

# Питавастатин: фокус на безопасность и лекарственные взаимодействия

Л.О. Минушкина<sup>✉1</sup>, Д.А. Затеищиков<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №51» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

## Аннотация

Питавастатин – препарат из группы ингибиторов редуцтазы гидроксиметил-глутарового кофермента А, обладающий хорошей гиполипидемической эффективностью, отсутствием значимого влияния на риск развития сахарного диабета. Этот препарат в незначительной степени метаболизируется системой цитохромов Р450, что минимизирует риск возможных лекарственных взаимодействий. С другой стороны, на эффективность и безопасность этого препарата могут влиять ингибиторы пептидного органического анионного транспортера. В обзоре суммированы данные существующих в настоящее время исследований, посвященных проблемам лекарственных взаимодействий питавастатина.

**Ключевые слова:** питавастатин, безопасность, лекарственные взаимодействия, цитохром, транспортер

**Для цитирования:** Минушкина Л.О., Затеищиков Д.А. Питавастатин: фокус на безопасность и лекарственные взаимодействия. CardioSomatika. 2021; 12 (1): 48–53. DOI: 10.26442/22217185.2021.1.200634

REVIEW

# Pitavastatin: focus on safety and drug interactions

Larisa O. Minushkina<sup>✉1</sup>, Dmitry A. Zateyshchikov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>City Clinical Hospital №51, Moscow, Russia

## Abstract

Pitavastatin is a drug from the group of HMG-CoA reductase inhibitors, which has good lipid-lowering efficacy and has no significant effect on the risk of diabetes mellitus. This drug is non significantly metabolized by the P450 cytochrome system, which minimizes the risk of possible drug-drug interactions. Peptide organic anionic transporter inhibitors also may affect the efficacy and safety of the drug. This review summarizes the data on the problems of drug interactions of pitavastatin.

**Keywords:** pitavastatin, safety, drug interactions, cytochrome, transporter

**For citation:** Minushkina LO, Zateyshchikov DA. Pitavastatin: focus on safety and drug interactions. CardioSomatics. 2021; 12 (1): 48–53.

DOI: 10.26442/22217185.2021.1.200634

## Введение

В последние годы подходы к проведению гиполипидемической терапии становятся все более агрессивными, пересматриваются и становятся ниже целевые уровни липопротеинов низкой плотности (ЛНП). Согласно последней версии Европейских рекомендаций по лечению дислипидемий они составляют для больных очень высокого риска 1,4 ммоль/л, для больных высокого риска – 1,8 ммоль/л [1]. Основой проводимой гиполипидемической терапии при этом остается применение ингибиторов редуцтазы гидроксиметил-глутарового кофермента А – статинов. Следует, однако, отметить, что к категории больных высокого или очень высокого риска относятся прежде всего больные старших возрастных групп, имеющие сопутствующую патологию (перенесшие

уже сердечно-сосудистые события, имеющие сахарный диабет или нарушение функции почек). Большинство этих пациентов постоянно принимают большое число лекарственных препаратов – гипотензивных, противодиабетических, антитромботических и др. Кроме того, в некоторых этнических группах, прежде всего у представителей монголоидной расы, чувствительность к лекарствам и, соответственно, значимость лекарственных взаимодействий может быть существенно выше, чем у европеоидов. Статины, как правило, имеют значимый печеночный метаболизм, что делает крайне актуальной проблему возможных лекарственных взаимодействий. Популяционное исследование, проведенное в США на базе анализа электронных амбулаторных карт,

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Минушкина Лариса Олеговна** – д-р мед. наук, проф. каф. терапии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБУ ДПО ЦГМА. E-mail: minushkina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4203-3586

**Затеищиков Дмитрий Александрович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБУ ДПО ЦГМА, зав. первичным сосудистым отд-нием ГБУЗ ГКБ №51. ORCID: 0000-0001-7065-2045

✉ **Larisa O. Minushkina** – D. Sci. (Med.), Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation. E-mail: minushkina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4203-3586

**Dmitry A. Zateyshchikov** – D. Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, City Clinical Hospital №51. ORCID: 0000-0001-7065-2045

показало, что 83% таких больных получают статины, метаболизирующиеся цитохромом CYP3A4. При этом 27–30% таких пациентов получают препараты-ингибиторы этого цитохрома по другим показаниям [2]. Из применяемых на сегодняшний день препаратов симвастатин и аторвастатин метаболизируются в основном цитохромом CYP3A4, розувастатин – CYP2C9. Лишь сравнительно новый препарат этой группы питавастатин только в небольшой степени метаболизируется CYP2C9 и практически не взаимодействует с цитохромом CYP3A4 [3]. По-видимому, он может быть более безопасен с точки зрения возможных фармакокинетических взаимодействий. В данном обзоре суммированы имеющиеся в настоящее время данные о возможных лекарственных взаимодействиях питавастатина.

## Фармакокинетика питавастатина

Особенностями фармакокинетики питавастатина являются его достаточно высокая биодоступность (более 60%) и высокая степень абсорбции в желудочно-кишечном тракте (более 80%). Препарат является умеренно липофильным и применяется в виде активного соединения, а не пролекарства. При этом питавастатин имеет минимальную степень почечной экскреции и выводится в основном желчью. Он практически не участвует в реакциях метаболизма I фазы и лишь незначительно метаболизируется цитохромами CYP2C9 и CYP2C8. Препарат не обладает собственным ингибирующим действием на цитохромы печени. Питавастатин метаболизируется с помощью разнообразных реакций конъюгации (гидроксилирование, лактозилизация, конъюгация с таурином) [4]. Основным метаболитом питавастатина является питавастатин-лактон, при этом в печеночных микросомах вначале происходит его глюкуронизация [5]. Еще одной важной особенностью питавастатина является то, что его транспорт практически независим от гликопротеина P. Основным его переносчиком является органический пептидный анионный транспортер (OATP) 2-го типа, который у людей кодируется геном *SLCO1B1* [6].

## Эффективность питавастатина

Питавастатин относится к числу статинов умеренной активности. Диапазон назначаемых доз составляет от 1 до 4 мг/сут. В исследовании питавастатина у пациентов японской популяции показано, что препарат способствует снижению уровня общего холестерина на 21,0%, холестерина ЛНП – на 31,3%, триглицеридов – на 6,1% [7]. У больных старше 65 лет в рандомизированном исследовании снижение уровня холестерина ЛНП на фоне терапии питавастатином 4 мг/сут и симвастатином 40 мг/сут оказалось аналогичным (44 и 42% соответственно) [8]. Согласно данным R. Mukhtar и соавт., питавастатин в дозе 2–4 мг/сут вызывает снижение уровня холестерина ЛНП на 42–47%. Аналогичное снижение уровня ЛНП происходит при терапии аторвастатином в дозах 20–40 мг/сут [4]. В сравнительном исследовании JAPAN-ACS показано, что терапия питавастатином в дозе 4 мг не уступает терапии аторвастатином 20 мг/сут по влиянию на объем атером коронарных артерий по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования при назначении этих препаратов пациентам с острым коронарным синдромом [9]. Следует отметить, что в клинических исследованиях использование питавастатина в монотерапии в дозе 4 мг/сут позволяло не только добиться целевого снижения уровня ЛНП, но и имело существенную клиническую эффективность – снижение риска смерти от любых причин, инфаркта миокарда, риска комбинированной конечной точки. Так, в крупномасштабном исследовании REAL-CAD питавастатин снижал относительный риск инфаркта миокарда на 43% и смерти от всех причин на 19% [10].

Казалось бы, концепция применения интенсивных доз статинов исключает применение этого лекарства у больных с высоким

и очень высоким риском ишемических событий. Тем не менее целевого уровня у значительного числа больных все же удается достигнуть на дозе 4 мг/сут, а в случае необходимости применение рациональных сочетаний гиполипидемических лекарств с разным механизмом действия может полностью решить эту проблему. Следует также иметь в виду, что ужесточение целевого уровня ЛНП у больных высокого и очень высокого риска до 1,4 ммоль/л и ниже вообще ставит под вопрос использование любого статина в виде монотерапии [1].

Одной из наиболее рациональных комбинаций является одновременное применение статина и специфического блокатора транспортера холестерина в энтероцитах, так называемого белка Ниманна–Пика типа С1 – эзетимиба. Рациональность данной комбинации связана с тем, что снижение синтеза холестерина в гепатоцитах при применении статина нивелируется по механизму обратной связи увеличением активности всасывания холестерина в кишечнике. В Японии проведено клиническое исследование эффективности комбинации питавастатина и эзетимиба при остром коронарном синдроме HJ-PROPER (Heart Institute of Japan PROper level of lipid lowering with Pitavastatin and Ezetimibe in acute coRonary syndrome). Такая комбинация позволила достигнуть целевого уровня холестерина ЛНП, рекомендованного на тот период времени (исследование опубликовано в 2017 г., целевой уровень составлял менее 1,8 ммоль/л). В среднем в группе комбинированного лечения уровень ЛНП составил 1,68 (1,66–1,71) ммоль/л. При этом увеличения частоты неблагоприятных событий – миопатии, случаев рабдомиолиза, ухудшения функции почек, поражения печени не зарегистрировано [11].

Необходимость в неопределенно долгом приеме статинов увеличивает риск развития нарушений углеводного обмена, в том числе сахарного диабета, и приводит к определенному снижению функции почек. В этом смысле питавастатин выглядит предпочтительнее, поскольку у него подобные побочные эффекты не регистрировались. Частота побочных эффектов при лечении питавастатином невелика. В большом длительном исследовании IV фазы LIVES (LIVALO Effectiveness and Safety) 20 278 больных получали питавастатин и наблюдались в течение 104 нед. Побочные эффекты регистрировались у 2069 (10,4%) из 19 925 больных, закончивших наблюдение. В большинстве случаев они классифицировались как легкие. Чаще всего регистрировалось повышение уровня креатинфосфокиназы (2,74%), аланинаминотрансферазы (1,79%) и аспартатаминотрансферазы (1,50%), миалгии (1,08%) и повышение уровня  $\gamma$ -глутаматаминотрансферазы (1,00%). Частота тяжелых побочных эффектов, потребовавших госпитализации, составила всего лишь 0,01% [12].

## Безопасность питавастатина в комбинированной гиполипидемической терапии

Анализ данных исследования LIVES показал, что использование питавастатина совместно с препаратами, метаболизирующимися через или ингибирующими цитохром CYP2C9, не приводит к увеличению частоты неблагоприятных эффектов [13].

Известно, что комбинация статинов с препаратами из группы фибратов может увеличивать риск неблагоприятных побочных эффектов, прежде всего рабдомиолиза. Необходимость назначения фибратов обычно связана с гипертриглицеридемией. В отличие от других статинов питавастатин может быть одним из препаратов этой группы, для которых такое сочетание может быть относительно не опасным. В исследовании *in vitro* изучено фармакокинетическое взаимодействие между различными статинами и препаратом из группы фибратов – гемфиброзилом. Минимальное взаимодействие зафиксировано для питавастатина, концентрация которого мало изменялась при совместном применении с фибратом. Для других статинов ингибирование

цитохромов CYP2C8, CYP2C9 и CYP3A4 в большей степени влияло на концентрацию статинов в плазме крови [14]. В аналогичном исследовании с гемфиброзилом концентрация питавастатина менялась в минимальной степени, а церивастатина и аторвастатина менялась значительно [15].

Сочетание фенофибрата и питавастатина обычно хорошо переносится и не приводит к значимому увеличению риска побочных эффектов терапии. При этом на группе из 24 здоровых добровольцев показано, что такое сочетание существенно не меняет и параметры фармакокинетики питавастатина [16].

### Комбинация питавастатина и ингибиторов анионных транспортеров

Одним из ключевых транспортеров питавастатина является OATP 2-го типа. Снижение активности этого транспортера ассоциировано со снижением эффективности препаратов, которые взаимодействуют с этим белком, и увеличением риска побочных эффектов. В частности, это касается риска миопатии, ассоциированной с приемом статинов [17]. Возможно фармакокинетическое взаимодействие питавастатина с препаратами, ингибирующим OATP. Например, показано существенное воздействие циклоспорина А на концентрацию питавастатина в плазме крови. При этом влияние активности цитохромов CYP2C9 и CYP3A4 на концентрацию питавастатина не показано, что говорит о незначительном влиянии этих цитохромов на кинетику препарата [18]. Вместе с тем нарастание концентрации питавастатина при совместном применении с циклоспорином заставило исключить возможность такого сочетания, что и внесено в инструкцию по медицинскому применению препарата.

Ингибирует активность полипептидных анионных транспортеров и такой противомалярийный препарат, как хлорохин. Согласно данным Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США применение хлорохина совместно с питавастатином, правастатином и розувастатином может приводить к увеличению риска миопатий [17].

Для питавастатина показано небольшое, но статистически значимое увеличение его плазменной концентрации при применении препарата совместно с грейпфрутовым соком. Этот эффект опосредуется не ингибирующим влиянием на цитохром CYP3A4, который практически не влияет на метаболизм питавастатина, а снижением активности OATP 1-го типа. Данных о том, может ли это взаимодействие приводить к клинически значимым изменениям эффективности или безопасности питавастатина, в настоящее время нет [19].

В исследовании на группе здоровых добровольцев не отмечено существенного нарастания уровня питавастатина в плазме крови при совместном использовании с ингибитором цитохрома CYP3A4 интраконазолом [20].

### Другие возможные лекарственные взаимодействия

Изменение скорости метаболизма типичных субстратов цитохромов CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 на фоне приема различных статинов изучено в эксперименте. Оказалось, что только 2 статина имеют минимальный уровень взаимодействия с системой цитохрома P450. Это питавастатин и правастатин. Ингибирующий эффект в отношении активности лекарственного транспортера MDR1 коррелировал с ингибирующим влиянием на цитохром CYP3A4. В целом более значимое ингибирующее влияние на систему печеночного метаболизма и транспорта оказывают высоколипофильные статины [21].

К числу препаратов, метаболизирующихся цитохромом CYP3A4, относятся антагонисты кальция (амлодипин, фелодипин, верапамил, дилтиазем, никардипин и некоторые другие). В большом популяционном исследовании данных электронных меди-

цинских карт в Тайване проанализировали риск побочных эффектов терапии при сочетании антагонистов кальция со статинами, которые метаболизируются (ловастатин, симвастатин и аторвастатин) и не метаболизируются (питавастатин, розувастатин и флувастатин) цитохромом CYP3A4. Оказалось, что риск побочных эффектов существенно выше при использовании статинов, метаболизирующихся этим путем, – острого почечного повреждения (отношение шансов – ОШ 2,12; 95% доверительный интервал – ДИ 1,35–3,35), гиперкалиемии (ОШ 2,94; 95% ДИ 1,36–6,35), острого инфаркта миокарда (ОШ 1,55; 95% ДИ 1,16–2,07), ишемического инсульта (ОШ 1,35; 95% ДИ 1,08–1,68) [22].

Другие антигипертензивные препараты – блокаторы рецепторов ангиотензина – также имеют существенный метаболизм I фазы. В эксперименте на крысах линии Вистар изучили лекарственные взаимодействия питавастатина и кандесартана. Существенных изменений плазменной концентрации и кинетики препаратов не выявлено [23]. Также в эксперименте на свиньях изучены лекарственные взаимодействия при совместном назначении питавастатина и телмисартана. При этом не отмечалось снижения гиполипидемического действия статина. Кроме того, хотя на фоне терапии и увеличивалась экспрессия ядерного рецептора PPAR $\gamma$ 2, но в отличие от монотерапии телмисартаном не изменялась экспрессия PPAR $\alpha$ , лептина и адипонектина, что может иметь значение для лечения пациентов с абдоминальным ожирением и факторами риска атеросклероза [24].

Изучалась и ассоциация эффективности терапии варфарином и его фармакокинетики на фоне сопутствующей терапии питавастатином. Эффективность варфарина оценивали по уровню международного нормализованного отношения (МНО). Кроме того, измеряли и основные показатели фармакокинетики варфарина. Ни параметры эффективности, ни концентрация варфарина и его метаболитов существенно не отличались у пациентов, получавших только варфарин, и пациентов, получавших сочетание варфарина и питавастатина [25].

В сравнительном исследовании изучили возможные лекарственные взаимодействия между варфарином и двумя статинами – питавастатином и розувастатином. Оценивали влияние терапии статинами на уровень МНО. Сначала подбирались доза варфарина, а затем к терапии добавляли или питавастатин в дозе 4 мг/сут, или розувастатин в дозе 40 мг/сут. На фоне добавления к терапии питавастатина МНО незначимо выросло с  $1,73 \pm 0,18$  до  $1,78 \pm 0,29$ , а на фоне терапии розувастатином выросло достоверно с  $1,74 \pm 0,20$  до  $1,90 \pm 0,30$  ( $p < 0,01$ ) [26].

Одним из препаратов с неблагоприятным профилем лекарственных взаимодействий является клопидогрел – блокатор P2Y $_{12}$ -рецепторов тромбоцитов. Одним из механизмов таких взаимодействий является влияние клопидогрела на активность цитохрома CYP2C8 и OATP1B1. В небольшом исследовании оценили влияние клопидогрела и рифампина, которые являются ингибиторами этих ферментов, на плазменную концентрацию питавастатина, пиоглиазона и репаглинида. Существенного изменения концентрации питавастатина не произошло, а уровни пиоглиазона и репаглинида достоверно увеличивались [27].

Проводилось исследование параметров фармакокинетики питавастатина при совместном применении с противовирусными препаратами дарунавиром и ритонавиром, применяемыми в лечении больных с ВИЧ-инфекцией. Параметры фармакокинетики тестировались на 28 добровольцах в возрасте 30,5 года. Показатели AUC (0– $t$ ) и максимальной концентрации при совместном приеме для питавастатина 0,74 (0,69–0,80) и 0,96 (0,84–1,09). При этом показатель AUC оказался внутри ожидаемого интервала, обеспечивающего достаточную клиническую эффективность. Фармакокинетика дарунавира и ритонавира существенно не изменялась [28]. Похожее исследование проведено для комбинации лопинавир/ретинавир

<b>Некоторые клинически значимые лекарственные взаимодействия, которые необходимо учитывать (по данным <a href="https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker">https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker</a>)</b>				
<b>Некоторые лекарства</b>	<b>Симвастатин</b>	<b>Аторвастатин</b>	<b>Розувастатин</b>	<b>Питавастатин</b>
Амиодарон	Не комбинировать (запрещено превышать дозу 20 мг)	Увеличение уровня аторвастатина (более частое наблюдение за больным)	Нет взаимодействия	Нет взаимодействия
Амлодипин	Не комбинировать (запрещено превышать дозу 20 мг)	Нет взаимодействия	Нет взаимодействия	Нет взаимодействия
Тикагрелор	Описаны случаи рабдомиолиза	Нет взаимодействия	Нет взаимодействия	Нет взаимодействия
Варфарин	Строгий контроль МНО при совместном назначении	Нет взаимодействия	Строгий контроль МНО – увеличивает эффект варфарина	Нет взаимодействия
Дабигатран	Нет взаимодействия	Увеличение уровня дабигатрана, особенно при сниженной функции почек – избегать совместного применения	Нет взаимодействия	Нет взаимодействия
Валсартан	Может увеличивать токсичность статина (требуется мониторинг)	Может увеличивать токсичность статина (требуется мониторинг)	Может увеличивать токсичность статина (требуется мониторинг)	Может увеличивать токсичность статина (требуется мониторинг)
Нифедипин	Избегать комбинации	Возможно увеличение концентрации – требуется мониторинг	Нет взаимодействия	Нет взаимодействия
Пиоглитазон	Может увеличивать токсичность статина (требуется мониторинг)	Может увеличивать токсичность статина (требуется мониторинг)	Может увеличивать токсичность статина (требуется мониторинг)	Может увеличивать токсичность статина (требуется мониторинг)
Лираглутид	Нет взаимодействия	Возможно снижение эффективности аторвастатина	Нет взаимодействия	Нет взаимодействия

на группе из 24 добровольцев. Площадь под кривой концентрации несколько уменьшалась, однако максимальная концентрация препарата в крови существенно не изменилась. Таким образом, фармакокинетическое взаимодействие питавастатина и противовирусных препаратов может быть расценено как незначительное [29].

Множественные лекарственные взаимодействия нескольких новых лекарственных препаратов изучены в исследовании на здоровых добровольцах. Использовались аденовир/дипивоксил, ситаглиптин, метформин, питавастатин и дигоксин. Существенных изменений плазменной концентрации всех этих препаратов при совместном использовании не зарегистрировано [30].

В таблице приведены данные взаимодействия с лекарствами, которые могут часто использоваться у больных, имеющих показания к назначению статинов.

### **Питавастатин и инфекция SARS-CoV-2**

Пандемия новой коронавирусной инфекции поставила вопросы о возможных путях профилактики и лечения этой инфекции, а также возможного снижения риска тяжелых осложнений заболевания. В качестве возможных препаратов для лечения инфекции рассматривались уже имеющиеся противовирусные препараты, некоторые противовирусные лекарства (гидроксихлорохин). Для купирования процессов активного воспаления (цитокинового шторма), вызванного воздействием нового коронавируса, рассматривается возможность использования глюкокортикоидов, ингибиторов интерлейкина-6 и других подобных препаратов. Присоединение бактериальной инфекции может потребовать назначения антибактериальной терапии. Все это делает особенно важным учет

возможных лекарственных взаимодействий. Появились данные наблюдательных исследований, рассматривающих влияние сопутствующей терапии на течение коронавирусной инфекции. Так, в шведском госпитальном регистре, включавшем всех пациентов, находившихся в отделениях интенсивной терапии, показано, что применение антикоагулянтов и статинов является независимым протективным фактором, а применение блокаторов ренин-ангиотензиновой системы существенно на прогноз пациентов не влияет [31]. Проведенный в конце 2020 г. метаанализ 13 наблюдательных исследований не подтвердил протективных эффектов статинов в отношении риска смерти от новой коронавирусной инфекции, однако данные многофакторного регрессионного анализа подтвердили версию об их возможном протективном действии [32]. В любом случае не следует отменять назначенные до заболевания коронавирусной инфекцией статины. Среди возможных механизмов влияния гиполипидемической терапии статинами на течение новой коронавирусной инфекции обсуждается прямое противовирусное действие, связанное со снижением проникновения вирусов в клетку из-за снижения содержания холестерина в клеточных мембранах, способность некоторых статинов блокировать основную протеазу вируса, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, а также противотромботический эффект статинов. Экспериментальные исследования показали достаточно высокую силу связывания и возможность блокировать основную протеазу вируса SARS-CoV-2 при использовании питавастатина, розувастатина, ловастатина и флувастатина. Это позволяет предположить у этих препаратов потенциальное противовирусное действие [33]. Также возможная активность питавастатина в отношении вируса SARS-CoV-2 показана при тестировании 14 близких по хими-

ческой структуре субстанций методом молекулярной динамической стимуляции [34]. Кроме того, для питавастина показаны и противовоспалительное действие, а также способность стабилизировать состояние эндотелия, в том числе у пациентов с вирусными инфекциями [35]. Учитывая все эти факторы, а также низкую вероятность лекарственных взаимодействий, в том числе и с противовирусными препаратами, питавастин оказывается одним из препаратов, которые могут использоваться у пациентов высокого кардиологического риска, в том числе в условиях инфекции COVID-19.

## Заключение

Таким образом, питавастин является препаратом, который имеет низкий риск лекарственных взаимодействий. В настоящее время он единственный препарат группы статинов, в метаболизме которого не принимают участие ферменты системы цитохрома P450.

Благодаря хорошему гиполипидемическому действию, доказанному влиянию на атерому и прогноз при вторичной профилактике, низкому риску развития нежелательных явлений, а также минимальному риску лекарственных взаимодействий питавастин может применяться у коморбидных пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, что особенно актуально для пациентов, вынужденных применять несколько лекарственных препаратов одновременно.

**Конфликт интересов.** Д.А. Затеишиков. Научные гранты/клинические исследования: GlaxoSmithKline, Servier, Novartis, Daiichi Sankyo, AstraZeneca, Takeda, Johnson & Johnson, Boehringer Ingelheim, Amgen, Bayer, Pfizer. Лектор/участие в экспертных советах: Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, KRKA, GlaxoSmithKline, Novartis, Takeda, Sanofi-Aventis, Bayer, Акрихин, Аспен, Pfizer, BMS, Siemens, Recordati. Л.О. Мишущина. Лектор/участие в экспертных советах: Pfizer, Ново-Нордиск, Servier, ProMed, Boehringer-Ingelheim, Sandoz.

**Conflict of interests.** D.A. Zateyshikov. Scientific grants/clinical studies: GlaxoSmithKline, Servier, Novartis, Daiichi Sankyo, AstraZeneca, Takeda, Johnson & Johnson, Boehringer Ingelheim, Amgen, Bayer, Pfizer. Lecturer/participation in expert councils: Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, KRKA, GlaxoSmithKline, Novartis, Takeda, Sanofi-Aventis, Bayer, Akrikhin, Aspen, Pfizer, BMS, Siemens, Recordati. L.O. Minushkina. Lecturer/participation in expert councils: Pfizer, Novo-Nordisk, Servier, ProMed, Boehringer-Ingelheim, Sandoz.

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE.

**Authors' contribution.** All authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДИ – доверительный интервал

ЛНП – липопротеины низкой плотности

МНО – международное нормализованное отношение

OATP – органический полипептидный анионный транспортер

ОШ – отношение шансов

## Литература/References

1. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2019; 290: 140–205.
2. Ming EE, Davidson MH, Gandhi SK, et al. Concomitant use of statins and CYP3A4 inhibitors in administrative claims and electronic medical records databases. *J Clin Lipidol* 2008; 2 (6): 453–63.
3. Masana L. Pitavastatin in cardiometabolic disease: therapeutic profile. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12 (Suppl. 1): S2.
4. Mukhtar RY, Reid J, Reckless JP. Pitavastatin. *Int J Clin Pract* 2005; 59 (2): 239–52.
5. Fujino H, Yamada I, Shimada S, et al. Metabolic fate of pitavastatin, a new inhibitor of HMG-CoA reductase: human UDP-glucuronosyltransferase enzymes involved in lactonization. *Xenobiotica* 2003; 33 (1): 27–41.
6. Kajinami K, Takekoshi N, Saito Y. Pitavastatin: efficacy and safety profiles of a novel synthetic HMG-CoA reductase inhibitor. *Cardiovasc Drug Rev* 2003; 21 (3): 199–215.
7. Teramoto T. Pitavastatin: clinical effects from the LIVES Study. *Atheroscler Suppl* 2011; 12 (3): 285–8.
8. Chamberlin KW, Baker WL. Benefit-risk assessment of pitavastatin for the treatment of hypercholesterolemia in older patients. *Clin Interv Aging* 2015; 10: 733–40.
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 (4): 293–302.
10. 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.
11. Hagiwara N, Kawada-Watanabe E, Koyanagi R, et al. Low-density lipoprotein cholesterol targeting with pitavastatin + ezetimibe for patients with acute coronary syndrome and dyslipidaemia: the HIJ-PROPER study, a prospective, open-label, randomized trial. *Eur Heart J* 2017; 38 (29): 2264–76.
12. Teramoto T, Shimano H, Yokote K, Urashima M. New evidence on pitavastatin: efficacy and safety in clinical studies. *Exp Opin Pharmacother* 2010; 11 (5): 817–28.
13. Gosho M, Tanahashi M, Hounslow N, Teramoto T. Pitavastatin therapy in polymedicated patients is associated with a low risk of drug-drug interactions: analysis of real-world and phase 3 clinical trial data. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2015; 53 (8): 635–46.
14. Fujino H, Yamada I, Shimada S, et al. Interaction between fibrates and statins – metabolic interactions with gemfibrozil. *Drug Metabol Drug Interact* 2003; 19 (3): 161–76.
15. Fujino H, Shimada S, Yamada I, et al. Studies on the interaction between fibrates and statins using human hepatic microsomes. *Arzneimittelforschung* 2003; 53 (10): 701–7.
16. Lee HW, Kang WY, Jung W, et al. Evaluation of the Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction between Micronized Fenofibrate and Pitavastatin in Healthy Volunteers. *Pharmaceutics* 2020; 12 (9).
17. Alam K, Pahwa S, Wang X, et al. Downregulation of Organic Anion Transporting Polypeptide (OATP) 1B1 Transport Function by Lysosomotropic Drug Chloroquine: Implication in OATP-Mediated Drug-Drug Interactions. *Mol Pharmaceut* 2016; 13 (3): 839–51.
18. Fujino H, Nakai D, Nakagomi R, et al. Metabolic stability and uptake by human hepatocytes of pitavastatin, a new inhibitor of

- HMG-CoA reductase. *Arzneimittelforschung* 2004; 54 (7): 382–8.
19. Hu M, Mak VW, Yin OQ, et al. Effects of grapefruit juice and SLCO1B1 388A>G polymorphism on the pharmacokinetics of pitavastatin. *Drug Metab Pharmacokinet* 2013; 28 (2): 104–8.
  20. Nakagawa S, Goshio M, Inazu Y, Hounslow N. Pitavastatin Concentrations Are Not Increased by CYP3A4 Inhibitor Itraconazole in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2013; 2 (2): 195–200.
  21. Sakaeda T, Fujino H, Komoto C, et al. Effects of acid and lactone forms of eight HMG-CoA reductase inhibitors on CYP-mediated metabolism and MDR1-mediated transport. *Pharm Res* 2006; 23 (3): 506–12.
  22. Wang YC, Hsieh TC, Chou CL, et al. Risks of Adverse Events Following Coprescription of Statins and Calcium Channel Blockers: A Nationwide Population-Based Study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (2): 2487.
  23. Patel M, Kothari C. Quantitative bio-analysis of pitavastatin and candesartan in rat plasma by HPLC-UV: Assessment of pharmacokinetic drug-drug interaction. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2020; 1138: 121962.
  24. Xu C, Fang D, Chen X, et al. Effect of telmisartan on the therapeutic efficacy of pitavastatin in high-fat diet induced dyslipidemic guinea pigs. *Eur J Pharmacol* 2015; 762: 364–71.
  25. 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): 1302–9.
  26. Yu CY, Campbell SE, Zhu B, et al. Effect of pitavastatin vs. rosuvastatin on international normalized ratio in healthy volunteers on steady-state warfarin. *Curr Med Res Opin* 2012; 28 (2): 187–94.
  27. Kim SJ, Yoshikado T, Ieiri I, et al. Clarification of the Mechanism of Clopidogrel-Mediated Drug-Drug Interaction in a Clinical Cassette Small-dose Study and Its Prediction Based on In Vitro Information. *Drug Metab Dispos* 2016; 44 (10): 1622–32.
  28. Yu CY, Campbell SE, Sponseller CA, et al. Steady-state pharmacokinetics of darunavir/ritonavir and pitavastatin when co-administered to healthy adult volunteers. *Clin Drug Investig* 2014; 34 (7): 475–82.
  29. 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.
  30. Trueck C, Hsin CH, Scherf-Clavel O, et al. A Clinical Drug-Drug Interaction Study Assessing a Novel Drug Transporter Phenotyping Cocktail With Adefovir, Sitagliptin, Metformin, Pitavastatin, and Digoxin. *Clin Pharmacol Ther* 2019; 106 (6): 1398–07.
  31. Ahlström B, Frithiof R, Hultström M, et al. The swedish covid-19 intensive care cohort: risk factors of icu admission and icu mortality. *Acta Anaesthesiol Scand* 2021.
  32. Scheen AJ. Statins and clinical outcomes with COVID-19: Meta-analyses of observational studies. *Diabetes Metab* 2020; 47 (6): 101220.
  33. Reiner Ž, Hatamipour M, Banach M, et al. Statins and the COVID-19 main protease: in silico evidence on direct interaction. *Arch Med Sci* 2020; 16 (3): 490–6.
  34. Baby K, Maity S, Mehta CH, et al. Targeting SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase: An in silico drug repurposing for COVID-19. *F1000Res* 2020; 9: 1166.
  35. DeFilippi C, Toribio M, Wong LP, et al. Differential Plasma Protein Regulation and Statin Effects in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected and Non-HIV-Infected Patients Utilizing a Proteomics Approach. *J Infect Dis* 2020; 222 (6): 929–39.

---

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.01.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.03.2021

Статья опубликована / Article published: 31.03.2021

---



OMNIDOCTOR.RU