

მარია ზუბიაშვილი¹, ნონა კაკაურიძე², პავლე მაჭავარიანი¹, ტატინა ზუბიაშვილი¹

პიტავასტატინით მკურნალობის უპირატესობა კლინიკურ პრაქტიკაში

¹თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი; ²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2025.02.10>

MARIA ZUBLASHVILI¹, NONA KAKAURIDZE², PAVLE MACHAVARIANI¹,
TATIANA ZUBLASHVILI¹

PITAVASTATIN TREATMENT ADVANTAGE IN CLINICAL PRACTICE

¹Tbilisi State University; ²Tbilisi State Medical University

SUMMARY

Cardiovascular diseases (CVDs) continue to represent the leading cause of mortality worldwide, predominantly driven by atherosclerosis. Key modifiable risk factors include dyslipidemia, hypertension, diabetes mellitus, tobacco use, physical inactivity, obesity, and psychosocial stress. Elevated LDL-C is recognized as a major contributor to the development of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), accounting for approximately 50% of attributable risk.

Pharmacological intervention, particularly the use of statins, is considered a cornerstone in the management of dyslipidemia. Statins function by competitively inhibiting (HMG-CoA) reductase, thereby reducing endogenous cholesterol synthesis in the liver. Statins have been shown to reduce LDL-C levels by 20-55%, elevate HDL-C by 5-15%, and lower triglyceride concentrations by 12-43%, depending on the agent and dosage employed. Total cholesterol levels may be decreased by 17-46%.

Decreased high-density lipoproteins and elevated triglycerides are independent risks for the development of coronary vascular disease. The treatment strategy should be directed not only to reduce the amount of LDL-C, but also to the correction of the amount of HDL-C and TG. From a group of well-known statins, pitavastatin should be noted due to its unique properties. Pitavastatin is a synthesized inhibitor of HMG-CoA reductase. Pitavastatin has a high ability to inhibit HMG-CoA reductase inhibitor. On the basis of studies conducted, it has been revealed that pitavastatin has a similar effect on atorvastatin and simvastatin in Japanese and Caucasian individuals, but additionally, pitavastatin also has an effect of elevated HDL-C in long-term treatment.

One of the prominent and effective medications which contains pitavastatin on the Georgian market is Livazo. Livazo reduces LDL-C, total cholesterol levels, triglycerides levels, and also increases HDL-C.

Pitavastatin quickly absorbs from the upper gastrointestinal tract and reaches peak of concentrations in plasma within an hour of oral administration of the drug. Pitavastatin is quickly eliminated in bile, but enterohepatic recirculation, prolongs its action. Therefore, highly effective statins at low doses are quite effectively able to achieve the target dose of LDL-C. Medications, which have pleotropic effect, which have HDL-C increasing effect, also decreasing effect of total cholesterol and triglycerides, are well-known as more effective. Studies currently show that pitavastatin has a significant impact on the treatment of dyslipidemia and the reduction of the risks of cardiovascular disease in general.

Keywords: Pitavastatin, cardiovascular diseases, Pharmacology

გულ-სისხლძარღვთა დაავადებები (გსძდ) დღესდღეობით წარმოადგენს სიკვდილიანობის ერთ-ერთ მთავარ მიზეზს მსოფლიოს მასშტაბით [1]. World Health Organization (WHO) კლასიფიკაციის მიხედვით, პოპულაციის დაახლოებით 30% (17,1 მილიონი) ადამიანის სიკვდილის მიზეზი გახდა გსძდ 2004 წელს. 7,2 მილიონი ადამიანის სიკვდილის მიზეზს წარმოადგენს კორონარული დაავადებები, ხოლო 5,7 მილიონი ადამიანის სიკვდილის მიზეზს წარმოადგენს ინსულტი. როგორც ცნობილია, გსძდ-ის მთავარ რისკ-ფაქტორებს წარმოადგენს: დისლიპიდემია, მწველობა, არტერიული ჰიპერტენზია, დიაბეტი, ასაკი და სიმსუქნე [2-6]. ზემოაღნიშნული რისკ-ფაქტორებიდან, აღსანიშნავია დიაბეტისა და სიმსუქნის ინსიდენტობის მატება, რაც ასევე გსძდ-ის ინსიდენტობის მატებაში გამოიხატება. WHO კლასიფიკაციის მიხედვით, 2030 წლისთვის, გსძდ-ით

გამონვეული სიკვდილიანობა 23,6 მილიონ ადამიანს მიაღწევს [1]. სწორედ ამიტომ, გსძდ-ის მოდიფიცირებადი რისკ-ფაქტორების ეფექტური მენეჯმენტი, ცხოვრების წესის ცვლილებითა და მედიკამენტური მკურნალობით, წარმოადგენს გსძდ-ის შემცირების მენეჯმენტისთვის მთავარ წინაპირობას.

სხვა ყველაზე გავრცელებულ რისკ-ფაქტორებს შორის დისლიპიდემია არის ერთ-ერთი ყველაზე მნიშვნელოვანი. მიოკარდიუმის ინფარქტის განვითარების რისკის 50% სწორედ მასზე მოდის [5] და 25%-ში ინსულტის რისკის განმაპირობებელია [2]. არაერთი კვლევით დადასტურებულია, რომ სტატინებს აქვს უნარი შეამციროს დაბალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების (დსლპ) დონე და შესაბამისად შეამციროს გულსისხლძარღვთა მიზეზით გამონვეული ავადობა და სიკვდილიანობა [7-14]. მონაცემთა მეტანალიზის მიხედვით, სხვადასხვა 14 კვლევაში, 90,056 ადამიანზე დაკვირვებით, დსლპ-ს საშუალო შემცირება, 1 წლის განმავლობაში სტატინების მიღების შემდეგ წარმოადგენდა 0.35-დან 1.77 mmol/l-მდე (საშუალო 1.09) მნიშვნელს [7]. ამ ანალიზის მიხედვით, ყოველი მმოლ/ლ შემცირებული დსლპ იყო ასოცირებული საერთო სიკვდილიანობის 12%-იან შემცირებასთან და საერთო სისხლძარღვოვან მოვლენების რისკთან დაკავშირებულ 21%-იან შემცირებასთან.

თუ გავითვალისწინებთ კავშირს ლიპიდების რაოდენობის შემცირებასა და გულსისხლძარღვთა რისკების შემცირებას შორის, თანამედროვე გაილაინების მიხედვით რეკომენდებულია მაღალი რისკის მქონე პაციენტებში, დსლპ შემცირება 100მგ/დლ, ხოლო გსძდ-ის ძალიან მაღალი რისკის მქონე პაციენტების შემთხვევაში რეკომენდებულია დსლპ შემცირება 70-80მგ/დლ-ს ქვემოთ (გსდ მიმდინარე დიაბეტით, მწვევლობით, რთულად კონტროლირებადი ჰიპერტენზიით, მეტაბოლური სინდრომით, ანამნეზში არსებული მიოკარდიუმის ინფარქტით) [4,6,7]. ლიპიდების შემცირებასთან დაკავშირებული თერაპია, ბოლო დეკადაში გახდა განსაკუთრებით აქტუალური. დსლქს სამიზნე მაჩვენებლები რჩება დაბალი და ვარირებს 47%-84%-მდე [16,17]. ფართოდ გავრცელებული სტატინების გარდა, გსძდ-ის მაღალი რისკის მქონე პაციენტებს სამიზნე დსლქ მაჩვენებლების მისაღწევად, ხანდახან ესაჭიროებათ დამატებითი პრეპარატების დანიშვნა, ისეთების, როგორიცაა ეზეტიმიბი, ნიაცინი, ნალვლის მჟავები. ამას გარდა, გულსისხლძარღვთა დაავადებების რისკ-ფაქტორები ხშირად თანაარსებობენ, რაც იმას ნიშნავს, რომ პაციენტებს დისლიპიდემიით ხშირად ესაჭიროებათ დამატებითი მედიკამენტების დანიშვნა არტერიული ჰიპერტენზიის, დიაბეტის და თირკმლის დაავადებებისთვის. აღსანიშნავია, რომ ასაკთან ერთად პოლიფარმაციის საჭიროებაც იზრდება. 80 და მეტი ასაკის პირებში, აღინიშნება ათეროსკლეროზის არსებობა 75-80%-შემთხვევაში [18], ხოლო გულსისხლძარღვთა მოვლენების პირველი გამოვლინდება ხდება 65 წლის ასაკიდან [7]. ზემო აღნიშნულიდან გამომდინარე, დისლიპიდემია უმეტეს შემთხვევაში საჭიროებს პოლიფარმაციას.

ჩატარებული კვლევების საფუძველზე აღსანიშნავია, რომ მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების დაქვეითება და ტრიგლიცერიდების მატება, დამოუკიდებელ რისკ-ფაქტორებს წარმოადგენს კორონარული სისხლძარღვების დაავადების განვითარებისთვის [7]. აქედან გამომდინარე, მკურნალობის სტრატეგია მიმართული უნდა იყოს, არა მხოლოდ დსლქ-ს შესამცირებლად, არამედ, მსლქ-ს და ტგ რაოდენობის კორექციისკენ. მიუხედავად იმისა, რომ მაღალეფექტური სტატინების (ატორვასტატინი, სიმვასტატინი, პრავასტატინი, ფლუვასტატინი, როზუვასტატინი) უმრავლესობას გააჩნია დსლქ-ს შესამცირებელი ეფექტი, ნათელი ხდება, რომ ზოგიერთ მათგანს აქვს დამატებითი სასარგებლო თვისებები. ზოგიერთ შემთხვევაში, ეს ეფექტი მოიცავს ანტიანთებით თვისებებს, დადებით გავლენას ენდოთელიუმზე, გლუვკუნთოვანი უჯრედების პროლიფერაციის ინჰიბირებაზე, რამაც შესაძლოა მოახდინოს დადებითი გავლენა კორონარული ფოლაქის სტაბილიზაციაზე და მისი რეგრესიაც კი [19-27].

კარგად ნაცნობი სტატინების ჯგუფიდან ხაზი უნდა გაესვას პიტავასტატინს მისი უნიკალური თვისებების გამო. პიტავასტატინი პირველად წარმოებული იყო იაპონიაში, 2003 წელს, ჰიპერქოლესტერინემიისა და ოჯახური ჰიპერქოლესტერინემიის სამკურნალოდ, დღესდღეობით გამოირჩევა უდიდესი აქტუალობით და გამოიყენება ფართო მოხმარებაში მსოფლიოს მასშტაბით დისლიპიდემიის მკურნალობაში.

პიტავასტატინი წარმოადგენს HMG-CoA რედუქტაზას სინთეზირებულ ინჰიბიტორს, საწყისი სტრუქტურით ჰეპტენოატი, ქინოლინური რგოლებით ბირთვში და ფლუოროფენილური და ციკლოპროფილური გვერდითი ჯაჭვებით [28]. ინ ვიტრო კვლევების თანახმად ნაჩვენებია, რომ პიტავასტატინს გააჩნია HMG-CoA რედუქტაზას ინჰიბიტორის გაცილებით მაღალი უნარი, დსლქ რეცეპტორების ექსპრესიის მეტი ინდუქციისთვის, დსლქ მიტაცებისთვის და მეტი ეფექტურობით აინჰიბირებს ძალიან დაბალი ლიპოპროტეინების (ძლქ) სეკრეციას HepG2 უჯრედებიდან სხვა სტატინებთან შედარებით [28-32].

სტატინის თვისება, HMG-CoA რედუქტაზას ინჰიბირება, არ არის დამოკიდებული მის ფიზიკურ-ქიმიურ თვისებებზე, ზოგიერთმა მისმა თვისებამ შესაძლოა გავლენა იქონიოს სტატინის ტრანსპორტირების, განაწილების, მეტაბოლიზმის და გამოყოფის ხასიათზე [33,34]. პიტავასტატინი მინიმალურად მეტაბოლიზდება. მისი პერორალურად მიღებული, უდიდესი ნაწილი, უცვლელად გამოიყოფა ნაღვლის წვენთან ერთად და ხელახლა რეაბსორბირდება წვრილი ნაწლავით. მის საპირისპიროდ, ლოვასტატინი, სიმვასტატინი და ატორვასტატინი ძირითადად მეტაბოლიზდება ღვიძლში CYP3A4-ის მეშვეობით. რაც შეეხება ფლუვასტატინს, პრავასტატინს და როზუვასტატინს, ისინი მეტაბოლიზდებიან CYP2C9-ის მეშვეობით [33,35-38]. პიტავასტატინის მეტაბოლიზმის უკმარისობა ღვიძლსა და ნაწლავში, აიხსნება მისი მაღალი ბიოშელწნევადობით, რომელიც 51-60%-ით უფრო მაღალია, სხვა სტატინებთან შედარებით (ლოვასტატინის და სიმვასტატინისთვის <5%-ზე; ატორვასტატინისთვის <12%-ზე; პრავასტატინისთვის 17%; 10-35% ფლუვასტატინისთვის; 20% როზუვასტატინისთვის) [36,39].

როგორც ცნობილია, დსლქ-ის შემცირების ეფექტი დამოკიდებულია სტატინების დოზაზე. დაბალი დოზის მაღალეფექტური პრეპარატების გამოყენებას აქვს პოტენციალი, სამიზნე დსლქ-ის დონის მისაღწევად, მაქსიმალურად მცირე გვერდითი მოვლენების გამოვლენით. სტატინით მკურნალობის გზის შერჩევის გასაიოლებლად, იაპონიაში გამოიყენება „ძლიერი“ და „სუსტი“ სტატინის კატეგორიები [40]. ცნება „ძლიერი“ სტატინები მოიცავს ატორვასტატინს, როზუვასტატინს და პიტავასტატინს [35].

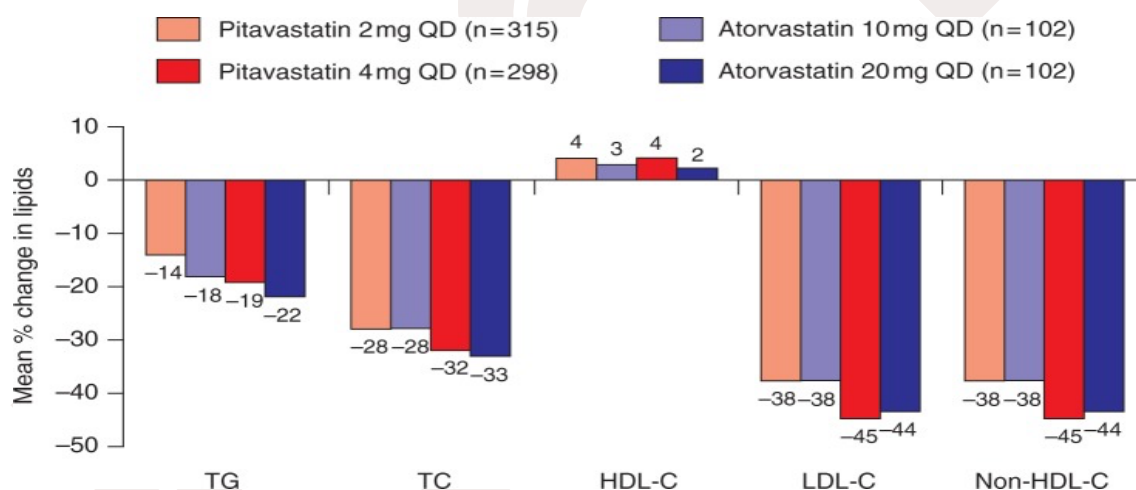
იაპონელ პაციენტებთან, ჰიპერქოლესტერინემიით, დოზის შესარჩევ, 12-კვირიან კვლევაში, პიტავასტატინის ეფექტი დსლქ-ის შესამცირებლად შეადგენდა 34%-ს ($n=81$) პიტავასტატინის 1მგ დოზის მიღებისას, 42%-ს ($n=75$) 2 მგ დოზის მიღებისას და 47%-ს ($n=76$) 4მგ-იანი დოზის მიღებისას [42].

ეს შედარება იყო მოცემული ატორვასტატინთან 37%, 42% და 47% მისი 10მგ, 20მგ და 40მგ დოზების გამოყენებისას, ხოლო სიმვასტატინის 10მგ, 20მგ და 40მგ-იანი დოზის გამოყენების შემთხვევაში 28%, 35% და 39% [36]. აღნიშნულ და სხვა კვლევებზე დაყრდნობით, პიტავასტატინის საწყისი დოზა შეადგენდა დღეში 1 მგ-ს, 4 კვირის განმავლობაში, დოზის 4 მგ-მდე გაზრდით და დამოკიდებული იყო დსლქ-ის საწყის მაჩვენებელზე [39].

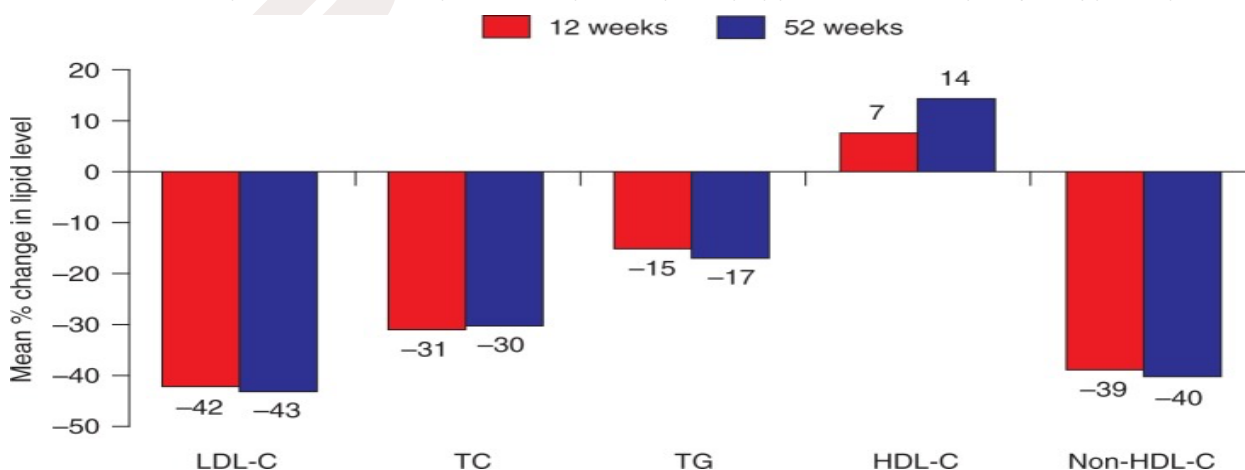
პიტავასტატინის განსაკუთრებული როლი - ლიპიდების შემამცირებელი ეფექტები ჰიპერქოლესტერინემიის და შერეული დისლიპიდემიის მქონე პაციენტებში უფრო და უფრო იკიდებს ფეხს. არაერთმა კვლევამ აჩვენა პიტავასტატინის ძლიერი ჰიპოქოლესტერინემიული ეფექტი, პირველადი ჰიპერქოლესტერინემიისა და შერეული დისლიპიდემიის შემთხვევაში, სხვა ჰიპოქოლესტერინემიულ მედიკამენტებთან შედარებით (სურ. 1-3) [43-49]. ერთ-ერთ მესამე ფაზის

კვლევაში, 821 კავკასიელი წარმოშობის პაციენტი, პირველადი ჰიპერქოლესტერინემიით და კომბინირებული დისლიპიდემიით იყო ჩართული კვლევაში. აღნიშნული პაციენტები, რანდომიზაციამდე, იმყოფებოდნენ ჰიპოქოლესტერინემიულ დიეტაზე კვლევამდე 6-8 კვირის განმავლობაში, ჩატარებული მკურნალობის ოთხიდან ერთ-ერთი მეთოდით, რომელიც გაგრძელდა 12 კვირის განმავლობაში [45]. 2 ჯგუფი ღებულობდა პიტავასტატინის 2 მგ-იან, ან ატორვასტატინის 10მგ-იან დოზას დღეში 1-ჯერ. დანარჩენ ორ ჯგუფს კი უტარდებოდა მკურნალობა დოზის მაღალი ტიტრაციით (პიტავასტატინი 4მგ ან ატორვასტატინი 20მგ), 4 კვირის განმავლობაში. 12 კვირიანი მკურნალობის შემდეგ, პიტავასტატინმა აჩვენა დსლქ-ის და ტრიგლიცერიდების შემცირების შეუქცევადი ჰიპოქოლესტერინემიული ეფექტი საწყისი მაჩვენებლიდან, ატორვასტატინთან შედარებით (იხ სურ. 1). დსლქ-ის შემთხვევაში შემცირების საშუალო მაჩვენებელი წარმოადგენდა 37,9% და 37,8%-ს, 2 მგ-იანი პიტავასტატინის და 10 მგ-იანი ატორვასტატინის მიღების შემთხვევაში, ხოლო 44,6% და 43,5% დსლქ-ის შემცველობის შემცირება გამოვლინდა პიტავასტატინის 4მგ და ატორვასტატინის 20მგ დოზით მიღების დროს. მსლქ-ის დონის მატება პიტავასტატინის შემთხვევაში მისი 2 მგ-იანი და 4 მგ-იანი დოზის მიღებისას გამოვლინდება 4% და 5%-ით, ატორვასტატინთან შედარებით, სადაც მისი 10 და 20 მგ დოზის მიღებისას მსლქ-ის ცვლილება-მატება 3% და 2,5%-ს წარმოადგენს (იხ. სურ 2).

სურ.1. მესამე ფაზის კვლევით შედარებული პიტავასტატინისა და ატორვასტატინის ეფექტი პაციენტებში პირველადი ჰიპერქოლესტერინემიითა და შერეული დისლიპიდემიით
LDLC (დსლ ქს); QD (ყოველდღე); TC (საერთო ქოლესტეროლი); TG (ტრიგლიცერიდები)



სურ.2. მესამე ფაზის კვლევაში, ღია ფაზა, პაციენტებთან ვინც ღებულობდა პიტავასტატინს 4 მგ დოზით, 52 კვირის განმავლობაში
HDL-C (მსლ ქს) LDLC (დსლ ქს); TC (საერთო ქოლესტეროლი); TG (ტრიგლიცერიდები)

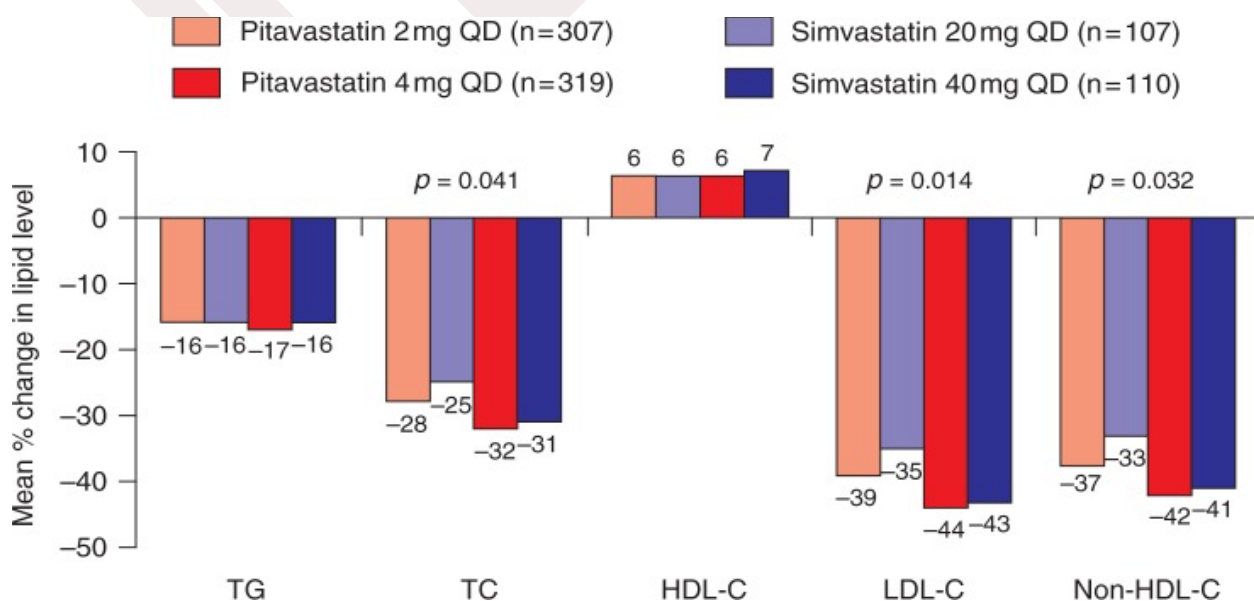


მსგავსი შედეგები მიღებულ იქნა კოლაბორაციულ კვლევებში ჰიპერქოლესტეროლემიისას წამლებით ინტერვენციისას და მათი ბენეფიტების განსაზღვრისას, ათეროსკლეროზის პრევენციის მიზნით [49]. იაპონური კვლევის მეოთხე ფაზაში პაციენტებთან, რომელთაც აღენიშნებოდათ საერთო ქოლესტერინის მატება >220 მგ/დლ, იყვნენ რანდომიზირებულნი პიტავასტატინის 2 მგ-იანი ($n = 126$) დოზის მისაღებად, დღეში ერთხელ, ან ატორვასტატინის 10 მგ-იანი ($n = 125$) დოზის მისაღებად, 12 კვირის განმავლობაში. ამ შემთხვევაში ორივემ, პიტავასტატინმაც და ატორვასტატინმაც შეამცირა დსლქ-ის დონე 42,6% და 44,1%-ით, საერთო ქოლესტერინის შემთხვევაში, 29,7% და 31,1%-ით, ტრიგლიცერიდების შემთხვევაში, 17,3% და 10,7%-ით. მსლქ-ის შემთხვევაში გამოვლინდა მისი მნიშვნელოვანი მატება 12 კვირიანი მკურნალობის შემდეგ, პიტავასტატინის შემთხვევაში მისი 3,2%-ით მატება $p = 0.033$ - მსლქ-ის საწყის მაჩვენებელთან შედარებით, ხოლო ატორვასტატინის შემთხვევაში სარწმუნო სხვაობა მკურნალობამდე და მკურნალობის შემდგომ არ გამოვლენილა (1,7%, $p = 0.221$).

მესამე ფაზის კვლევის შემდეგი ეტაპი რაც გულისხმობდა ასევე პიტავასტატინის 2-4 ერთჯერად დღიური დოზის შედარებას სიმვასტატინთან, მისი 20-40მგ დოზის მიღებისას, კავკასიელ 857 პაციენტში პირველადი ჰიპერქოლესტერინემიითა და შერეული დისლიპიდემიით. სიმვასტატინის 20მგ დოზის მიღებასთან შედარებით, პიტავასტატინის 2 მგ დოზის მიღებისას, აღინიშნა დსლქ-ის მნიშვნელოვანი დაქვეითების სტატისტიკური სხვაობა, 20 მგ-იანი სიმვასტატინის მიღებასთან შედარებით (35% - სიმვასტატინის, ხოლო 39% პიტავასტატინის მიღების შემთხვევაში; $p = 0.014$) (სურათი 3) [29]. სიმვასტატინისა და პიტავასტატინის მომატებული დოზით მკურნალობის შედეგების შედარებისას, მსგავსი შედეგები გამოვლინდა (44,0% პიტავასტატინის შემთხვევაში, 42,8% სიმვასტატინით მკურნალობისას $p = 0.049$). მსლქ-ის მაჩვენებლები იყო მნიშვნელოვნად მომატებული, თუმცა სარწმუნო სტატისტიკური სხვაობის გარეშე, ორივე მედიკამენტის საწყისი და გაზრდილი დოზების მიღების შემთხვევაში (პიტავასტატინის 2მგ და 4მგ დოზის მიღებისას, აღინიშნა მსლქს 6,0% და 6,2%-იანი მატება, ხოლო სიმვასტატინის 20მგ და 40მგ დოზის მიღებისას მისი 5,0% და 6,8%-იანი მატება).

სურ. 3. მესამე ფაზის კვლევა, სიმვასტატინისა და პიტავასტატინის შედარება პაციენტებში პირველადი ჰიპერქოლესტერინემიითა და შერეული დისლიპიდემიით

LDLC (დსლ ქს); QD (ყოველდღე); TC (საერთო ქოლესტეროლი); TG (ტრიგლიცერიდები); HDLC (მსლ ქს)



ჩატარებული კვლევების საფუძველზე გამოვლინდა, რომ პიტავასტატინს აქვს ატორვასტატინსა და სიმვასტატინის ანალოგიური ეფექტი, იაპონელ და კავკასიელ პირებში, თუმცა, დამატებით პიტავასტატინს ასევე აღენიშნება მსლქ-ის მატების ეფექტიც, ამ მედიკამენტით ხანგრძლივი მკურნალობის შემთხვევაში.

პიტავასტატინის შემცველი ერთ-ერთი თვალსაჩინო და ეფექტური საშუალება ქართულ ბაზარზე, რომელიც გამოირჩევა განსაკუთრებული ეფექტურობით, არის ლივაზო. ლივაზო, რომელიც გვევლინება 1მგ, 2მგ, და 4 მგ-იანი ფორმით, შეიცავს ლაქტობას მონოჰიდრატს 63,085მგ, 126,17მგ, 252,34მგ შესაბამისად. ლივაზო (პიტავასტატინის) მაღალეფექტურობის მიუხედავად, მნიშვნელოვანია, რომ მკურნალობამდე პაციენტები იმყოფებოდნენ ქოლესტერინით ღარიბ დიეტაზე. ასევე მნიშვნელოვანია, ქოლესტერინით ღარიბი დიეტა დაცული იყოს მკურნალობის განმავლობაში.

საშუალოდ მკურნალობის დასაწყებად, საწყისი დოზა არის დღეში 1მგ. დოზის კორეგირება სასურველია მოხდეს 4 კვირის მკურნალობის შემდგომ. დოზის შერჩევა ინდივიდუალურად სასურველია დსლ ქს-ის შემცველობის, თერაპიის საბოლოო მიზნის და პაციენტის მკურნალობაზე პასუხის შესაბამისად. ლივაზოს მაქსიმალური დოზა-4მგ. 70 წელზე მეტი ასაკის პაციენტებში დოზის კორეგირება არ არის აუცილებელი.

პედიატრიულ პრაქტიკაში ლივაზო გამოიყენება 6 წლის და მეტი ასაკის პაციენტებში, პაციენტებში ჰიპერლიპიდემიით და მუდმივად უნდა ხდებოდეს ლიპიდური პროფილის მონიტორინგი. ბავშვებსა და მოზარდებში ჰეტერომიგოტური ოჯახური ჰიპერქოლესტერინემიით, საწყისი დღიური დოზა არის 1მგ. დოზის კორეგირება ასევე ხდება მკურნალობის დაწყებიდან 4 კვირის, ან მეტი ვადის გასვლის შემდეგ. დოზის შერჩევა ასევე ხდება ინდივიდუალურად, დსლ ქს-ის დონის მიხედვით. ბავშვებში 6-დან 9 წლამდე, მაქსიმალური დოზა არის 2მგ. 10 წლიდან და მეტი ასაკის ბავშვებში კი მაქსიმალური დოზა 4 მგ-ია. 6 წლამდე ასაკის ბავშვებში პრეპარატის ეფექტურობა და უსაფრთხოება არ არის დამტკიცებული არასაკმარისი მონაცემების არსებობის გამო.

პაციენტებში თირკმლის ფუნქციის დარღვევით, მისი საწყისი სტადიების არსებობისას, დოზის კორექცია აუცილებლობას არ წარმოადგენს, თუმცა აუცილებელია პრეპარატის მიღება სიფრთხილით. მონაცემები პრეპარატის უსაფრთხოებასთან დაკავშირებით არასაკმარისია 4 მგ დოზით მკურნალობის შემთხვევაში, ამიტომ თირკმლის მაღალი ხარისხის უკმარისობის არსებობის დროს, პრეპარატის მიღება 4 მგ-იანი დოზით არ არის რეკომენდებული.

პაციენტებში, ღვიძლის უკმარისობის საშუალო და მძიმე დარღვევით, ლივაზო-4 მგ დოზა არ არის რეკომენდებული. მუდმივი მონიტორინგის ქვეშ 2მგ დოზა დასაშვებია.

ლივაზოს მიღება შესაძლებელია დროის ნებისმიერ მონაკვეთში, საჭმლის მიღებისგან დამოუკიდებლად. ლიპიდური მეტაბოლიზმის ცირკადულობიდან გამომდინარე, რეკომენდებულია მისი მიღება საღამოს საათებში.

დაუშვებელია ლივაზოს მიღება:

1. პაციენტებისთვის, პიტავასტატინისადმი ჰიპერმგრძნობელობის არსებობისას
2. პაციენტებთან ღვიძლის მძიმე ხარისხის უკმარისობით, აქტიური ღვიძლის დაავადებებით, სისხლის შრატში ტრანსამინაზების აუხსნელი მატებისას (მათი ნორმაზე სამჯერ მეტად მატებისას)
3. პაციენტებთან მიოპათიით
4. პაციენტებთან, რომლებიც ღებულობენ ციკლოსპორინებს
5. ორსულობისას, ან მეტუქური დედების შემთხვევაში.

სხვა HMG-CoA რედუქტაზას ინჰიბიტორებთან ერთად (სტატინები), ასევე არსებობს მიალგიის, მიოპათიის და იშვიათად რაბდომიოლიზისის განვითარების რისკი. პაციენტები გაფრთხილებულები უნდა იყვნენ ამ შესაძლო გართულების შესახებ. კრეატინინკინაზა უნდა იყოს განსაზღვრული ყველა შემთხვევაში კუნთების ტკივილის არსებობის შემთხვევაში. კუნთების სისუსტის ან ტკივილის დროს, განსაკუთრებით, როდესაც, ამ ყველაფერს თან ახლავს ცხელება. კრეატინინკინაზა არ უნდა იყოს განსაზღვრული კუნთების ტკივილის სხვა შესაძლო მიზეზის არსებობის დროს, ან ინტენსიური ფიზიკური ვარჯიშის დასრულების შემდგომ, რადგან ამან შესაძლოა მოახდინოს ობიექტური შედეგის გაუკუღმართება. როდესაც აღინიშნება კრეატინინკინაზას მომატებული დონე (>5 - ხუთჯერადი მატება), შედეგის დამადასტურებელი ტესტი უნდა გაკეთდეს 5-7 დღის განმავლობაში.

აღწერილი იყო იშვიათი შემთხვევები, იმუნური სისტემით გაშუალებული ნეკროზული იმუნოპათია, სტატინებით მკურნალობის დროს ან მკურნალობის შემდეგ, რა დროსაც გვხვდება პროქსიმალური კუნთების სისუსტე, ტკივილი და კრეატინინკინაზას მომატებული დონე. აღნიშნული პერსისტირებს სტატინების შეწყვეტის შემდეგ, გარკვეული პერიოდი.

ლივაზო დანიშნული უნდა იყოს სიფრთხილით, სხვა სტატინების მსგავსად იმ პაციენტებში, რომელთაც აქვთ წინასწარგანწყობა რაბდომიოლიზისის მიმართ. ამიტომ ყველა საეჭვო პაციენტის შემთხვევაში მკურნალობის დაწყებამდე უნდა იყოს განსაზღვრული კრეატინინკინაზას დონე სისხლში. ლივაზოს შემთხვევაში მკურნალობა არ უნდა იყოს დაწყებული, თუ კრეატინინკინაზას დონე არის $>5x$ ხუთჯერადი მატება.

სხვა სტატინების მსგავსად, ლივაზოს გამოყენება უნდა შეწყდეს ღვიძლის მწვავე პროცესების გამოვლენისას. მკურნალობის დაწყებამდე უნდა განისაზღვროს ღვიძლის ფუნქციური სინჯები. მათი კონტროლი პერიოდულად უნდა ხდებოდეს სტატინებით მკურნალობის პარალელურად და უნდა შეწყდეს სტატინების მიღება პრაქტიკულ ტრანსამინაზების სამჯერ მეტად მომატების გამოვლენის შემთხვევაში.

ლივაზო, ისევე, როგორც სხვა სტატინები, სიფრთხილით უნდა გამოიყენებოდეს თირკმლის უკმარისობის მძიმე ხარისხის გამოვლენის შემთხვევაში, ხოლო პაციენტებთან მძიმე ხარისხის თირკმლის უკმარისობით, სასურველია თავი იქნას შეკავებული ლივაზოს 4მგ დოზირებისგან.

შაქრიან დიაბეტთან მიმართებაში, სტატინების როლის განსაზღვრისას ვლინდება კარგად ნაცნობი გვერდითი მოვლენა, გამოხატული, გლუკოზის დონის მატებით სისხლში. ამ უმნიშვნელო რისკის უგულებელყოფა შესაძლებელია, თუ გავითვალისწინებთ პრეპარატის სარგებელს სისხლძარღვებში მიმდინარე პროცესებზე, რის გამოც შაქრიანი დიაბეტი მკურნალობის შეწყვეტის ჩვენებას არ წარმოადგენს.

პრეპარატი შეიცავს ლაქტოზას, რის გამოც, პაციენტებმა იშვიათი გენეტიკური დაავადებებით, გალაქტოზას აუტანლობა და ა.შ თავი უნდა შეიკავონ აღნიშნული პრეპარატის მიღებისგან.

ორსულობა და ლაქტაცია წარმოადგენს პრეპარატის შეწყვეტის წინაპირობას, დაუგეგმავი ორსულობის შემთხვევაში კი დაუყოვნებლივ უნდა შეწყდეს პრეპარატის მიღება. ცხოველებზე ჩატარებულმა კვლევებმა დაადგინა პრეპარატის შესაძლო რეპროდუქციული ტოქსიურობა, მაგრამ არა ტერატოგენობა. თუმცა ამ მიმართულებით კვლევების გაგრძელება აუცილებელია, რათა დაზუსტებით შეფასდეს შესაძლო რისკები და სარგებელი. მსგავსის აღნიშვნა შეიძლება ძუძუთი კვებაზე, რაც ასევე წარმოადგენს პრეპარატის შეწყვეტის ჩვენებას, რადგან ვირთხებზე ჩატარებული კვლევების მიხედვით, მედიკამენტი ექსკრეტირდება ვირთხის რძეში. რაც შეეხება ქალი რძეზე, ამ საკითხზე კვლევები არ ჩატარებულა.

მედიკამენტი-ლივაზოს შემთხვევაში ჩატარებული კლინიკური კვლევების დროს 4%-ზე ნაკლები ავადმყოფი გამოეთიშა კვლევას, რომელთა შემთხვევაშიც არასასურველი გამოვლინება დაკავშირებული იყო პიტავასტატინით გამოწვეულ მიალგიასთან.

პედიატრიულ პრაქტიკაში დაკვირვებისას, ლივაზოს უმნიშვნელო გვერდითი ეფექტები, მიალგიის, თავის ტკივილისა და დისკომფორტის გამოვლინებით მუცლის არეში, აღინიშნა მცირე რაოდენობით პაციენტებში და მსგავსია ზრდასრული ასაკის პირებში ჩატარებული კვლევების შედეგებისას.

პრეპარატის გადაჭარბებული დოზის მიღებისას, მკურნალობა უნდა ჩატარდეს სიმპტომურად, ღვიძლის ფუნქციური სინჯებისა და კრეატინინკინაზას კონტროლის პარალელურად.

ფარმაკოთერაპიული ჯგუფი: HMG-CoA რედუქტაზას ინჰიბიტორი.

პიტავასტატინი აინჰიბირებს HMG-CoA რედუქტაზას, ფერმენტს რომელიც ზღუდავს ქოლესტერინის ბიოსინთეზის სიჩქარეს და თრგუნავს ქოლესტერინის სინთეზს ღვიძლში, დსლ ქს-ის რეცეპტორების ექსპრესია ღვიძლში იზრდება, რომელთაც აქვთ სისხლში მოცირკულირე დსლ ქს მიტაცების უნარი. შედეგად სახეზეა საერთო ქოლესტერინისა და დსლ ქს-ის დონის შემცირება სისხლში. მისი უნარი, შეამციროს ღვიძლში ქოლესტერინის სინთეზი საბოლოოდ იწვევს სისხლში ტრიგლიცერიდების დონის შემცირებას.

პრეპარატი ლივაზოს ფარმაკოდინამიკური ეფექტებიდან აღსანიშნავია მის მიერ დსლ ქს-ის, ტრიგლიცერიდების და საერთო ქოლესტერინის შემცირების, ასევე მსლ ქს-ის მატების უნარი სისხლში.

კლინიკურ კონტროლირებად კვლევაში, სადაც მონაწილეობდა 1687 პაციენტი პირველადი ჰიპერქოლესტერინემიითა და შერეული დისლიპიდემიით, 1239 პაციენტის მკურნალობა ხდებოდა თერაპიული დოზებით (დსლ ქს საშუალო დონე შეადგენდა 4,8მმოლ/ლ), ლივაზომ შეამცირა დსლქ, საერთო ქოლესტერინის დონე, ტრიგლიცერიდების დონე, ასევე გამოვლინდა მსლქ-ის დონის მატება. ლივაზოს 2მგ-იანი დოზის მიღებისას, დსლქ-ის დონე იყო შემცირებული 38-39%, ხოლო მისი 4 მგ-იანი დოზის მიღებისას, დსლქ-ის დონე შემცირდა 44-45%-ით. პაციენტთა უმრავლესობას, რომლებიც ღებულობდნენ პრეპარატს 2მგ-იანი დოზით აღენიშნათ დსლქ-ის დაქვეითება, ევროპული ათეროსკლეროზის საზოგადოების სამიზნე მაჩვენებელამდე (<3 მმოლ/ლ). კლინიკურ კონტროლირებად კვლევაში, 942 პაციენტთან, რომელთა ასაკი შეადგენდა >65წელს (434 პირს უტარდებოდა მკურნალობა პრეპარატი ლივაზოს გამოყენებით: 1მგ, 2მგ, 4მგ), პირველადი ჰიპერქოლესტერინემიითა და შერეული დისლიპიდემიით (დსლქ-ის საწყისი საშუალო მნიშვნელობა იყო 4,2მმოლ/ლ), დსლქ-ის დონე შემცირდა 31%, 39% და 44,3%-ით შესაბამისად და დაახლოებით 90% შემთხვევაში მიღწეული იყო EAS მკურნალობის სამიზნე ეფექტი. პრეპარატის ეფექტურობისა და უსაფრთხოების მსგავსი მაღალი სტატისტიკა აღინიშნა კვლევაში ჩართულ სხვა ასაკის პირებშიც ასევე კლინიკურ კონტროლირებად კვლევაში, რომელშიც ჩართული იყო 761 პაციენტი (507 პირს უტარდებოდა მკურნალობა 4მგ ლივაზოთი), რომელთაც აღენიშნებოდათ პირველადი ჰიპერქოლესტერინემია და შერეული დისლიპიდემია, ასევე აღენიშნებოდათ ორი ან მეტი გულსისხლძარღვთა რისკ-ფაქტორის არსებობა (დსლქ-ის საწყისი საშუალო მნიშვნელობა იყო 4,1მმოლ/ლ), ან შერეული დისლიპიდემია, შაქრიანი დიაბეტი ტიპი 2 თანხლებით (დსლქ-ის საწყისი საშუალო მაჩვენებელი იყო 3,6მმოლ/ლ), 80% შემთხვევაში აღინიშნა EAS სამიზნე მაჩვენებლის (3 ან 2,5მმოლ/ლ, დამოკიდებული რისკის ფაქტორზე) მიღწევა, დსლქ შემცირდა 44% და 48%-ით შესაბამისად.

60 კვირიან, გრძელვადიან კვლევაში, EAS სამიზნე მაჩვენებლის მიღწევა ხდებოდა დსლქ-ის დონის მდგრადი დაქვეითებით, და მსლქ-ის ასევე მდგრადი მატებით. კვლევაში მონაწილეობა

მიიღო 1346 პაციენტმა, რომელთაც ჰქონდათ დასრულებული 12 კვირიანი მკურნალობა სტატინებით (დსლქ-ის დონე შემცირდა 42,3%-ით, მსლ ქს-ის დონე გაიზარდა 5,6%-ით), ხოლო შემდგომმა 52 კვირიანმა მკურნალობამ 4მგ პიტავასტატინით, განაპირობა დსლქ-ის დონის შემცირება 42,9%-ით, მსლ ქს-ის დონის მატება 14,3%-ით EAS სამიზნე დონის შესაბამისად.

იაპონიაში ჩატარებული კვლევის შედეგად სადაც 6582 პაციენტი ჰიპერქოლესტერინემიით იყო ჩართული, პაციენტები ღებულობდნენ პიტავასტატინს 1მგ, 2მგ, 4 მგ-იანი დოზით, 2 წლის განმავლობაში, თუმცა მკურნალობა გაგრძელდა მომდევნო 3 წელი და საერთო ჯამში კვლევის ხანგრძლივობა განისაზღვრა 5 წლით. ამ ხუთწლიანი მკურნალობის განმავლობაში, დსლ-ქსის დონე შემცირდა 30,5%-ით მესამე თვიდან და შენარჩუნებული იყო მთელი კვლევის განმავლობაში. მსლქ-ის დონის მატება გამოვლინდა 5,7%-ით.

პრეპარატის ფარმაკოკინეტიკური თვისებები: პიტავასტატინი სწრაფად აბსორბირდება ზედა გასტროინტესტინალური ტრაქტიდან და პლაზმაში პიკურ კონცენტრაციას აღწევს პრეპარატის პერორალური მიღებიდან ერთ საათში. საკვების მიღება არ ახდენს გავლენას შეწოვაზე. შეუცვლელი სახით ხვდება ენტეროჰეპატურ ცირკულაციაში და კარგად შეიწოვება წვრილი და მღივი ნაწლავიდან. პიტავასტატინის სრული ბიოშელწევადობა წარმოადგენს 51%-ს პიტავასტატინის 99% უკავშირდება პლაზმის ცილებს, ძირითადად ალბუმინს და ალფა-1 მჟავას გლიკოპროტეინს. პიტავასტატინი აქტიურად ტრანსპორტირდება ჰეპატოციტებში, მეტაბოლიზმისა და მოქმედების ადგილზე, ღვიძლის მრავლობითი ტრანსპორტერის მეშვეობით, მათ შორის, OATP1B1 და OATP1B3.

ბიოტრანსფორმაცია: შეუცვლელი პიტავასტატინი გვხვდება პლაზმაში. ძირითად მეტაბოლიტს წარმოადგენს არააქტიური ლაქტონი, რომელიც წარმოიქმნება პიტავასტატინის ეთერული ტიპის გლუკურონიდის კონიუგატიდან UDP გლუკურონიზირებას მეტოლდით.

ელიმინაცია: შეუცვლელი სახით პიტავასტატინი სწრაფად ელიმინირდება ნაღველში, მაგრამ ხვდება ენტეროჰეპატურ რეცირკულაციაში, რაც უზრუნველყოფს პრეპარატის მოქმედების გახანგრძლივებას. 5%-ზე ნაკლები ექსკრეტირდება შარდთან ერთად. პლაზმიდან ნახევარდაშლის პერიოდი წარმოადგენს 5,7სთ-ს (ერთჯერადი დოზა), ხოლო საშუალო კლირენსი 43,4ლ/სთ, პრეპარატის ერთჯერადი მიღებისას.

მსოფლიოში სტატინების ფართო ხელმისაწვდომობის მიუხედავად, კლინიკურ პრაქტიკაში, პაციენტთა დიდი ნაწილი (47-84% პაციენტების მსოფლიოში) ვერ აღწევს დსლ ქს-ის სამიზნე დონეს [16,17]. ამის მიზეზს ხშირად მკურნალობის არასრულყოფილი ჩატარება წარმოადგენს, განსაკუთრებით იმ პაციენტებში, რომელთაც მედიკამენტებით კომბინირებული თერაპია ესაჭიროებათ [50,51]. აქედან გამომდინარე, მაღალეფექტური სტატინები დაბალი დოზით, საკმაოდ ეფექტურად ახერხებენ დსლქ-ის სამიზნე დოზის მიღწევას. იმისდა გათვალისწინებით, რომ გულსისხლძარღვთა დაავადებების რისკს მკვეთრად გაზრდილია იმ პაციენტებშიც კი, რომლებიც ახერხებენ მიაღწიონ სამიზნე დსლქ-ის დონეს [52], მეტად ეფექტურ სტატინებად ითვლება ის პრეპარატები, რომლებიც ცვლიან ისეთ ლიპიდურ კომპონენტებს, როგორიც არის მსლ ქს, საერთო ქოლესტერინი, ტრიგლიცერიდები და ლიპიდური პროფილის დაწვევის გარდა აქვთ პლევოტროპული ეფექტი.

მრავალმა კვლევამ დაადასტურა, რომ პიტავასტატინის დაბალი დოზები (1მგ, 2მგ, 4მგ) აუმჯობესებენ ლიპიდურ პროფილს (სურ 1-3) და მაღალი ეფექტურობით ახერხებენ დსლქ-ის სამიზნე დონის მიღწევას, რომელიც ანალოგიურია ეფექტისა ატორვასტატინის, სიმვასტატინის, პრავასტატინის სტანდარტული დოზების ჰიპერქოლესტერინემიის და კომბინირებული დისლიპიდემიის შემთხვევაში [53,29,44,45,47-49]. მიუხედავად ამისა, პიტავასტატინი, როგორც წესი, ასოცირდება მსლქ-ის დონის მაღალეფექტურ სწრაფ მატებასთან ატორვასტატინთან,

სიმვასტატინთან და პრავასტატინთან შედარებით, რომელთა შემთხვევაშიც მსლ ქს-ის მატება ხდება მოგვიანებით, გახანგრძლივებულ პერიოდში [29,53,44,45,55,47-49]. პიტავასტატინის ლიპიდურ პროფილზე მძლავრი ზემოქმედების გარდა, გამოვლენილი იყო მისი პლეოტროპული თვისებები, რომლებმაც შესაძლოა განაპირობოს დარჩენილი გულისსხლდარღვთა რისკის შემცირება პაციენტებში დისლიპიდემიით, კორონარულ სისხლდარღვევებში ფოლაქების ზომის შემცირება [56-69]. აღსანიშნავია, რომ პიტავასტატინის დოზების (1-4მგ) უსაფრთხოება ანალოგიურია ატორვასტატინის, პრავასტატინის და სიმვასტატინისა. მიუხედავად იმისა, რომ საჭიროა მომავალში კვლევების გაგრძელება პიტავასტატინით მკურნალობის გავლენისა გულისსხლდარღვთა დაავადებებზე, დღესდღეობით არსებული კვლევების მიხედვით, პიტავასტატინი იქონიებს მნიშვნელოვან გავლენას დისლიპიდემიის მკურნალობაზე და ზოგადად გულისსხლდარღვთა დაავადების რისკების შემცირებაზე.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. World Health Organization (2010) Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO Consultation. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Available at: www.who.int/diabetes/publications/en/ (accessed May 2010).
2. O'Donnell M.J., Xavier D., Liu L., Zhang H., Chin S.L., Rao-Melacini P., et al. (2010) Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): A case-control study. *Lancet* 376: 112–123
3. Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K., Boysen G., Burell G., Cifkova R., et al. (2007) European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 14(Suppl 2): S1–113
4. Grundy S.M., Cleeman J.I., Merz C.N., et al. (2004) Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 110: 227–239
5. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F., et al. (2004) Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet* 364: 937–952
6. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) (2002) Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation* 106: 3143–3421
7. Baigent C., Keech A., Kearney P.M., Blackwell L., Buck G., Pollicino C., et al. (2005) Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 366(9493): 1267–1278
8. LaRosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D., Shear C., Barter P., Fruchart J.C., et al. (2005) Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 352: 1425–1435
9. Sever P.S., Dahlöf B., Poulter N.R., Wedel H., Beevers G., Caulfield M., et al. (2003) Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 361: 1149–1158
10. ALLHAT Officers Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group (2002) Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care. *JAMA* 288: 2998–3000
11. Heart Protection Study Collaborative Group (2002) MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 360: 7–22
12. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group (1998) Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 339: 1349–1357

13. Shepherd J., Cobbe S.M., Ford I., Isles C.G., Lorimer A.R., et al. (1995) Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 333: 1301–1307
14. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (1994) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 344: 1383–1389
15. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) (2002) Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation* 106: 3143–3421
16. Kotseva K., Wood D., De Backer G., De Bacquer D., Pyörälä K., Keil U. (2009) EUROASPIRE III: A survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Lancet* 373: 929–940
17. Waters D.D., Brotons C., Chiang C.W., Ferrières J., Foody J., Jukema J.W., et al. (2009) Lipid treatment assessment project 2: A multinational survey to evaluate the proportion of patients achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Circulation* 120: 28–34
18. Packard C.J., Ford I., Robertson M., Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B., et al. (2005) Plasma lipoproteins and apolipoproteins as predictors of cardiovascular risk and treatment benefit in the PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). *Circulation* 112: 3058–3065
19. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A., Genest J., Gotto A.M., Jr, Kastelein J.J., et al. (2009) Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: A prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 373: 1175–1182
20. Crouse J.R., 3rd, Raichlen J.S., Riley W.A., Evans G.W., Palmer M.K., O'Leary D.H., et al. (2007) Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: The METEOR Trial. *JAMA* 297: 1344–1353
21. de Lemos J.A., Blazing M.A., Wiviott S.D., Lewis E.F., Fox K.A., White H.D., et al. (2004) Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: Phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 292: 1307–1316
22. Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I., Libby P., Raichlen J.S., Ballantyne C.M., et al. (2006) Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: The ASTEROID trial. *JAMA* 295: 1556–1565
23. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P., Brown B.G., Ganz P., Vogel R.A., et al. (2004) Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: A randomized controlled trial. *JAMA* 291: 1071–1080
24. Pasterkamp G., Schoneveld A.H., van der Wal A.C., Hijnen D.J., et al. (1999) Inflammation of the atherosclerotic cap and shoulder of the plaque is a common and locally observed feature in unruptured plaques of femoral and coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19: 54–58
25. Little W.C. (1990) Angiographic assessment of the culprit coronary artery lesion before acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 66: 44G–47G
26. Barter P., Gotto A.M., LaRosa J.C., Maroni J., Szarek M., Grundy S.M., et al. (2007) HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 357: 1301–1310
27. Giroud D., Li J.M., Urban P., Meier B., Rutishauer W. (1992) Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. *Am J Cardiol* 69: 729–732
28. Yamazaki H., Fujino H., Kanazawa M. (2004) Pharmacological and pharmacokinetic features and clinical effects of pitavastatin (Livalo Tablet). [In Japanese] *Folia Pharmacol Jpn* 123: 349–362
29. Ose L., Budinski D., Hounslow N.J., Arneson V. (2010) Long-term treatment with pitavastatin is effective and well tolerated by patients with primary hypercholesterolemia or combined dyslipidemia. *Atherosclerosis* 210: 202–208
30. Saito Y. (2009) Critical appraisal of the role of pitavastatin in treating dyslipidemias and achieving lipid goals. *Vasc Health Risk Man* 5: 921–936

31. Morikawa S., Umetani M., Nakagawa S., Yamazaki H., Suganami H., Inoue K., et al. (2000) 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* 7: 138–144
32. Aoki T., Nishimura H., Nakagawa S., Kojima J., Suzuki H., Tamaki T., et al. (1997) Pharmacological profile of a novel synthetic inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase. *Arzneimittelforschung* 47: 904–909
33. Ose L., Budinski D., Hounslow N.J., Arneson V. (2010) Long-term treatment with pitavastatin is effective and well tolerated by patients with primary hypercholesterolemia or combined dyslipidemia. *Atherosclerosis* 210: 202–208
34. Shitara Y., Sugiyama Y. (2006) Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors: Drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions. *Pharmacol Ther* 112: 71–105
35. Saito Y., Yamada N., Teramoto T., et al. (2002) Clinical efficacy of pitavastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, in patients with hyperlipidemia. Dose-finding study using the double-blind, three-group parallel comparison. *Arzneimittelforschung* 52: 251–255
36. Mukhtar R.Y., Reid J., Reckless J.P. (2005) Pitavastatin. *Int J Clin Pract* 59: 239–252
37. Fujino H., Saito T., Tsunenari Y., Kojima J., Sakaeda T. (2004) Metabolic properties of the acid and lactone forms of HMG-CoA reductase inhibitors. *Xenobiotica* 34: 961–971
38. Fujino H., Yamada I., Shimada S., Yoneda M., Kojima J. (2003) Metabolic fate of pitavastatin, a new inhibitor of HMG-CoA reductase: Human UDP-glucuronosyltransferase enzymes involved in lactonization. *Xenobiotica* 33: 27–41
39. Pitavastatin Prescribing Information (2010) Kowa Pharmaceuticals, America. www.kowapharma.com/documents/LIVALOpitavastatinprescribinginformationV1_220100131.pdf (accessed September 2010).
40. Hayashi T., Yokote K., Saito Y., Iguchi A. (2007) Pitavastatin: Efficacy and safety in intensive lipid lowering. *Expert Opin Pharmacother* 8: 2315–2327
41. Saito Y. (2009) Critical appraisal of the role of pitavastatin in treating dyslipidemias and achieving lipid goals. *Vasc Health Risk Man* 5: 921–936
42. Saito Y., Yamada N., Teramoto T., et al. (2002) Clinical efficacy of pitavastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, in patients with hyperlipidemia. Dose-finding study using the double-blind, three-group parallel comparison. *Arzneimittelforschung* 52: 251–255
43. Hounslow N.J., Budinski D., Eriksson M. (2010) Pitavastatin 4 mg shows comparable LDL-cholesterol and superior triglyceride reduction to simvastatin 40 mg in high risk primary hypercholesterolemia or combined dyslipidaemia. *EAS 2010: Abstract 890*.
44. Watson K.E. (2010) Pitavastatin: The newest HMG-CoA reductase inhibitor. *Rev Cardiovasc Med* 11: 26–32
45. Budinski D., Arneson V., Hounslow N., Gratsiansky N. (2009) Pitavastatin compared with atorvastatin in primary hypercholesterolemia or combined dyslipidemia. *Clin Lipidol* 4: 291–302
46. Ose L., Budinski D., Hounslow N.J., Arneson V. (2010) Long-term treatment with pitavastatin is effective and well tolerated by patients with primary hypercholesterolemia or combined dyslipidemia. *Atherosclerosis* 210: 202–208
47. Stender S., Hounslow N. (2009) Robust efficacy of pitavastatin and comparable safety to pravastatin. *Atheroscler Suppl* 10: P770
48. Kurihara Y., Douzono T., Kawakita K., Nagasaka Y. (2008) A large-scale, long-term prospective post-marketing surveillance of piavastatin (Livalo) — Livalo effectiveness and safety study (LIVES). *Jpn Pharmacol Ther* 36: 709–731
49. Yokote K., Bujo H., Hanaoka H., Shinomiya M., Miyashita Y., Nishikawa T., et al. (2008) 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). *Atheroscler* 201: 345–352

50. Shalev V., Chodick G., Silber H., Kokia E., Jan J., Heymann A.D. (2009) Continuation of statin treatment and all-cause mortality: A population-based cohort study. *Arch Intern Med* 169: 260–268
51. Meade L.T. (2007) Barriers to achieving LDL cholesterol goals. *US Pharm* 32: 66–71
52. Baigent C., Keech A., Kearney P.M., Blackwell L., Buck G., Pollicino C., et al. (2005) Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 366(9493): 1267–1278
53. Hounslow N.J., Budinski D., Eriksson M. (2010) Pitavastatin 4 mg shows comparable LDL-cholesterol and superior triglyceride reduction to simvastatin 40 mg in high risk primary hypercholesterolemia or combined dyslipidaemia. *EAS 2010: Abstract 890*.
54. Hiro T., Kimura T., Morimoto T., Miyauchi K., Nakagawa Y., Yamagishi M., et al. (2009) 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* 54: 293–302
55. Teramoto T., Sasaki J., Ueshima H., Egusa G., Kinoshita M., Shimamoto K., et al. (2007) Executive summary of Japan Atherosclerosis Society JAS guideline for diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases for Japanese. *J Atheroscler Thromb* 14: 45–50
56. Motomura T., Okamoto M., Kitamura T., Yamamoto H., Otsuki M., Asanuma N., et al. (2009) Effects of pitavastatin on serum lipids and high sensitivity C-reactive protein in type 2 diabetic patients. *J Atheroscler Thromb* 16: 546–552
57. Koshiyama H., Taniguchi A., Tanaka K., Kagimoto S., Fujioka Y., Hirata K., et al. (2008) Effects of pitavastatin on lipid profiles and high-sensitivity CRP in Japanese subjects with hypercholesterolemia: Kansai Investigation of Statin for Hyperlipidemic Intervention in Metabolism and Endocrinology (KISHIMEN) investigators. *J Atheroscler Thromb* 15: 345–350
58. Inoue K., Sugiyama A., Reid P.C., Ito Y., Miyauchi K., Mukai S., et al. (2007) Establishment of a high sensitivity plasma assay for human pentraxin3 as a marker for unstable angina pectoris. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27: 161–167
59. Sagara N., Kawaji T., Takano A., Inomata Y., Inatani M., Fukushima M., et al. (2007) Effect of pitavastatin on experimental choroidal neovascularization in rats. *Exp Eye Res* 84: 1074–1080
60. Kawakami A., Tani M., Chiba T., Yui K., Shinozaki S., Nakajima K., et al. (2005) Pitavastatin inhibits remnant lipoprotein-induced macrophage foam cell formation through ApoB48 receptor-dependent mechanism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25: 424–429
61. Kibayashi E., Urakaze M., Kobashi C., Kishida M., Takata M., Sato A., et al. (2005) Inhibitory effect of pitavastatin (NK-104) on the C-reactive-protein-induced interleukin-8 production in human aortic endothelial cells. *Clin Sci (Lond)* 108: 515–521
62. Han J., Zhou X., Yokoyama T., et al. (2004) Pitavastatin downregulates expression of the macrophage type B scavenger receptor, CD36. *Circulation* 109: 790–796
63. Hiraoka M., Nitta N., Nagai M., Shimokado K., Yoshida M. (2004) MCP-1-induced enhancement of THP-1 adhesion to vascular endothelium was modulated by HMG-CoA reductase inhibitor through RhoA GTPase-, but not ERK1/2-dependent pathway. *Life Sci* 75: 1333–1341
64. Hiraoka M., Yoshida M. (2003) A novel HMG-CoA reductase inhibitor, pitavastatin inhibits IL-6-induced CRP in liver cells via ERK1/2-dependent but not STAT3-dependent signaling transduction. *Circ J* 67(Suppl 1): 271
65. Morikawa S., Takabe W., Mataka C., Kanke T., Itoh T., Wada Y., et al. (2002) The effect of statins on mRNA levels of genes related to inflammation, coagulation, and vascular constriction in HUVEC. Human umbilical vein endothelial cells. *J Atheroscler Thromb* 9: 178–183
66. Morikawa S., Takabe W., Mataka C., Wada Y., Izumi A., Saito Y., et al. (2004) Global analysis of RNA expression profile in human vascular cells treated with statins. *J Atheroscler Thromb* 11: 62–72
67. Hiraoka M., Yoshida M. (2003) A novel HMG-CoA reductase inhibitor, pitavastatin inhibits IL-6-induced CRP in liver cells via ERK1/2-dependent but not STAT3-dependent signaling transduction. *Circ J* 67(Suppl 1): 271

68. Markle R.A., Han J., Summers B.D., Yokoyama T., et al. (2003) Pitavastatin alters the expression of thrombotic and fibrinolytic proteins in human vascular cells. J Cell Biochem 90: 23–32
69. Suzuki H., Kobayashi H., Sato F., Yonemitsu Y., Nakashima Y., Sueishi K. (2003) Plaque-stabilizing effect of pitavastatin in Watanabe heritable hyperlipidemic (WHHL) rabbits. J Atheroscler Thromb 10: 109–116

მარია გუბიაშვილი ¹, ნონა კაკაურიძე ², პავლე მაჭავარიანი ¹, ტატიანა გუბიაშვილი ¹

პიტავასტატინით მკურნალობის უპირატესობა კლინიკურ პრაქტიკაში

¹თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი; ²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

რეზიუმე

გულსისხლძარღვთა დაავადებები (გსძდ) დღესდღეობით წარმოადგენს სიკვდილიანობის ერთ-ერთ მთავარ მიზეზს მსოფლიოს მასშტაბით, ძირითადად გამოწვეული ათეროსკლეროზით. სხვა მოდიფიცირებულ რისკ-ფაქტორებს მიეკუთვნება: დისლიპიდემია, მწველობა, არტერიული ჰიპერტენზია, დიაბეტი, სტრესი, სიმსუქნე. დისლიპიდემია, კერძოდ კი დსლქ დონის მატება არის ერთ-ერთი ყველაზე მნიშვნელოვანი და სწორედ მასზე მოდის 50% რისკის ფაქტორებისა.

ფარმაკოლოგიური ჩარევა, განსაკუთრებით კი სტატინების ჩართვა მკურნალობის პროცესში წარმოადგენს ქვაკუთხედს დისლიპიდემიის მკურნალობის საკითხში. სტატინები ამცირებენ ენდოგენური ქოლესტერინის სინთეზს ღვიძლში. იყო ნაჩვენები, რომ სტატინებს აქვთ უნარი შეამცირონ დსლქ ქს 20-55%, ასევე გაზარდონ მსლქ-ის დონე 5-15%-ით და შეამცირონ ტრიგლიცერიდების დონე 12-43%-ით, ღოზის მიხედვით. საერთო ქოლესტერინის დონე კი შესაძლოა იყოს შემცირებული 17-46%-ით.

მაღალი სიმკვრივის ლიპოპროტეინების დაქვეითება და ტრიგლიცერიდების მატება, დამოუკიდებელ რისკ-ფაქტორებს წარმოადგენს კორონარული სისხლძარღვების დაავადების განვითარებისთვის. მკურნალობის სტრატეგია მიმართული უნდა იყოს, არა მხოლოდ დსლქ შესამცირებლად, არამედ, მსლქ და ტგ რაოდენობის კორექციისკენ. კარგად ნაცნობი სტატინების ჯგუფიდან ხაზი უნდა გაესვას პიტავასტატინს მისი უნიკალური თვისებების გამო. პიტავასტატინი წარმოადგენს HMG-CoA რედუქტაზას სინთეზირებულ ინჰიბიტორს. პიტავასტატინს გააჩნია HMG-CoA რედუქტაზას ინჰიბიტორის გაცილებით მაღალი უნარი. ჩატარებული კვლევების საფუძველზე გამოვლინდა, რომ პიტავასტატინს აქვს ატორვასტატინისა და სიმვასტატინის ანალოგიური ეფექტი, იაპონელ და კავკასიელ პირებში, თუმცა, დამატებით პიტავასტატინს ასევე აღენიშნება მსლქ-ის მატების ეფექტიც, ამ მედიკამენტით ხანგრძლივი მკურნალობის შემთხვევაში.

პიტავასტატინის შემცველი ერთ-ერთი თვალსაჩინო და ეფექტური საშუალება ქართულ ბაზარზე, რომელიც გამოირჩევა განსაკუთრებული ეფექტურობით, არის ლივაზო. ლივაზომ შეამცირა დსლქ, საერთო ქოლესტერინის დონე, ტრიგლიცერიდების დონე, ასევე გამოვლინდა მსლქ-ის დონის მატება. პიტავასტატინი სწრაფად აბსორბირდება ზედა გასტროინტესტინალური ტრაქტიდან და პლაზმაში პიკურ კონცენტრაციას აღწევს პრეპარატის პერორალური მიღებიდან ერთ საათში. შეუცვლელი სახით პიტავასტატინი სწრაფად ელიმინირდება ნალველში, მაგრამ ხვდება ენტეროჰეპატურ რეციკულაციაში, რაც უზრუნველყოფს პრეპარატის მოქმედების გახანგრძლივებას. აქედან გამომდინარე, მაღალეფექტური სტატინები დაბალი დოზით, საკმაოდ ეფექტურად ახერხებენ დსლქ-ის სამიზნე დოზის მიღწევას. დღესდღეობით არსებული კვლევების მიხედვით, პიტავასტატინი იქონიებს მნიშვნელოვან გავლენას დისლიპიდემიის მკურნალობაზე და ზოგადად გულსისხლძარღვთა დაავადების რისკების შემცირებაზე.

