терапии питавастатином в дозе 2 мг объем атеросклеротической бляшки в бедренных артериях больных СД 2 типа уменьшился на 17,79%, а в группе аторвастатина — на 14,34% [117].

В РКИ REAL-CAD у пациентов со стабильной ИБС и СД (наблюдение 3,9 лет) терапия питавастатином в дозе 4 мг (vs 1 мг) приводила к дополнительному снижению RR развития комбинированной ПКТ (сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ, нефатального ишемического инсульта, или нестабильной стенокардии, требующей срочной госпитализации) на 25% [68].

У пациентов с СД терапия питавастатином (1-4 мг) позитивно влияла на гипергликемию: уровень HbA_{1c} снижался в исследовании LIVES в течение 2 лет (на -0,28%, p<0,001), в исследовании LIVES Extension в течение 5 лет (на -0,4%, p<0,001) [45, 118]. Результаты РКИ SCEAD у пациентов с СД 2 типа и ГЛП подтверждают не только отсутствие негативного влияния питавастатина на показатели углеводного обмена, но и показывают снижение уровня глюкозы плазмы крови (-19,0 мг/дл, p<0,001) и HbA_{1c} (-0,75%, p=0,01) при сравнении с терапией другими статинами (аторвастатином, розувастатином) [119]. Доказательства преимущества питавастатина в сохранении нормальных показателей углеводного обмена у пациентов с СД, в т.ч. находящихся на гипогликемической терапии, получены и в других исследованиях [29, 112, 120].

Таким образом, показана эффективность назначения оригинального питавастатина пациентам с СД на длительный срок с целью коррекции атерогенной ГЛП и профилактики АССЗ, а также его безопасность в отношении показателей углеводного обмена в долгосрочной перспективе.

ВИЧ-инфицированные пациенты. Применять статины у лиц с вирусом иммунного дефицита человека (ВИЧ) следует осторожно из-за риска лекарственных взаимодействий с антиретровирусными препара-

ми. Питавастатин, в отличие от других статинов, не взаимодействует с антиретровирусными препаратами и не требует коррекции дозы. Питавастатин — один из немногих статинов с изученной эффективностью и переносимостью у пациентов с ВИЧ в крупных РКИ. INTREPID (n=252, наблюдение 52 нед.) — РКИ, показавшее эффективность оригинального питавастатина в дозе 4 мг в коррекции атерогенной ГЛП у пациентов с контролируемым ВИЧ на фоне антиретровирусной терапии: выраженное снижение (vs правастатин в дозе 40 мг) уровня ХС ЛНП на 29,7% (vs 20,5%), ХС не-ЛВП на 26,1% (vs 19%) и апоВ на 25,4% (vs 19,4%) [121]. В этом же исследовании показана безопасность питавастатина с низкой частотой развития НЯ (у 13% пациентов vs 10% в группе правастатин) и мышечных симптомов (у 4,8% vs 7,1%) с редкой отменой препарата (у 5% vs 4%) и нейтральным влиянием на параметры метаболизма глюкозы. Повышенная вирусная нагрузка встречалась в группе питавастатина у 1,6% пациентов (vs 2,4% в группе правастатина), а вирусологическая недостаточность — у 3% (vs 5%).

Другое крупномасштабное РКИ REPRIEVE показало высокую эффективность оригинального питавастатина в дозе 4 мг (vs плацебо) в первичной профилактике АССЗ у ВИЧ-инфицированных пациентов (n=7769, средний возраст 50 лет) с низким/умеренным ССР (≤15% согласно рекомендациям American College of Cardiology/American Heart Association; средний ССР 4,5%) на стабильной антиретровирусной терапии: через 5,1 лет терапии развитие комбинированной ПКТ (сердечно-сосудистой смертности, ИМ, госпитализации из-за нестабильной стенокардии, инсульта, транзиторной ишемической атаки, ишемии нижних конечностей, реваскуляризации миокарда или смерти по неустановленной причине) было ниже на 35% (95% ДИ: 0,48-0,90; p=0,002), вторичной конечной точки (ПКТ + смерти от всех причин) — на 21% (95% ДИ: 0,65-0,96), ишемии миокарда или ИМ — на 44% (95% ДИ: 0,34-0,90) [122, 123]. Заметный эффект питавастатина в снижении RR развития ПКТ наблюдался у некурящих (-48%), при отсутствии АГ (-53%) и на фоне длительного (≥10 лет) приема антиретровирусной терапии (-41%). У ВИЧ-инфицированных пациентов, находящихся на терапии питавастатином, редко развивались мышечные симптомы: миалгия и мышечная слабость — у 2,3% (vs 1,4% на плацебо), миопатия с повышением КФК >10 раз ВГН — у 0,08% (vs 0,03%) и рабдомиолиз у 3 пациентов (0,08%) против 4 (0,10%) пациентов в группе плацебо. Мышечные симптомы явились причиной отмены питавастатина только у 1,1% (vs 0,5% в группе плацебо). В целом нефатальные серьезные НЯ на терапии питавастатином фиксировались у 17,9% (vs 17,9% на плацебо), повышение АЛТ >5 раз ВГН — у 0,28% (vs 0,21%) и СД — у 5,3% (vs 4,9%).

Анализ данных коронарной компьютерной томографии-ангиографии в рамках РКИ REPRIEVE (Mechanistic Substudy) у 611 пациентов (из 804 включенных) через 2 года терапии питавастатином показал уменьшение объема некальцифицированных бляшек на $-4,3 \text{ мм}^3$ (-7% ; $p=0,04$), снижение риска прогрессирования некальцифицированных бляшек на 33% ($p=0,003$), а в группе пациентов с исходной коронарной атеромой на $-8,8 \text{ мм}^3$ (12%) и -27% , соответственно [124]. Важно отметить, что терапия питавастатином приводила не только к снижению уровня ХС ЛНП ($28,6\%$), ХС не-ЛВП (на 35%), но и к уменьшению количества окисленных ЛНП (на 29%) и липопротеин-ассоциированной фосфолипазы (7%).

Таким образом, оригинальный питавастатин следует рассматривать в качестве препарата выбора для лечения атерогенной ГЛП и профилактики АССЗ у ВИЧ-инфицированных пациентов, в т.ч., находящихся на ретровирусной терапии.

Заключение

Позитивное влияние оригинального питавастатина (Ливазо) в дозах 2 и 4 мг на все параметры липидного спектра плазмы крови с уникальным эффектом в виде повышения низкого уровня ХС ЛВП, доказанная антиатеросклеротическая активность и клиническая эффективность в первичной и вторичной профилактике АССЗ, широкий спектр положительных плейотропных эффектов, усиливающих антиатерогенное действие, низкий риск лекарственных взаимодействий, высокая безопасность и хорошая переносимость, дают основание рассматривать оригинальный питавастатин как препарат выбора для широкого круга пациентов:

- с атерогенной ГЛП и любым ССР,
- с целью первичной и вторичной профилактики АССЗ при ОКС, ИМ, ИБС, после ЧКВ, инсульта или транзиторной ишемической атаки, атеросклерозе коронарных, сонных и бедренных артерий,

Литература/References

1. Drapkina OM, Imaeva AE, Kutsenko VA, et al. Dyslipidemia in the Russian Federation: population data, associations with risk factors. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(8S):3791. (In Russ.) Драпкина О.М., Имаева А.Э., Куценко В.А. и др. Дислипидемия в Российской Федерации: популяционные данные, ассоциации с факторами риска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(8S):3791. doi:10.15829/1728-8800-2023-3791. EDN DGYJLA.
2. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2020;41(24):2313-30. doi:10.1093/eurheartj/ehz962.
3. Erina AM, Usoltsev DA, Boyarinova MA, et al. Appointment of lipid-lowering therapy in the Russian population: comparison of SCORE and SCORE2 (according to the ESSERF study). *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(5):5006. (In Russ.) Ерина А.М., Усольцев Д.А., Бояринова М.А. и др. Потребность в назначении гиполлипидемической терапии в российской популяции: сравнение шкал SCORE и SCORE2 (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(5):5006. doi:10.15829/1560-4071-2022-5006. EDN HBBGKQ.
4. Alieva AS, Usova EI, Zvartau NE, Shlyakhto EV. Implementation study to introduce clinical guidelines on lipid metabolism disorders into routine practice: results of the first stage. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(1):5724. (In Russ.) Алиева А.С., Усова Е.И.,

в т.ч. у пациентов:

- нуждающихся в сопутствующей терапии и принимающих кардиологические препараты и препараты других групп, которые метаболизируются через систему Р450 3А4 (СУР3А4);
- коморбидных;
- пожилого возраста, хрупких;
- с высоким риском развития СД (нарушенной толерантностью к глюкозе, метаболическим синдромом, ожирением) и диагностированным СД;
- с ХБП и/или альбуминурией (включая умеренную почечную недостаточность);
- с неалкогольной жировой болезнью печени и другими хроническими заболеваниями печени (в стадии их компенсации);
- с низким уровнем ХС ЛВП;
- с гипертриглицеридемией;
- с повышенным риском развития НЯ при применении статинов или НЯ на терапии статинами в анамнезе;
- ВИЧ-инфицированных.

Разработка наиболее оптимальных и рациональных подходов к назначению статинов имеет большое значение для снижения заболеваемости и смертности от АССЗ в РФ. Своевременное и правильное применение в рутинной клинической практике хорошо изученных, эффективных и безопасных статинов, таких как оригинальный питавастатин (препарат Ливазо; Recordati Ireland Ltd, Ирландия), позволит значительно снизить распространенность ССЗ и смертность, увеличить продолжительность и качество жизни россиян, уменьшить нагрузку на систему здравоохранения и финансовые затраты государства на оказание медицинской помощи, уход и реабилитацию пациентов с ССЗ.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

5. Звартану Н.Э., Шлякто Е.В. Результаты первого этапа имплементационного исследования по внедрению клинических рекомендаций по нарушениям липидного обмена в рутинную практику. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(1):5724. doi:10.15829/1560-4071-2024-5724. EDN ADVLHL.
6. Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. (In Russ.) Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. *Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471. EDN YVZOWJ.
7. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020. 41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
8. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-337. doi:10.1093/eurheartj/ehab4847-9.
9. Yeboyo HG, Aschmann HE, Kaufmann M, Puhon MA. Comparative effectiveness and safety of statins as a class and of specific statins for primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of randomized trials with 94,283 participants. *Am Heart J*. 2019;210:18-28. doi:10.1016/j.ahj.2018.12.007.

9. Singh BM, Lamichhane HK, Srivatsa SS, et al. Role of statins in the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease and mortality in the population with mean cholesterol in the near-optimal to borderline high range: a systematic review and meta-analysis. *Adv Prev Med.* 2020;2020:6617905. doi:10.1155/2020/6617905.
10. Ma W, Pan Q, Pan D, et al. Efficacy and safety of lipid-lowering drugs of different intensity on clinical outcomes: a systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2021;12:713007. doi:10.3389/fphar.2021.713007.
11. Banach M, Surma S. A look to the past — what has had the biggest impact on lipids in the last four decades? A personal perspective. *Arch Med Sci.* 2023;19(3):559-64. doi:10.5114/aoms/166256.
12. Banach M, Surma S, Toth PP. 2023: the year in cardiovascular disease—the year of new and prospective lipid lowering therapies. Can we render dyslipidemia a rare disease by 2024? *Arch Med Sci.* 2023;19(6):1602-15. doi:10.5114/aoms/174743.
13. Zhang Y, Vittinghoff E, Pletcher MJ, et al. Associations of blood pressure and cholesterol levels during young adulthood with later cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(3):330-41. doi:10.1016/j.jacc.2019.03.529.
14. Wang N, Woodward M, Huffman MD, Rodgers A. Compounding Benefits of Cholesterol-Lowering Therapy for the Reduction of Major Cardiovascular Events: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2022;15(6):e008552. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.121.008552.
15. Bubnova MG, Ezhov MV, Aronov DM. Statins adherence and associated muscle symptoms in older coronary heart disease patients. *Aging Pathobiology and Therapeutics.* 2023;5(4):140-6. doi:10.31491/APT.2023.12.125.
16. Catapano AL. Pitavastatin: a different pharmacological profile. *Clinical Lipidology.* 2012;7(3 Suppl.1):3-9. doi:10.2217/clp.12.21.
17. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL, et al. Recommendations for management of clinically significant drug-drug interactions with statins and select agents used in patients with cardiovascular disease. *Circulation.* 2016;134(21):e468-e495. doi:10.1161/CIR.0000000000000456.
18. Sirtori CR. The pharmacology of statins. *Pharmacol Res.* 2014;88:3-11. doi:10.1016/j.phrs.2014.03.002.
19. Warrington S, Nagakawa S, Hounslow N. Comparison of the pharmacokinetics of Pitavastatin by formulation and ethnic group. *Clin Drug Investig.* 2011;31(10):735-43. doi:10.2165/11592480-000000000-00000.
20. Kastelein JJ, Braamskamp M. Pitavastatin: an overview of the LIVES study. *Clin Lipidol.* 2012;7(suppl.1):25-31. doi:10.2217/CLP.12.24.
21. Pelliccia F, Rosano G, Marazzi G, et al. Pharmacodynamic comparison of pitavastatin versus atorvastatin on platelet reactivity in patients with coronary artery disease treated with dual antiplatelet therapy. *Circ J.* 2014;78(3):679-84. doi:10.1253/circj.cj-13-1216.
22. Morgan RE, Campbell SE, Suehira K, et al. Effects of Steady-State Lopinavir/Ritonavir on the Pharmacokinetics of Pitavastatin in Healthy Adult Volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;60(2):158-64. doi:10.1097/QAI.0b013e318251adb.
23. Duggan ST. Pitavastatin A Review of its Use in the Management of Hypercholesterolaemia or Mixed Dyslipidaemia. *Drugs.* 2012;72(4):565-84. doi:10.2165/11207180-000000000-00000.
24. Morikawa S, Umetani M, Nakagawa S, et al. Relative induction of mRNA for HMG CoA reductase and LDL receptor by five different HMG-CoA reductase inhibitors in cultured human cells. *J Atheroscler Thromb.* 2000;7(3):138-44. doi:10.5551/jat1994.7.138.
25. Gotto AM, Moon J. Pitavastatin for the treatment of primary hyperlipidemia and mixed dyslipidemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8(8):1079-90. doi:10.1586/erc.10.82.
26. Ose L, Budinski D, Hounslow N, et al. Comparison of pitavastatin with simvastatin in primary hypercholesterolaemia or combined dyslipidaemia. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(10):2755-64. doi:10.1185/03007990903290886.
27. Eriksson M, Budinski D, Hounslow N, et al. Comparative efficacy of pitavastatin and simvastatin in high-risk patients: a randomized controlled trial. *Adv Ther.* 2011;28(9):811-23. doi:10.1007/s12325-011-0056-7.
28. Budinski D, Arneson V, Hounslow N, et al. Pitavastatin compared with atorvastatin in primary hypercholesterolemia or combined dyslipidemia. *Clin Lipidol.* 2009;4(3):291-302. doi:10.2217/clp.09.20.
29. Gumprecht J, Goshu M, Budinski D, et al. Comparative long-term efficacy and tolerability of pitavastatin 4 mg and atorvastatin 20-40 mg in patients with type 2 diabetes mellitus and mixed (mixed) dyslipidaemia. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(11):1047-55. doi:10.1111/j.1463-1326.2011.01477.x.
30. Saito Y. Treatment Options for Hypercholesterolemia and Combined Dyslipidemia: Focus on Pitavastatin. *Clinical Medicine Insights: Therapeutics.* 2011;3(3):517-25. doi:10.4137/CMT.S6565.
31. Saku K, Zhang B, Noda K on behalf of the 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;75(6):1493-505. doi:10.1253/circj.cj-10-1281.
32. Yokote K, Bujo H, Hanaoka H, et al. Multicenter collaborative randomized parallel group comparative study of pitavastatin and atorvastatin in Japanese hypercholesterolemic patients: Collaborative study on hypercholesterolemia drug intervention and their benefits for atherosclerosis prevention (CHIBA study). *Atherosclerosis.* 2008;201(2):345-52. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2008.02.008.
33. Teramoto T. Pitavastatin: clinical effects from the LIVES Study. *Atheroscler Suppl.* 2011;12(3):285-8. doi:10.1016/S1567-5688(11)70888-1.
34. Saito Y, Yamada N, Teramoto T, et al. Clinical efficacy of pitavastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, in patients with hyperlipidemia. *Arzneimittelforschung.* 2002;52(4):251-5. doi:10.1055/s-0031-1299888.
35. Maejima T, Yamazaki H, Aoki T, et al. Effect of pitavastatin on apolipoprotein A-I production in HepG2 cell. *Biochem & Biophys Res Comm.* 2004;324(2):835-9. doi:10.1016/j.bbrc.2004.09.122.
36. Fukutomi T, Takeda Y, Suzuki S, et al. 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.
37. Teramoto T, Shimano H, Yokote K, et al. Effects of pitavastatin (LIVALO Tablet) on high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb.* 2009;16(5):654-61. doi:10.5551/jat.1719.
38. Kurogi K, Sugiyama S, Sakamoto K, et al. Comparison of pitavastatin with atorvastatin in increasing HDL-cholesterol and adiponectin in patients with dyslipidemia and coronary artery disease: The COMPACT-CAD study. *J Cardiol.* 2013;62(2):87-94. doi:10.1016/j.jjcc.2013.03.008.
39. Yamashita S, Tsubakio-Yamamoto K, Ohama T, et al. Molecular mechanisms of HDL-cholesterol elevation by statins and its effects on HDL functions. *J Atheroscler Thromb.* 2010;17(5):436-51. doi:10.5551/jat.5405.
40. Kobayashi M, Gouda K, Chisaki I, et al. Regulation mechanism of ABCA1 expression by statins in hepatocytes. *Eur J Pharmacol.* 2011;662(1-3):9-14. doi:10.1016/j.ejphar.2011.04.043.
41. Miyamoto-Sasaki M, Yasuda T, Monguchi T, et al. Pitavastatin increases HDL particles functionally preserved with cholesterol efflux capacity and antioxidative actions in dyslipidemic patients. *J Atheroscler Thromb.* 2013;20(9):708-16. doi:10.5551/jat.17210.
42. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA.* 2007;297(5):499-508. doi:10.1001/jama.297.5.499.
43. Kishida K, Funahashi T, Shimomura I. Importance of Assessing the Effect of Statins on the Function of High-Density Lipoproteins on Coronary Plaque. *Cardiovascular & Haematological Disorders-Drug Targets.* 2012;12(1):28-34. doi:10.2174/1871529128023156.
44. Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *New England Journal of Medicine.* 2011;364(2):127-35. doi:10.1056/NEJMoa1001689.
45. Teramoto T, Urashima M, Sforzano H, et al. LIVES Study Extension Group. 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;39(9):789-803.
46. Miyauchi K, Daida H, Morimoto D, Hiro H, and Japan-ACS Investigators. Reverse vessel remodeling but not coronary plaque regression could predict future cardiovascular events in ACS patients with intensive statin therapy — the extended JAPAN-ACS study. *Circ J.* 2012;76(4):825-32. doi:10.1253/circj.CJ-12-0135.
47. Chan P, Shao L, Tomlinson B, et al. An evaluation of pitavastatin for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(1):103-13. doi:10.1080/14656566.2018.1544243.
48. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J.* 2022;43(39):3925-46. doi:10.1093/eurheartj/ehac361.
49. De Boer LM, Oorthuys AOJ, Wiegman A, et al. Statin therapy and lipoprotein(a) levels: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(5):779-92. doi:10.1093/eurjpc/zwab171.
50. Tsimikas S, Gordts PLSM, Nora C, et al. Statin therapy increases lipoprotein (a) levels. *Eur Heart J.* 2020;41(24):2275-84. doi:10.1093/eurheartj/ehz310.
51. Wang X, Li J, Ju J, et al. Effect of different types and dosages of statins on plasma lipoprotein(a) levels: A network meta-analysis. *Pharmacological Research.* 2021;163:105275. doi:10.1016/j.phrs.2020.105275.
52. 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. (In Russ.) Ежов М.В., Сергиенко И.В., Алексеева И.А. 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.
53. Tsujita K, Yokote K, Ako J, et al. on behalf of the K-924 Clinical Study Group. Efficacy and Safety of Pitavastatin/Ezetimibe Fixed-Dose Combination vs. Pitavastatin: Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *J Atheroscler Thromb.* 2023;30(11):1580-600. doi:10.5551/jat.64006.
54. Fici F, Faikoglu G, Tarim BA, et al. Pitavastatin: Coronary Atherosclerotic Plaques Changes and Cardiovascular Prevention. *High Blood Pressure Cardiovascular Prevention.* 2022;29(2):137-44. doi:10.1007/s40292-021-00496-0.
55. Moroi M, Nagayama D, Hara F, et al. Outcome of pitavastatin versus atorvastatin therapy in patients with hypercholesterolemia at high risk for atherosclerotic cardiovascular disease. *International J Cardiol.* 2020;305:139-46. doi:10.1016/j.ijcard.2020.01.006.

56. Ikeda K, Takahashi T, Yamada H, et al. (for the PEACE Investigators). Effect of intensive statin therapy on regression of carotid intima-media thickness in patients with subclinical carotid atherosclerosis (a prospective, randomized trial: PEACE [Pitavastatin Evaluation of Atherosclerosis Regression by Intensive Cholesterol-lowering Therapy] study). *Eur J Prevent Cardiol.* 2012;20(6):1069-79. doi:10.1177/2047487312451539.
57. Nakagomi A, Shibui T, Kohashi K, et al. Differential effects of atorvastatin and pitavastatin on inflammation, insulin resistance, and carotid intima-media thickness in patients with dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb.* 2015;22(11):1158-71. doi:10.5551/jat.29520.
58. Takayama K, Taki W, Toma N, et al. Effect of Pitavastatin on Preventing Ischemic Complications with Carotid Artery Stenting: A Multicenter Prospective Study — EPOCH-CAS Study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2014;37(6):1436-43. doi:10.1007/s00270-013-0813-x.
59. Nakamura T, Obata JE, Kitta Y, et al. Rapid stabilization of vulnerable carotid plaque within 1 month of pitavastatin treatment in patients with acute coronary syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2008;51(4):365-71. doi:10.1097/FJC.0b013e318165dcad.
60. Kodama K, Komatsu S, Ueda Y, et al. Stabilization and regression of coronary plaques treated with pitavastatin proven by angiography and intravascular ultrasound — the TOGETHAR trial. *Circ J.* 2010;74(9):1922-8. doi:10.1253/circj.cj-10-0038.
61. Nozue T, Yamamoto S, Tohyama S, et al. Comparison of the effects of pitavastatin versus pravastatin on coronary artery plaque phenotype assessed by tissue characterization using serial virtual histology intravascular ultrasound. *Heart Vessels.* 2015;30(1):36-44. doi:10.1007/s00380-013-0453-8.
62. Hattori K, Ozaki Y, Ismail TF, et al. Impact of Statin Therapy on Plaque Characteristics as Assessed by Serial OCT, Grayscale and Integrated Backscatter—IVUS. *J Am Coll Cardiol Img.* 2012;5(2):169-77. doi:10.1016/j.jcmg.2011.11.012.
63. Matsushita K, Hibi K, Komura N, et al. Effects of 4 statins on regression of coronary plaque in acute coronary syndrome. *Circ J.* 2016;8(7):1634-43. doi:10.1253/circj.CJ-15-1379.
64. Nishiguchi T, Kubo T, Tanimoto T, et al. Effect of early pitavastatin therapy on coronary fibrous-cap thickness assessed by optical coherence tomography in patients with acute coronary syndrome. The ESCORT study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(6):829-38. doi:10.1016/j.jcmg.2017.07.011.
65. Hiro T, Kimura T, Morimoto T, et al. for the 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.
66. Takashima H, Ozaki Y, Yasukawa T, et al. Impact of lipid-lowering therapy with pitavastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, on regression of coronary atherosclerotic plaque. *Circ J.* 2007;71(11):1678-84. doi:10.1253/circj.71.1678.
67. Toi T, Taguchi I, Yoneda S, et al. Early effect of lipid-lowering therapy with pitavastatin on regression of coronary atherosclerotic plaque — comparison with atorvastatin. *Circ J.* 2009;73(8):1466-72. doi:10.1253/circj.CJ-08-1051.
68. Taguchi I, Iimuro S, Iwata H, et al. High dose versus low-dose pitavastatin in Japanese patients with stable coronary artery disease (REAL-CAD): a randomized superiority trial. *Circulation.* 2018;137(19):1997-2009. doi:10.1161/circulationaha.117.032615.
69. Maruyama T, Takada M, Nishibori Y, et al. Comparison of preventive effect on cardiovascular events with different statins. The CIRCLE study. *Circ J.* 2011;75(8):1951-9. doi:10.1253/circj.CJ-10-1163.
70. Suh SY, Rha S-W, Ahn TH, et al. Long-term safety and efficacy of Pitavastatin in patients with acute myocardial infarction (from the Livalo Acute Myocardial Infarction Study [LAMIS]). *Am J Cardiol.* 2011;108(11):1530-5. doi:10.1016/j.amjcard.2011.07.009.
71. Hagiwara N, Kawala-Wayanabe E, Koyanagi R, et al. Low-density lipoprotein cholesterol targeting with pitavastatin + ezetimibe for patients with acute coronary syndrome and dyslipidemia: the HIJ-PROPER study, a prospective, open-label, randomized trial. *Eur Heart J.* 2017;38(29):2264-76. doi:10.1093/eurheartj/ehx162.
72. Takano H, Mizuma H, Kuwabara Y, et al. on behalf of the PEARL Study Investigators. Effects of Pitavastatin in Japanese Patients With Chronic Heart Failure. The Pitavastatin Heart Failure Study (PEARL Study). *Circ J.* 2013;77(4):917-25. doi:10.1253/circj.CJ-12-1062.
73. Im J, Kawada-Watanabe E, Yamaguchi J, et al. Baseline low-density lipoprotein cholesterol predicts the benefit of adding ezetimibe on statin in statin-naïve acute coronary syndrome. *Scientific Reports.* 2021;11(1):7480. doi:10.1038/s41598-021-87098-x.
74. Kurihara Y, Douzono T, Kawakita K, Nagasaka Y. A large-scale, long-term, prospective post-marketing surveillance of pitavastatin (LIVALO tablet) — LIVALO effectiveness and safety (LIVES) study. *Jpn Pharmacol Ther.* 2008;36:709-31.
75. Harada-Shiba M, Arisaka O, Ohtake A, Okada T and Suganami H: Efficacy and Safety of Pitavastatin in Japanese Male Children with Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb.* 2016;23(1):48-55. doi:10.5551/jat.28753.
76. Harada-Shiba M, Kastelein JJP, Hovingh GK, et al. Efficacy and Safety of Pitavastatin in Children and Adolescents with Familial Hypercholesterolemia in Japan and Europe. *J Atheroscler Thromb.* 2018;25(5):422-9. doi:10.5551/jat.42242.
77. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy — European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J.* 2015;36(17):1012-22. doi:10.1093/eurheartj/ehv043.
78. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, et al. The National Lipid Association's Muscle Safety Expert P. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol.* 2014;8(3Suppl.):S58-S71. doi:10.1016/j.jacl.2014.03.004.
79. Banach M, Rizzo M, Toth PP, et al. Statin intolerance — an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci.* 2015;11(1):1-23. doi:10.5114/aoms.2015.49807.
80. Ito MK, Maki KC, Brinton EA, et al. Muscle symptoms in statin users, associations with cytochrome P450, and membrane transporter inhibitor use: A subanalysis of the USAGE study. *J Clin Lipidol.* 2014;8(1):69-76. doi:10.1016/j.jacl.2013.10.006.
81. Yee LL, Wright EA. Pitavastatin calcium: clinical review of a new antihyperlipidemic medication. *Clin Ther.* 2011;33(8):1023-42. doi:10.1016/j.clinthera.2011.07.011.
82. Corsini A, Ceska R. Drug-drug interactions with statins: will pitavastatin overcome the statins' Achilles' heel? *Current Medical Research & Opinion.* 2011;27(8):1551-62. doi:10.1185/03007995.2011.589433.
83. Cziraky MJ, Willey VJ, McKenney JM, et al. Statin safety: an assessment using an administrative claims database. *Am J Cardiol.* 2006;97(8A):61C-68C. doi:10.1016/j.amjcard.2005.12.011.
84. Silva MA, Swanson AC, Gandhi PJ, Tataronis GR. Statin-related adverse events: a meta-analysis. *Clin Ther.* 2006;28(1):26-35. doi:10.1016/j.clinthera.2006.01.005.
85. Hyogo H, Ikegami T, Tokushige K, et al. Efficacy of pitavastatin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis with dyslipidemia: An open-label, pilot study. *Hepatol Res.* 2011;41:1057-65. doi:10.1111/j.1872-034X.2011.00849.x.
86. Han KH, Rha SW, Kang HJ, et al. Evaluation of short-term safety and efficacy of HMG-CoA 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). *J Clin Lipidol.* 2012;6(4):340-51. doi:10.1016/j.jacl.2012.01.009.
87. Davidson MH, Clark JA, Glass LM, Kanumalla A. Statin safety: an appraisal from the Adverse Event Reporting System. *Am. J. Cardiol.* 2006;97(8A):32C-43C. doi:10.1016/j.amjcard.2005.12.008.
88. 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-subanalysis of the LIVALO effectiveness and safety (LIVES) study. *J Atheroscler Thromb.* 2010;17(6):601-9. doi:10.551/jat.3764.
89. Kang WC, Kim M, Park SM, et al. Preventive Effect of Pretreatment with Pitavastatin on Contrast-Induced Nephropathy in Patients with Renal Dysfunction Undergoing Coronary Procedure: PRINCIPLE-II Randomized Clinical Trial. *J. Clin. Med.* 2020;9(11):3689. doi:10.3390/jcm9113689.
90. Abe M, Maruyama N, Maruyama T, et al. A trial of pitavastatin versus rosuvastatin for dyslipidemia in chronic kidney disease. *J Atheroscler Thromb.* 2015;22(12):1235-47. doi:10.5551/jat.29264.
91. Seo WW, Seo SI, Kim Y, et al. Impact of pitavastatin on new-onset diabetes mellitus compared to atorvastatin and rosuvastatin: a distributed network analysis of 10 real-world databases. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(1):82. doi:10.1186/s12933-022-01524-6.
92. Trias F, Pinto X, Corbella E, et al. Differences in the diabetogenic effect of statins in patients with prediabetes. The PRELIPID study. *Med Clin (Barc).* 2022;158(11):531-9. doi:10.1016/j.medcli.2021.06.018.
93. Yoon D, Sheen SS, Lee S, et al. Statins and risk for new-onset diabetes mellitus. A real-world cohort study using a clinical research database. *Medicine.* 2016;95(46):e5429. doi:10.1097/MD.00000000000005429.
94. Na E, Cho S, Kim DJ, et al. Time-varying and dose-dependent effect of long-term statin use on risk of type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):1-11. doi:10.1186/s12933-020-01037-0.
95. Yamazaki T, Kishimoto J, Ito C, et al. Japan Prevention Trial of Diabetes by Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance (the J-PREDICT study): rationale, study design, and clinical characteristics of 1269 patients. *Diabetol Int.* 2011;2:134-40. doi:10.1007/s13340-011-0032-0.
96. Chapman MJ, Orsoni A, Robillard P, et al. Effect of high-dose pitavastatin on glucose homeostasis in patients at elevated risk of new-onset diabetes: insights from the CAPITAIN and PREVAIL-US studies. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(5):775-84. doi:10.1185/03007995.2013.874989.
97. Liu P-Y, Lin L-Y, Lin H-J, et al. Pitavastatin and Atorvastatin Double-Blind Randomized CompARative Study among High-Risk Patients, Including Those with Type 2 Diabetes Mellitus, in Taiwan (PAPAGO-T Study). *PLOS ONE.* 2013;8(10):e76298. doi:10.1371/journal.pone.0076298.
98. Matsubara T, Naruse K, Arakawa T, et al. Impact of pitavastatin on high-sensitivity C-reactive protein and adiponectin in hypercholesterolemic patients with the metabolic syndrome: The PREMIUM Study. *J Cardiol.* 2012;60(5):389-94. doi:10.1016/j.jjcc.2012.07.012.
99. Hong YJ, Jeong MH, Bae JH, et al. Efficacy and safety of pitavastatins in patients with acute myocardial infarction: Livalo in Acute Myocardial Infarction Study (LAMIS) II. *Korean J Intern Med.* 2017;32(4):656-67. doi:10.3904/kjim.2016.016.
100. Vallejo-Vaz AJ, Seshasai SRK, Kurogi K, et al. Effect of pitavastatin on glucose, HbA1c and incident diabetes: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes. *Atherosclerosis.* 2015;241(12):409-18. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.001.

101. Thakker D, Nair S, Pagada A, et al. Statin use and the risk of developing diabetes: a network meta-analysis. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2016;25(10):1131-49. doi:10.1002/pds.4020.
102. Choi JY, Choi CU, 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;122(6):922-8. doi:10.1016/j.amjcard.2018.06.017.
103. Liu W-T, Lin C, Tsai M-C, et al. Effects of Pitavastatin, Atorvastatin, and Rosuvastatin on the Risk of New-Onset Diabetes Mellitus: A Single-Center Cohort Study. *Biomedicines* 2020;8(11):499. doi:10.3390/biomedicines8110499.
104. Wang Y, Fu X, Gu X, et al. Effects of intensive pitavastatin therapy on glucose control in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Am J Cardiovasc Dis*. 2017;7(4):89-96.
105. Lee H-Y, Han K-H, Chung W-B, et al. Safety and Efficacy of Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance and hyperlipidemia: randomized, open-labeled, multicentered, Phase IV Study. *Clinical Therapeutics*. 2020;42(10):2036-48. doi:10.1016/j.clinthera.2020.07.013.
106. Zhao W, Zhao SP. Different effects of statins on induction of diabetes mellitus: an experimental study. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:6211-23. doi:10.2147/DDDT.S87979.
107. Chrusciel P, Sahebkar A, Rembek-Wieliczko M, et al. Impact of statin therapy on plasma adiponectin concentrations: a systematic review and meta-analysis of 43 randomized controlled trial arms. *Atherosclerosis*. 2016;253:194-208. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.897.
108. Betteridge DJ, Carmena R. The diabetogenic action of statins: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(2):99-110. doi:10.1038/nrendo.2015.194.
109. Drew BG, Rye KA, Duffy SJ, et al. The emerging role of HDL in glucose metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(4):237-45. doi:10.1038/nrendo.2011.235.
110. Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009;302(2):179-88. doi:10.1001/jama.2009.976.
111. Wu X, Yu Z, Su W, et al. Low levels of ApoA1 improve risk prediction of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Lipidol*. 2017;11(2):362-8. doi:10.1016/j.jacl.2017.01.009.
112. Yamakawa T, Takano T, Tanaka S, et al. Influence of pitavastatin on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb*. 2008;15(5):269-75. doi:10.5551/jat.e562.
113. Motomura T, Okamoto M, Kitamura T, et al. Effects of pitavastatin on serum lipids and high sensitivity C-reactive protein in type 2 diabetic patients. *J Atheroscler Thromb*. 2009;16(5):546-52. doi:10.5551/jat.992.
114. Sasaki J, Ikeda Y, Kuribayashi T, et al. A 52-week, randomized, open-label, parallel-group comparison of the tolerability and effects of pitavastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol levels and glucose metabolism in Japanese patients with elevated levels of low density lipoprotein cholesterol and glucose intolerance. *Clin Ther*. 2008;30(6):1089-101. doi:10.1016/j.clinthera.2008.05.017.
115. Nomura S, Shouzu A, Omoto S, et al. Correlation between adiponectin and reduction of cell adhesion molecules after pitavastatin treatment in hyperlipidemic patients with type 2 diabetes mellitus. *Thromb Res*. 2008;122(1):39-45. doi:10.1016/j.thromres.2007.08.013.
116. Arai H, Hiro T, Kimura T, et al. for the JAPAN-ACS Investigators. More Intensive Effect of Intensive Lipid Lowering is associated with Regression of Coronary Atherosclerosis in diabetic Patients With Acute Coronary Syndrome. Sub-Analysis of JAPAN-ACS Study. *J. Atheroscler. Thromb*. 2010;17(10):1096-107. doi:10.5551/jat.5660.
117. Zhou X, Wu L, Chen Y, et al. Forty-eight weeks of statin therapy for type 2 diabetes mellitus patients with lower extremity atherosclerotic disease: Comparison of the effects of pitavastatin and atorvastatin on lower femoral total plaque areas. *J Diabetes Investig*. 2021;12(7):1278-86. doi:10.1111/jdi.13472.
118. 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:10.1586/ERS.1147.
119. Tarim BA, Fici F, Tengiz I, et al. Do Statins Counteract the Effect of Antidiabetic Drugs? Results of the SCEAD Study. *Yonsei Med J*. 2023;64(3):175-80. doi:10.3349/ymj.2022.0287.
120. Huang C, Huang Y, Hsu B. Pitavastatin improves glycosylated hemoglobin in patients with poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Investig*. 2016;7:769-76. doi:10.1111/jdi.12483.
121. Aberg JA, Sponseller CA, Ward DJ, et al. 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.
122. Grinspoon SK, Fitch KV, Zanni MV, et al. Pitavastatin to prevent cardiovascular disease in HIV infection. *N Engl J Med*. 2023;389(8):687-99. doi:10.1056/NEJMoa2304146.
123. Vergallo R, Patrono C. Cardiovascular disease prevention in people living with HIV: from REPRIEVE to a statin of grace. *Eur Heart J*. 2023;44(41):4308-9. doi:10.1093/eurheartj/ehad594.
124. Hoffmann U, Lu MT, Olalere D, et al. Rationale and design of the Mechanistic Substudy of the Randomized Trial to Prevent Vascular Events in HIV (REPRIEVE): Effects of pitavastatin on coronary artery disease and inflammatory biomarkers. *Am Heart J*. 2019;212:1-12. doi:10.1016/j.ahj.2019.02.011.