

УДК 61.6.12/13-004.6 – 036 – 08:615.22

Г.В. Дзяк<sup>1</sup>,  
К.Ю. Егоров<sup>2</sup>,  
Э.Л. Колесник<sup>1</sup>

## ПИТАВАСТАТИН – НОВЫЙ ИНГИБИТОР ГМГ-КОА-РЕДУКТАЗЫ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»  
кафедра госпитальной терапии № 2<sup>1</sup>  
(зав. – академик НАМН Украины, д. мед. н., проф. Г.В. Дзяк)  
кафедра пропедевтики внутренней медицины<sup>2</sup>  
(зав. – д. мед. н., проф. Т.А. Хомазюк)  
ул. Дзержинского, 9, Днепропетровск, 49000, Украина  
SE "Dnipropetrovsk medical academy Ministry of Health of Ukraine"  
Dzerzhinskogo str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine  
e-mail: [eteri.kolesnik@gmail.com](mailto:eteri.kolesnik@gmail.com)

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, дислипидемия, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, питавастатин, статины

**Key words:** cardiovascular diseases, atherosclerosis, dyslipidemia, inhibitors of the HMG-CoA reductase, pitavastatin, statins

**Резюме.** Питавастатин – новый ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы: особенности клинической фармакологии и перспективы застосування при лікуванні серцево-судинних захворювань. Дзяк Г.В., Єгоров К.Ю., Колесник Е.Л. Серцево-судинна смертність в Україні становить 66,3% від загальної смертності, у структурі якої превалюють захворювання, зумовлені атеросклерозом – інфаркт міокарда, мозковий інсульт, атеросклероз периферійних артерій. Одним з найбільш ефективних засобів успішної профілактики серцево-судинних захворювань є лікарські препарати, що знижують вміст атерогенних ліпідів у крові. Статины є препаратами першого вибору згідно з міжнародними й національними рекомендаціями щодо лікування хворих з дисліпідеміями й атеросклерозом. У статті наведені особливості фармакокінетики і фармакодинаміки, аналіз результатів клінічних досліджень і даних щодо ефективності й безпеки нового інгібітора ГМГ-КоА-редуктази – питавастатину (Лівазо © (Recordati, Італія)). Дані цілого ряду досліджень свідчать, що питавастатин значно знижує рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності вже через 12 тижнів спостереження, а також сприяє значному регресу атеросклеротичних бляшок. Показано, що питавастатин має низький рівень лікарських взаємодій та побічних дій, високий рівень безпеки та добре переноситься незалежно від віку пацієнтів та расової приналежності. Питавастатин – новий ефективний інгібітор ГМГ-КоА-редуктази, який з успіхом використовується у багатьох країнах світу для лікування дисліпідемій у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, цукровим діабетом, захворюваннями нирок, а також іншими коморбідними станами.

**Abstract.** Pitavastatin – a new inhibitor of the HMG-CoA reductase: peculiarities of clinical pharmacology and perspectives of its usage in treatment of cardiovascular diseases. Dzyak G.V., Yegorov K.Yu., Kolesnik E.L. Cardiovascular mortality makes up 66.3 % of the total mortality in Ukraine. Myocardial infarction, stroke, atherosclerosis of peripheral arteries are the diseases caused by atherosclerosis and are prevalent in the mortality structure. One of the most effective means of successful prevention of cardiovascular disease are drugs that reduce the content of atherogenic lipids in the blood. Statins are the first line drugs for the treatment of patients with dyslipidemia and atherosclerosis in accordance with national and international guidelines. The article presents the features of the pharmacokinetics and pharmacodynamics, results of clinical trials and data on the efficacy and safety of a new inhibitor of the HMG-CoA reductase – pitavastatin (Livazo © (Recordati, Italy)). Data from several multicenter randomized studies indicate that pitavastatin significantly reduces the level of cholesterol low-density lipoproteins and triglycerides, significantly increases the level of cholesterol high-density lipoproteins after 12 weeks of observation, and contributes to a significant regression of atherosclerotic plaques. It was shown that pitavastatin has a high level of safety and is well tolerated regardless of patients' age and racial origin. Pitavastatin is a new effective inhibitor of HMG-CoA reductase, which has been successfully used in many countries for the dyslipidemia treatment in patients with cardiovascular disease, diabetes, kidney diseases and other comorbid conditions.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) сохраняют лидирующее положение среди причин смертности в большинстве стран Восточной Европы, включая Украину. Сердечно-сосудистая смертность в нашей стране составляет 66,3% от общей смертности, в структуре которой преобладают заболевания, обусловленные атеросклерозом – инфаркт миокарда, мозговой инсульт, атеросклероз периферических артерий [1].

В исследовании «Европейская акция по первичной и вторичной профилактике с использованием вмешательств, снижающих частоту неблагоприятных событий» (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events – EUROASPIRE III) установлено, что за период 2006-2007 гг. в 22 странах Европы липидоснижающую терапию получали лишь 88,8% пациентов с дислипидемией и у 43% из них не был достигнут рекомендуемый целевой уровень ОХС [13].

В аналогичном исследовании «Проект по оценке липидной терапии-2» (LIPID-2 – Lipid Treatment Assessment Project) отмечено, что у 16%-53% пациентов не удалось достичь рекомендуемого национальными рекомендациями целевого уровня ХС-ЛПНП в 9 проанализированных странах мира [14].

Одним из наиболее эффективных средств успешной профилактики ССЗ являются лекарственные препараты, понижающие содержание атерогенных липидов в крови. В соответствии с международными и национальными рекомендациями по лечению больных с дислипидемиями

и атеросклерозом (ESH/ESC 2012, Ассоциация кардиологов Украины 2012 г.), ингибиторы 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) (статины) являются препаратами первого выбора. Статины хорошо изучены и высокоэффективны в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и улучшении прогноза в первичной и вторичной профилактике.

С момента первого клинического использования статинов в начале 1970-х годов в мире зарегистрированы ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин, розувастатин и питавастатин.

В систематическом обзоре 75 рандомизированных клинических исследований, сравнивавших эффективность и безопасность статинов в различных дозах, отмечено, что при использовании аторвастатина в суточной дозе 10 мг, флувастатина 80 мг, ловастатина 40-80 мг и симвастатина 20 мг уровень ХС-ЛПНП снизился на 30-40%, а флувастатина 40 мг, ловастатина 10-20 мг, правастатина 20-40 мг и симвастатина 10 мг – на 20-30% [4]. Снижение уровня ХС-ЛПНП более чем на 40% достигнуто лишь при применении розувастатина в дозе 5-40 мг и аторвастатина 20-80 мг. Однако при самостоятельных исследованиях отдельных препаратов аналогичный эффект отмечен при использовании питавастатина в существенно более низких дозах – 2-4 мг, что выводит этот статин в ранг самых сильнодействующих [14] (рис.1).

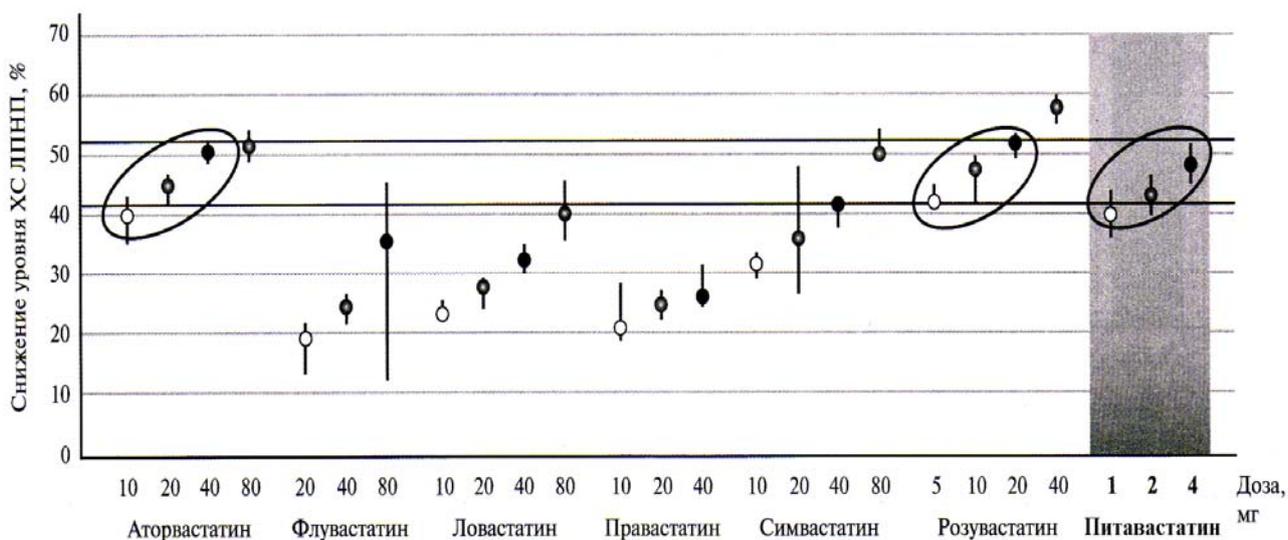


Рис. 1. Сравнение наиболее эффективных статинов, способствующих снижению уровня ХС ЛПНП [4]

Питавастатин является относительно новым членом семьи статинов [15]. Препарат впервые введен в клиническую практику в 2003 году в Японии для лечения первичной гиперлипидемии или смешанной дислипидемии. В последующем питавастатин был разрешен к применению в 13 странах мира, в том числе в США, Японии, Китае, Германии и Испании. Недавно питавастатин был одобрен для использования также в Великобритании, Австралии и Франции. В 2013 году питавастатин был зарегистрирован в Украине под торговым названием Ливазо® (Recordati, Италия).

#### **Клиническая фармакология питавастатина**

Питавастатин представляет собой новый мощный синтетический ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы четвертого поколения с уникальной структурой молекулы, которая включает в себя группу циклопропила и обеспечивает улучшенную фармакокинетику, увеличение системной биодоступности [17], высокий уровень пероральной абсорбции [16, 19], эффективное снижение ЛПНП при применении низких доз и выраженное влияние на холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) [5, 22, 24, 27,].

Абсолютная биодоступность питавастатина составляет 51%. Питавастатин быстро всасывается в верхних отделах ЖКТ. Всасывание не зависит от приема пищи. Пиковая концентрация (С<sub>max</sub>) препарата в плазме крови достигается на протяжении 1 ч. после приема внутрь и не зависит от времени приема препарата. В то же время С<sub>max</sub> питавастатина в плазме крови снижается на 43% при применении с пищей с высоким содержанием жиров, но АUC (площадь под кривой «концентрация – время») остается неизменной. Период полувыведения (T<sub>1/2</sub>) из плазмы крови колеблется от 5,7 ч. (1 доза) до 8,9 ч. (равновесное состояние), среднее геометрическое перорального клиренса составляет 43,4 л/ч после одноразовой дозы. Менее 5% питавастатина выводится с мочой [25].

Питавастатин более чем на 99% связывается с белками плазмы крови, в основном с альбумином и α1-кислотным гликопротеином. Средний объем распределения препарата составляет около 148 л. Питавастатин в неизменном виде большей частью препарата находится в плазме крови [25].

Благодаря синтетической циклопропильной группе питавастатин лишь незначительно метаболизируется в гепатоцитах по системе цитохрома Р450 (СYP) 2С9, а не всех СYP3А4 с образованием неактивных метаболитов. В

результате питавастатин выводится из организма в неизменном виде с желчью и поглощается в тонком кишечнике, готовый к энтерогепатической рециркуляции. Этот процесс объясняет высокую биодоступность питавастатина по отношению к большинству других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и способствует его длительной продолжительности действия [27].

Ни питавастатин, ни его основной метаболит – неактивный лактон не оказывают ингибирующего действия на ферменты СYP, а ингибиторы СYP3А4 не влияют на концентрацию питавастатина. Более того, Р-гликопротеин-опосредованный транспорт не играет значительной роли в распределении препарата, а питавастатин, в свою очередь, не ингибирует активность Р-гликопротеина.

Питавастатин транспортируется в печень несколькими носителями, в том числе organic anion transporting polypeptide 1В1 (ОАТР1В1) и ОАТР1В3. Однако ингибиторы ОАТР1В1 относительно мало влияют на концентрацию препарата в плазме по сравнению с другими статинами. В целом, взаимодействие, за исключением нескольких ингибиторов печеночных транспортеров, таких как циклоспорин, не является клинически значимым. Следовательно, питавастатин имеет минимальные взаимодействия с лекарствами и продуктами питания, что особенно важно при лечении дислипидемии у пациентов, вынужденных принимать несколько препаратов одновременно [5].

Появление питавастатина в перечне доступных для назначения статинов обеспечивает врачам новый вариант лечения, который, как ожидается, имеет низкий риск развития лекарственных взаимодействий и связанных с этим классом препаратов побочным действием лекарств. Этот факт в сочетании с эффективностью питавастатина в отношении снижения ЛПНП должен помочь врачам индивидуализировать гиполипидемическую терапию, основанную на профиле пациента и сопутствующих препаратах [7].

По результатам исследования Jung J.A. et al. (2012), у здоровых мужчин-добровольцев фармакокинетические профили питавастатина и валсартана, применяемых в качестве монотерапии, были сравнимы с комбинированной терапией. Одновременное введение питавастатина и валсартана существенно не влияло на индивидуальные фармакокинетические свойства препаратов и в целом хорошо переносилось, что создает предпосылки для проведения более широкомасштабных исследований у больных гипертонической болезнью с гиперлипидемией [21].

При изучении лекарственных взаимодействий между питавастатином и варфарином было показано, что фармакодинамика и фармакокинетика варфарина не отличались при использовании варфарина как в качестве монотерапии, так и одновременном применении с питавастатином. Лекарственных взаимодействий между питавастатином и варфарином выявлено не было [8].

По данным Stender S., возраст не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику питавастатина. Препарат обеспечивает превосходную эффективность и переносимость у пожилых пациентов [28, 23]. Также не отмечено различий между фармакокинетическими профилями питавастатина у здоровых добровольцев монголоидной и европеоидной рас [30].

Согласно данным Мао Y. et al. (2012), питавастатин демонстрирует не только значимую эффективность у пациентов с гиперхолестеринемией, но и высокую безопасность [26].

У больных с тяжелой почечной недостаточностью без гемодиализа однократный прием питавастатина в дозе 4 мг продемонстрировал хорошую переносимость и отсутствие выраженных побочных реакций [6].

По результатам исследования PITCH (Pitavastatin versus atorvastatin to evaluate the effect on patients with hypercholesterolemia and mild to moderate hepatic damage), обычные дозы аторвастатина и питавастатина эффективно и безопасно снижают повышенные концентрации печеночных ферментов [11].

#### **Результаты клинических исследований**

Многоцентровое, рандомизированное, открытое 12-недельное исследование SHIVA по сравнению эффективности и безопасности питавастатина 2 мг/сут и аторвастатина 10 мг/сут у 204 японских пациентов с гиперхолестеринемией (ОХ 220 мг/дл или выше) показало значительное снижение ХС ЛПНП на 42,6% и 44,1% и уровня ТГ на 17,3% и 10,7% в группах питавастатина и аторвастатина соответственно. При этом отмечено, что через 12 недель лечения питавастатин увеличивал содержание сывороточного ХС ЛПВП по сравнению с исходным на 3,2% ( $p < 0,033$ ), в отличие от аторвастатина, где изменения ХС ЛПВП носили недостоверный характер (1,7%;  $p < 0,221$ ) [18].

Результаты другого сравнительного исследования PIAT по оценке влияния питавастатина (2 мг/сут) и аторвастатина (10 мг/сут) на уровне ХС-ЛПВП (первичная конечная точка) у больных с гиперхолестеринемией и нарушением толерантности к глюкозе показали, что процентное увеличение ХС ЛПВП было существенно выше в

группе питавастатина по сравнению с группой аторвастатина (8,2% против 2,9%;  $p = 0,031$ ) [3].

По результатам исследования LIVES (LIVALO Effectiveness and Safety), при обследовании более 20 000 пациентов с гиперхолестеринемией, которые получали питавастатин длительно до 2 лет целевой уровень ХС ЛПНП был достигнут у 88,2% пациентов с низким уровнем риска ( $< 160$  мг/дл), у 82,7% пациентов со средним риском ( $< 140$  мг/дл), у 66,5% пациентов группы высокого риска развития ССО ( $< 120$  мг/дл) и у 50,3% пациентов с целью вторичной профилактики ( $< 100$  мг/дл). При этом было показано, что даже у пациентов с низким уровнем ХС ЛПВП на 104 неделе наблюдения отмечалось значительное снижение общего холестерина (ОХС) на 21,0%, ХС ЛПНП на 31,3% и триглицеридов (ТГ) на 6,1% [20].

В исследовании MEGA при применении правастатина установлено снижение уровня ХС ЛПНП с 156,7 мг/дл до 122,7 мг/дл. В исследовании LEM при лечении с применением флувастатина отмечено снижение уровня ХС ЛПНП с 172,5 мг/дл до 123,4 мг/дл. В представленном исследовании при назначении питавастатина уровень ХС ЛПНП снижался с 162,4 мг/дл до 108,5 мг/дл, что подтвердило высокую эффективность питавастатина.

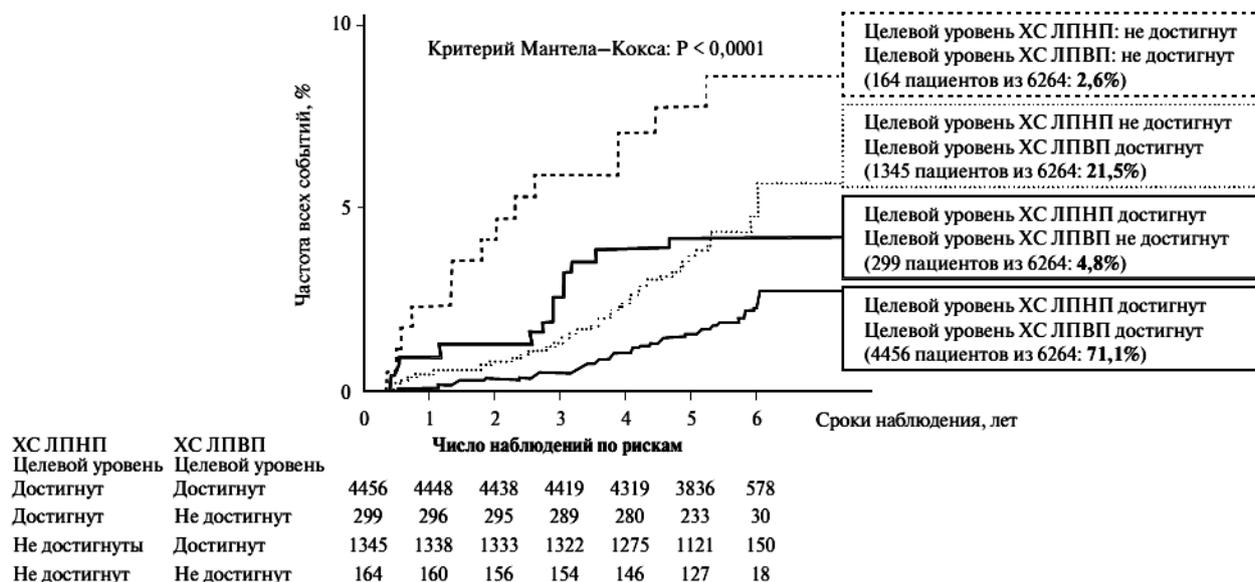
Дополнительный анализ исследования LIVES у пациентов с ССЗ и хронической болезнью почек показал, что увеличение скорости клубочковой фильтрации ( $+5,4$  мл/мин/ $1,73\text{м}^2$ ) регистрировалось после 2-х лет лечения питавастатином ( $p < 0,001$ ). При лечении питавастатином более чем 5000 больных сахарным диабетом был также продемонстрирован положительный эффект препарата на уровень гликизированного гемоглобина А1с у 1200 пациентов. За 2-х летний период лечения питавастатином HbA1c постепенно снизился на 0,28% [20].

По окончании исследуемого периода была проведена дополнительная фаза исследования LIVES для изучения отдаленных результатов и частоты сердечно-сосудистых (СС) и cerebro-vascularных событий (ЦВС) в последующие 3 года, в которую были включены 6582 пациента [2] (рис.2, 3).

Эти результаты свидетельствуют, во-первых, о важности контроля не только уровня ХС ЛПНП, но и ХС ЛПВП в пределах целевого диапазона и, во-вторых, определение уровня ХС ЛПНП и ХС ЛПВП даже на ранних этапах применения питавастатина позволяет прогнозировать риск возникновения СС/ЦВС при последующем лечении. Чем более выражено снижение уровня ХС ЛПНП и повышение уровня ХС

ЛПВП в начале лечения, тем меньше вероятность возникновения указанных событий в последующем, что является дополнительным подтверждением длительного эффекта питавастатина.

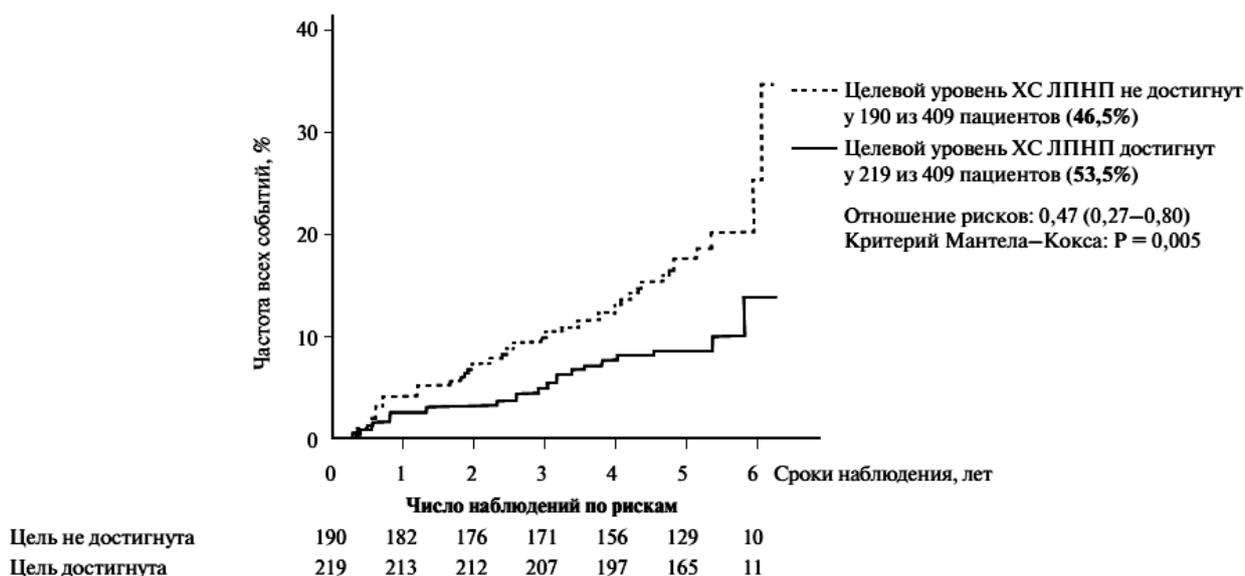
Кроме того, в этом исследовании питавастатин показал высокую безопасность и малое количество побочных реакций [2] (табл.).



**Рис. 2.** Связь между достижением целевого уровня липидов и общей частотой всех событий при лечении с применением питавастатина

Особый научный интерес представляет исследование Kishida K. et al., в котором авторы использовали индекс РН ( $\Delta$  объема бляшек в венеч-

ных артериях /  $\Delta$  ХС ЛПВП) в качестве гипотетического клинического индекса выведения ХС ЛПВП из атероматозных бляшек (рис 4.).



**Рис. 3.** Связь между достижением целевого уровня ХС ЛПНП и общей частотой всех событий при лечении пациентов с ИБС в анамнезе

## Лекарственные побочные реакции в исследовании LIVES

Побочные реакции	Число пациентов	
	абс.	%
Повышение активности креатинкиназы (креатинфосфокиназы) в сыворотке	142	2,16
Повышение активности аланинаминотрансферазы	85	1,29
Повышение активности аспаргатаминотрансферазы	74	1,12
Повышение уровня гаммагуанозинтрифосфата	59	0,90
Повышение активности лактатдегидрогеназы	32	0,49
Миалгия	27	0,41

Как показал проведенный анализ, наиболее значительный регресс атеросклеротических бляшек вследствие повышения уровня ХС ЛПВП (индекс РН) отмечен при применении питавастатина по сравнению с таковым при назначении четырех других статинов [12].

Выраженный гиполипидемический эффект и безопасное влияние питавастатина на содержание глюкозы в крови были продемонстрированы Мао Y. et al. при лечении пациентов с сахарным диабетом в сочетании с гиперхолестеринемией [29].

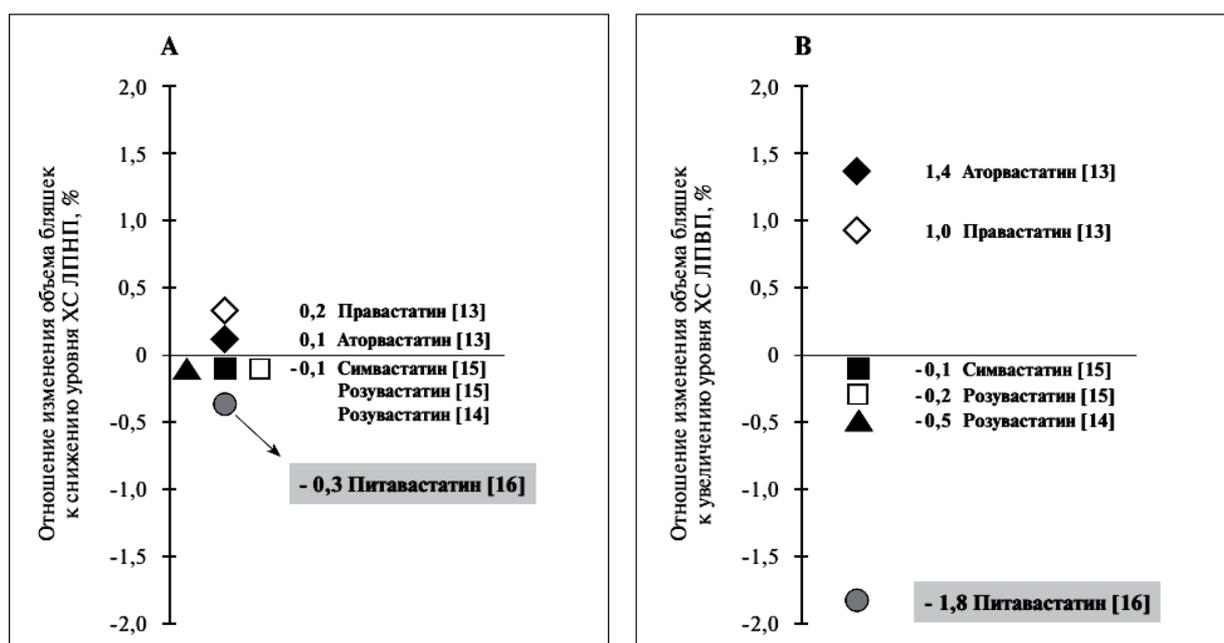


Рис. 4. Индексы РЛ (А) и РН (Б) для каждого статина. Индекс РЛ использовали в качестве внутреннего контроля для оценки эффективности снижения в сыворотке уровня ХС ЛПНП в отношении предупреждения прогрессирования атеросклероза на 1%

В исследовании JAPAN-ACS (Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome) оценивались эффекты питавастатина 4 мг/сут и аторвастатина 20 мг/сут на объем бляшки с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) [9].

Изменения уровня ХС ЛПНП в среднем по группам составили  $-36,2 \pm 19,5\%$  в группе питавастатина и  $-35,8 \pm 22,9\%$  в группе аторвас-

татаина. У пациентов, принимавших питавастатин, процент изменения объема бляшек составил  $-16,9 \pm 13,9\%$  и  $-18,1 \pm 14,2\%$  ( $p=0,5$ ) у пациентов, принимавших аторвастатин соответственно. Полученные данные исследования JAPAN-ACS показали, что питавастатин и аторвастатин в равной степени влияют на уменьшение объема атеросклеротической бляшки [9].

Питавастатин оказывал благотворное влияние на диастолическую функцию левого желудочка,

а также структуру и функцию левого предсердия у пожилых пациентов с артериальной гипертензией. Лечение питавастатином может быть связано с более низкой частотой развития фибрилляции предсердий [10].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно современным рекомендациям, первичная и вторичная профилактика ССЗ без статинов невозможна. Адекватная терапия статинами в повседневной клинической практике – неотложная задача стратегического значения, успешное решение которой обеспечит реальную возможность снижения сердечно-сосудистой

смертности и увеличение продолжительности жизни. И среди всех статинов питавастатин выгодно отличается своими свойствами. Это эффективное и хорошо переносимое средство для лечения пациентов с гиперхолестеринемией и дислипидемией. Особенно при снижении уровня ХС ЛПВП питавастатин обеспечивает снижение уровня ХС ЛПНП до целевого значения. Также он обладает низкой частотой побочных реакций и низкой вероятностью взаимодействия с другими лекарственными средствами у пациентов, которым проводится комплексная терапия.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Динаміка стану здоров'я народу України та регіональні особливості. Аналітично-статистичний посібник / Коваленко В.М., Манойленко Т.С., Кириченко А.Г., Ревенько І.Л. – К., 2012. – 53 с.
2. A Large-Scale Survey on Cardio-Cerebrovascular Events During pitavastatin (LIVALO Tablet) Therapy in Japanese patients with Hypercholesterolemia – LIVALO Effectiveness and Safety Study Extension (LIVES Study Extension) / T. Teramoto, M. Urashima, H. Shimano [et al.] // *Jpn. Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol.39. – P.789-803.
3. A 52-week, randomized, open-label, parallel-group comparison of the tolerability and effects of pitavastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol levels and glucose metabolism in Japanese patients with elevated levels of low-density lipoprotein cholesterol and glucose intolerance / J. Sasaki, Y. Ikeda, T. Kuribayashi [et al.] // *Clin. Ther.* – 2008. – Vol.30. – P.1089-1101.
4. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins / T.C. Weng, Y.H. Yang, S.J. Em [et al.] // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 2010. – Vol.35. – P.139-151.
5. Catapano A.L. Pitavastatin – pharmacological profile from early phase studies / A.L. Catapano // *Atheroscler.* – 2010. – Vol.12. Suppl. 1. – P.3-7.
6. Comparison of the safety, tolerability, and pharmacokinetic profile of a single oral dose of pitavastatin 4 mg in adult subjects with severe renal impairment not on hemodialysis versus healthy adult subjects / R.E. Morgan, S.E. Campbell, C.Y. Yu [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2012. – Vol.60, N 1. – P.42-48.
7. Corsini A. Drug-drug interactions with statins: will pitavastatin overcome the statins' Achilles' heel? / A. Corsini, R. Ceska // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2011. – Vol. 27, N 8. – P.1551-1162.
8. Drug-drug interaction study to assess the effects of multiple-dose pitavastatin on steady-state warfarin in healthy adult volunteers / Y. Inagaki, T. Hunt, B. Arana [et al.] // *J. Clin. Pharmacol.* – 2011. – Vol.51, N 9. – P.1302-1309.
9. 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) / T. Hiro, T. Kimura, T. Morimoto [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol.54. – P.293-302.
10. Effects of pitavastatin on cardiac structure and function and on prevention of atrial fibrillation in elderly hypertensive patients: a prospective study of 2-years' follow-up / S. Warita, M. Kawasaki, R. Tanaka [et al.] // *Circ. J.* – 2012. – Vol.76, N 12. – P.2755-2762.
11. 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) / K.H. Han, S.W. Rha, H.J. Kang [et al.] // *J. Clin. Lipidol.* – 2012. – Vol.6, N 4. – P.340-351.
12. Kishida K. Importance of Assessing the Effect of Statins on the Function of High-Density Lipoproteins on Coronary Plaque / K. Kishida, T. Funahashi, I. Shimomura // *Cardiovascular & Haematological Disorders-Drug Targets* – 2012. – Vol.12. – P.28-34.
13. Kotseva K. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries / K. Kotseva, D. Wood, B.G. De // *Eur. J. Cardiovasc. Prev Rehabil.* – 2009. – Vol.16. – P.121-137.
14. Lipid treatment assessment project 2: a multinational survey to evaluate the proportion of patients achieving low-density lipoprotein cholesterol goals / D.D. Waters, C. Brotons, C.W. Chiang [et al.] // *Circulation.* – 2009. – Vol.120. – P.28-34.
15. Masana L. Pitavastatin in cardiometabolic disease: therapeutic profile / L. Masana // *Cardiovasc Diabetol.* – 2013. – Vol.12, Suppl. 1. – S2.
16. Metabolic fate of pitavastatin (NK-104), a new inhibitor of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A reductase. Effects on drug-metabolizing systems in rats and humans / H. Fujino, I. Yamada, S. Shimada [et al.] // *Arzneimittelforschung.* – 2002. – Vol.12. – P.745-753.

17. Mukhtar R.Y. Pitavastatin / R.Y. Mukhtar, J. Reid, J.P. Reckless // *Int. J. Clin. Pract.* – 2005. – Vol.12. – P.239–252.
18. Multicenter collaborative randomized parallel group comparative study of pitavastatin and atorvastatin in Japanese hypercholesterolemic patients: collaborative study on hypercholesterolemia drug intervention and their benefits for atherosclerosis prevention (CHIBA study) / K. Yokote, H. Bujo, H. Hanaoka [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2008. – Vol.201, N 2. – P.345–352.
19. Neuvonen P.J. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance / P.J. Neuvonen, M. Niemi, J.T. Backman // *Clin. Pharmacol Ther.* – 2006. – Vol.12. – P.565–581.
20. New evidence on pitavastatin: efficacy and safety in clinical studies / T. Teramoto, H. Shimano, K. Yokote [et al.] // *Expert Opin Pharmacother.* – 2010. – Vol. 11, N 5. – P.817–828.
21. Pharmacokinetic interaction between pitavastatin and valsartan: a randomized, open-labeled crossover study in healthy male Korean volunteers / J.A. Jung, Y.H. Noh, S. Jin [et al.] // *Clin. Ther.* – 2012. – Vol.34, N 4. – P.958–965.
22. Pharmacological profile of a novel synthetic inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase / T. Aoki, H. Nishimura, S. Nakagawa [et al.] // *Arzneimittelforschung*. – 1997. – Vol.12. – P.904–909.
23. Pitavastatin shows greater lipid-lowering efficacy over 12 weeks than pravastatin in elderly patients with primary hypercholesterolaemia or combined (mixed) dyslipidaemia / S. Stender, D. Budinski, M. Gosho [et al.] // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2013. – Vol.20, N 1. – P.40–53.
24. Relative induction of mRNA for HMG CoA reductase and LDL receptor by five different HMG-CoA reductase inhibitors in cultured human cells / S. Morikawa, M. Umetani, S. Nakagawa [et al.] // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2000. – Vol.12. – P.138–144.
25. RxList. Livalo (pitavastatin) drug – clinical pharmacology / [Электронный ресурс]. Режим доступа: [http:// www.rxlist.com/livalo-drug/clinical-pharmacology.htm](http://www.rxlist.com/livalo-drug/clinical-pharmacology.htm)
26. Safety and efficacy of pitavastatin in patients with hypercholesterolemia: a multicenter study / Y. Mao, J.M. Yu, Y.Q. Zhan [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2012. – Vol.92, N 14. – P.968–973.
27. Saito Y. Pitavastatin: an overview / Y. Saito // *Atheroscler.* – 2011. – Vol. 12. Suppl. 1. – P.272–276.
28. Stender S. Pitavastatin demonstrates long-term efficacy, safety and tolerability in elderly patients with primary hypercholesterolaemia or combined (mixed) dyslipidaemia / S. Stender, D. Budinski, N. Hounslow // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2013. – Vol.20, N 1. – P.29–39.
29. The effect of pitavastatin on blood glucose and its efficacy in diabetic patients with hypercholesterolemia / Y. Mao, J.M. Yu, F. Zhang [et al.] // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* – 2012. – Vol.51, N 7. – P.508–512.
30. Warrington S. Comparison of the pharmacokinetics of pitavastatin by formulation and ethnic group: an open-label, single-dose, two-way crossover pharmacokinetic study in healthy Caucasian and Japanese men / S. Warrington, S. Nagakawa, N. Hounslow // *Clin. Drug. Investig.* – 2011. – Vol.31, N 10. – P.735–743.

## REFERENCES

1. Kovalenko VM, Manojlenko TS, Kyrychenko AG, Reven'ko IL. The dynamics of people's health in Ukraine and regional peculiarities. Analytical and statistical manual. Kyiv. National Scientific Centre "MD Strazhesko Institute of Cardiology" MAS of Ukraine. 2012:53.
2. Teramoto T, Urashima M, Shimano H. 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;39:789–803.
3. 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;30:1089–101.
4. Weng TC, Yang YH, Em SJ et al. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther.* 2010;35:139–51.
5. Catapano AL. Pitavastatin – pharmacological profile from early phase studies. *Atheroscler Suppl.* 2010;12: 3–7.
6. Morgan RE, Campbell SE, Yu CY et al. Comparison of the safety, tolerability, and pharmacokinetic profile of a single oral dose of pitavastatin 4 mg in adult subjects with severe renal impairment not on hemodialysis versus healthy adult subjects. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2012;60(1):42–48.
7. Corsini A, Ceska R. Drug-drug interactions with statins: will pitavastatin overcome the statins' Achilles' heel?. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(8):1551–162.
8. Inagaki Y, Hunt T, Arana B et al. Drug-drug interaction study to assess the effects of multiple-dose pitavastatin on steady-state warfarin in healthy adult volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2011;51(9):1302–09.
9. Hiro T, Kimura T, Morimoto T et al. 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;54:293–302.
10. Warita S, Kawasaki M, Tanaka R et al. Effects of pitavastatin on cardiac structure and function and on prevention of atrial fibrillation in elderly hypertensive patients: a prospective study of 2-years' follow-up. *Circ J.* 2012;76(12):2755–62.
11. 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.

12. 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; 12:28-34.

13. Kotseva K, Wood D, De BG. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur. J. Cardivasc. Prev Rehabil.* 2009;16:121-37.

14. Waters DD, Brotons C, Chiang CW et al. Lipid treatment assessment project 2: a multinational survey to evaluate the proportion of patients achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Circulation.* 2009;120:28-34.

15. Masana L. Pitavastatin in cardiometabolic disease: therapeutic profile. *Cardiovasc Diabetol.* 2013;12(1):2.

16. Fujino H, Yamada I, Shimada S et al. Metabolic fate of pitavastatin (NK-104), a new inhibitor of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A reductase. Effects on drug-metabolizing systems in rats and humans. *Arzneimittelforschung.* 2002;12:745-53.

17. Mukhtar RY, Reid J, Reckless JP. Pitavastatin. *Int J Clin Pract.* 2005;12:239-52.

18. 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.

19. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;12:565-81.

20. Teramoto T, Shimano H, Yokote K et al. New evidence on pitavastatin: efficacy and safety in clinical studies. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11(5):817-28.

21. Jung JA, Noh YH, Jin S et al. Pharmacokinetic interaction between pitavastatin and valsartan: a randomized, open-labeled crossover study in healthy male Korean volunteers. *Clin Ther.* 2012;34(4):958-65.

22. Aoki T, Nishimura H, Nakagawa S et al. Pharmacological profile of a novel synthetic inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase. *Arzneimittelforschung.* 1997;12:904-9.

23. Stender S, Budinski D, Gosho M et al. Pitavastatin shows greater lipid-lowering efficacy over 12 weeks than pravastatin in elderly patients with primary hypercholesterolaemia or combined (mixed) dyslipidaemia. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20(1):40-53.

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;12:138-44.

25. RxList. Livalo (pitavastatin) drug – clinical pharmacology / [Electronic resource]. Access mode: <http://www.rxlist.com/livalo-drug/clinical-pharmacology.htm>

26. Mao Y, Yu JM, Zhan YQ et al. Safety and efficacy of pitavastatin in patients with hypercholesterolemia: a multicenter study. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2012;92(14):968-73.

27. Saito Y. Pitavastatin: an overview. *Atheroscler Suppl.* 2011;12:272-76.

28. Stender S, Budinski D, Hounslow N. Pitavastatin demonstrates long-term efficacy, safety and tolerability in elderly patients with primary hypercholesterolaemia or combined (mixed) dyslipidaemia. *Eur. J Prev. Cardiol.* 2013;20(1):29-39.

29. Mao Y, Yu JM, Zhang F et al. The effect of pitavastatin on blood glucose and its efficacy in diabetic patients with hypercholesterolemia. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2012;51(7):508-12.

30. Warrington S, Nagakawa S, Hounslow N. Comparison of the pharmacokinetics of pitavastatin by formulation and ethnic group: an open-label, single-dose, two-way crossover pharmacokinetic study in healthy Caucasian and Japanese men. *Clin Drug Investig.* 2011;31(10):735-43.

