

Πιταβαστατίνη Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

K. Τζιόμαλος,¹ A. Καραγιάννης,² B. Άθυρος²

¹A' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή,
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης,
Νοσοκομείο «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη,

²B' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή,
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης,
Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη

REVIEW

Pitavastatin Efficacy and safety

K. Tziomalos,¹ A. Karagiannis,² V. Athyros²

¹1st Propedeutic Department of Internal Medicine,
Medical School, Aristotle University of Thessaloniki,
"AHEPA" Hospital, Thessaloniki,

²2nd Propedeutic Department of Internal Medicine,
Medical School, Aristotle University of Thessaloniki,
"Hippokration" Hospital, Thessaloniki, Greece

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως. Τα αυξημένα επίπεδα της LDL χοληστερόλης αποτελούν μείζονα τροποποιήσιμο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου. Η ελάττωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης με χορήγηση στατινών μειώνει την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα και αποτελεί αναπόσπαστο στοιχείο των στρατηγικών πρόληψης των καρδιαγγειακών νοσημάτων σε ασθενείς με ή χωρίς εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο. Παράλληλα, οι στατίνες ασκούν ευνοϊκή επίδραση και σε άλλες παραμέτρους του λιπιδαιμικού προφύλ (ιδιαίτερα στα τριγλυκερίδια και στην HDL χοληστερόλη) αλλά και αγγειοπροστατευτικές δράσεις ανεξάρτητα από την επίδρασή τους στο λιπιδαιμικό προφύλ (πλειότροπες δράσεις). Οι δράσεις αυτές συμβάλλουν ενδεχομένως και στην ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Πολύ πρόσφατα κυκλοφόρησε στην Ελλάδα μια καινούργια στατίνη, η πιταβαστατίνη. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η περιγραφή των επιδράσεων της πιταβαστατίνης στο λιπιδαιμικό προφύλ και η σύγκριση της αποτελεσματικότητάς της με άλλες στατίνες. Επίσης, αναπτύσσονται οι πλειότροπες δράσεις της πιταβαστατίνης και γίνεται αναφορά στο προφύλ ασφάλειάς της.

Λέξεις ενρετηρίου: Πιταβαστατίνη, LDL χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, HDL χοληστερόλη, πλειότροπες δράσεις, ασφάλεια, καρδιαγγειακά συμβάματα.

ABSTRACT: Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of mortality worldwide. Elevated low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels are a major modifiable cardiovascular risk factor. Lowering LDL-C levels with statins reduces cardiovascular morbidity and mortality and is an integral component of cardiovascular prevention strategies in patients with and without CVD. Moreover, statins exert beneficial effects on other lipoproteins (particularly on triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol) as well as vascular-protective effects independent from lipid-lowering (pleiotropic actions). These effects might also contribute to cardiovascular risk reduction. Very recently, a new statin, pitavastatin, was approved in Greece. The aim of the present review is to summarize the effects of pitavastatin on the lipid profile and to compare its lipid-lowering efficacy with other statins. The pleiotropic effects of pitavastatin and its safety profile are also discussed in detail.

Key words: Pitavastatin, LDL cholesterol, triglycerides, HDL cholesterol, pleiotropic effects, safety, cardiovascular events.

K. Τζιόμαλος

A' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «ΑΧΕΠΑ», Στίλπωνος Κυριακίδη 1, 546 36 Θεσσαλονίκη
Τηλ: 2310-994 621, Fax: 2310-994 773
e-mail: ktziomalos@yahoo.com

K. Tziomalos

1st Propedeutic Department of Internal Medicine,
"AHEPA" Hospital, Stilponos Kyriakidi 1 street,
GR-546 36 Thessaloniki, Greece
Tel: (+30) 2310-994 621, Fax: (+30) 2310-994 773
e-mail: ktziomalos@yahoo.com

1. Εισαγωγή

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως.^{1,2} Τα αυξημένα επίπεδα της LDL χοληστερόλης αποτελούν μείζονα τροποποιήσιμο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου.³ Η ελάττωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης με χορήγηση στατινών μειώνει την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα και αποτελεί αναπόσπαστο στοιχείο των στρατηγικών πρόληψης των καρδιαγγειακών νοσημάτων σε ασθενείς με ή χωρίς εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο.^{4,5} Παράλληλα, οι στατίνες ασκούν ευνοϊκή επίδραση και σε άλλες παραμέτρους του λιπιδαιμικού προφίλ (ιδιαίτερα στα τριγλυκερίδια και στην HDL χοληστερόλη) αλλά και αγγειοπροστατευτικές δράσεις ανεξάρτητες από την επίδρασή τους στο λιπιδαιμικό προφίλ (πλειότροπες δράσεις).⁶ Οι δράσεις αυτές ενδεχομένως συμβάλλουν και στην ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.⁶

Πολύ πρόσφατα κυκλοφόρησε στην Ελλάδα μια καινούργια στατίνη, η πιταβαστατίνη, που διατίθεται στις δόσεις των 1 mg, 2 mg και 4 mg ημερησίως. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η περιγραφή των επιδράσεων της πιταβαστατίνης στο λιπιδαιμικό προφίλ και η σύγκριση της αποτελεσματικότητάς της με άλλες στατίνες. Επίσης, αναπτύσσονται οι πλειότροπες δράσεις της πιταβαστατίνης και γίνεται αναφορά στο προφίλ ασφάλειάς της.

2. Φαρμακολογία της πιταβαστατίνης

Η πιταβαστατίνη ανήκει στις λιπόφιλες στατίνες.⁷ Μετά τη χορήγησή της από του στόματος, απορροφάται σε ποσοστό 80%.⁷ Στο πλάσμα η πιταβαστατίνη συνδέεται με τα λευκώματα σε ποσοστό >95%.⁷ Το μεγαλύτερο ποσοστό της πιταβαστατίνης απεκκρίνεται αμετάβλητο στη χολή ενώ η νεφρική της απέκκριση είναι <5%.⁷

3. Επίδραση στα επίπεδα της LDL χοληστερόλης (πίνακας 1)

Σε μια μεγάλη συγκριτική μελέτη σε 355 ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, η πιταβαστατίνη 4 mg ημερησίως επέφερε παρόμοια ελάττωση της LDL χοληστερόλης με τη σιμβαστατίνη 40 mg ημερησίως (κατά 44%).⁸ Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρθηκαν σε μια πρόσφατη μεταανάλυση (n=1468 ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία ή μικτή δυσλιπιδαιμία).⁹

Σε μια μεγάλη συγκριτική μελέτη σε 302 ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία, η πιταβαστατίνη 2 mg ημερησίως επέφερε παρόμοια ελάττωση της LDL χοληστερόλης με την ατορβαστατίνη 10 mg ημερησίως (κατά 41% και 44% αντίστοιχα).¹⁰ Μια άλλη μεγάλη μελέτη σε 418 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη έδειξε παρόμοια ελάττωση της LDL χοληστερόλης με χορήγηση πιταβαστατίνης 4 mg ημερησίως και ατορβαστατίνης 20 mg ημερησίως.¹¹ Μικρότερες μελέτες σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία, σακχαρώδη διαβήτη ή στεφανιαία νόσο έδειξαν παρόμοια αντίστοιχία της υπολιπιδαιμικής ισχύος των δύο στατινών.¹²⁻¹⁶ Επίσης, σε μια μεταανάλυση 7 μελετών που συνέκριναν την πιταβαστατίνη και την ατορβαστατίνη σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία (n=1529), η πιταβαστατίνη 2 mg και 4 mg ημερησίως επέφερε παρόμοιες μειώσεις της LDL χοληστερόλης με την ατορβαστατίνη 10 mg και 20 mg ημερησίως αντίστοιχα.¹⁷ Επιπλέον, η πιταβαστατίνη 2 mg και 4 mg ημερησίως επιφέρει παρόμοια ελάττωση των μικρών πυκνών LDL σωματιδίων, τα οποία θεωρούνται ιδιαίτερα αθηρογόνα, με την ατορβαστατίνη 10 mg και 20 mg ημερησίως αντίστοιχα.^{10,11,15,16,18}

Πίνακας 1. Επίδραση της πιταβαστατίνης στο λιπιδαιμικό προφίλ σε σύγκριση με τις άλλες στατίνες..

LDL χοληστερόλη Παρόμοια ελάττωση με χορήγηση πιταβαστατίνης 4 mg, σιμβαστατίνης 40 mg, ατορβαστατίνης 20 mg και ροσουβαστατίνης 5 mg ημερησίως. Μεγαλύτερη ελάττωση με χορήγηση πιταβαστατίνης 4 mg σε σύγκριση με τη χορήγηση πραβαστατίνης 40 mg ημερησίως.

HDL χοληστερόλη Παρόμοια αύξηση με χορήγηση πιταβαστατίνης 4 mg, σιμβαστατίνης 40 mg και ροσουβαστατίνης 5 mg ημερησίως. Παρόμοια ή μεγαλύτερη αύξηση με χορήγηση πιταβαστατίνης 4 mg σε σύγκριση με τη χορήγηση ατορβαστατίνης 20 mg και πραβαστατίνης 40 mg ημερησίως.

Τριγλυκερίδια Παρόμοια ελάττωση με χορήγηση πιταβαστατίνης 4 mg, σιμβαστατίνης 40 mg, ατορβαστατίνης 20 mg και ροσουβαστατίνης 5 mg ημερησίως. Μεγαλύτερη ελάττωση με χορήγηση πιταβαστατίνης 4 mg σε σύγκριση με τη χορήγηση πραβαστατίνης 40 mg ημερησίως.

Στην προαναφερθείσα συγκριτική μελέτη σε 302 ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία, η πιταβαστατίνη 2 mg ημερησίως επέφερε επίσης παρόμοια ελάττωση της LDL χοληστερόλης με τη ροσουβαστατίνη 2,5 mg ημερησίως (κατά 41% και 42% αντίστοιχα).¹⁰ Ωστόσο, σε μια μικρότερη μελέτη σε 90 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, η πιταβαστατίνη 2 mg ημερησίως ελάττωσε την LDL χοληστερόλη λιγότερο από τη ροσουβαστατίνη 2,5 mg ημερησίως (κατά 39% και 45% αντίστοιχα).¹⁹

Σε μεγάλες πρόσφατες μελέτες σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία ή μικτή δυσλιπιδαιμία ($n=942$ και 328), η πιταβαστατίνη 4 mg ημερησίως ελάττωσε τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης περισσότερο από την πραβαστατίνη 40 mg ημερησίως (κατά 38–44 και 26–34% αντίστοιχα, $p<0,001$).^{20,21} Μια μικρότερη μελέτη σε 119 ασθενείς με στεφανιαία νόσο έδειξε παρόμοια αποτελέσματα.²²

Όπως και με όλες τις στατίνες, κάθε φορά που διπλασιάζεται η δόση της πιταβαστατίνης, τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης ελαττώνονται κατά 6%.²⁰

4. Επίδραση σε άλλα λιπίδια και λιποπρωτεΐνες (πίνακας 1)

4.1. Τριγλυκερίδια

Η πιταβαστατίνη 4 mg ημερησίως επιφέρει παρόμοια ελάττωση των τριγλυκερίδων με τη σιμβαστατίνη 40 mg ημερησίως.⁹ Στις δόσεις των 2 mg και 4 mg ημερησίως, η πιταβαστατίνη ελαττώνει τα τριγλυκερίδια εξίσου με την ατορβαστατίνη 10 mg και 20 mg ημερησίως αντίστοιχα.^{10,11,13–17} Επίσης, η πιταβαστατίνη 2 mg ημερησίως επιφέρει παρόμοια ελάττωση των τριγλυκερίδων με τη ροσουβαστατίνη 2,5 mg ημερησίως.^{10,19} Τέλος, η πιταβαστατίνη 4 mg ημερησίως ελαττώνει τα τριγλυκερίδια εξίσου ή περισσότερο από την πραβαστατίνη 40 mg ημερησίως.^{20–22} Τα αποτελέσματα αυτά έχουν παρατηρηθεί σε διάφορες ομάδες ασθενών (με υπερχοληστερολαιμία, μικτή δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδη διαβήτη και στεφανιαία νόσο).^{8–11,13–17,19–22}

Η πιταβαστατίνη επίσης φαίνεται να ελαττώνει τη μεταγευματική αύξηση των τριγλυκερίδων σε παχύσαρκους ασθενείς.^{23,24}

4.2. HDL χοληστερόλη

Η πιταβαστατίνη 4 mg ημερησίως επιφέρει παρόμοια αύξηση της HDL χοληστερόλης με τη σιμβαστα-

τίνη 40 mg.^{8,9} Στη δόση των 2 mg και 4 mg ημερησίως, η πιταβαστατίνη αυξάνει την HDL χοληστερόλη εξίσου ή κατά 1,8% περισσότερο από την ατορβαστατίνη 10 mg και 20 mg ημερησίως.^{10–17} Επίσης, η πιταβαστατίνη 2 mg ημερησίως επιφέρει παρόμοια αύξηση της HDL χοληστερόλης με τη ροσουβαστατίνη 2,5 mg ημερησίως.^{10,19} Τέλος, η πιταβαστατίνη 4 mg ημερησίως αυξάνει την HDL χοληστερόλη εξίσου ή περισσότερο από την πραβαστατίνη 40 mg ημερησίως.^{20–22}

Εκτός από την αύξηση της συγκέντρωσης της HDL χοληστερόλης, η πιταβαστατίνη φαίνεται να βελτιώνει και τη λειτουργικότητά της, καθώς αυξάνει την ικανότητα της HDL χοληστερόλης για αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης.²⁵ Παράλληλα, αυξάνει και τη δραστικότητα του αντιοξειδωτικού ενζύμου παραοξνάση, η οποία είναι συνδεδεμένη με την HDL χοληστερόλη.²⁵

5. Επίδραση σε άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου

5.1. Υπεργλυκαιμία και αντίσταση στην ίνσουλίνη

Μη ελεγχόμενες μελέτες διάρκειας 6–12 μηνών σε ασθενείς με ή χωρίς σακχαρώδη διαβήτη έδειξαν ότι η πιταβαστατίνη 1–4 mg ημερησίως δεν επηρεάζει τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA_{1c}).^{26,27}

Σε μια μεγάλη μελέτη σε 418 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, η χορήγηση πιταβαστατίνης 4 mg ημερησίως για 12 εβδομάδες δεν επηρέασε τα επίπεδα γλυκόζης ορού, ενώ η ατορβαστατίνη 20 mg ημερησίως τα αύξησε σημαντικά (κατά 7,2%).¹¹ Σε μια μικρότερη μελέτη σε 28 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, η χορήγηση πιταβαστατίνης 2 mg ημερησίως για 12 εβδομάδες επέφερε απόλυτη ελάττωση της HbA_{1c} κατά 0,1–0,2%, ενώ η χορήγηση ατορβαστατίνης 10 mg ημερησίως επέφερε απόλυτη αύξηση της HbA_{1c} κατά 0,2% ($p=0,03$ όσον αφορά τη σύγκριση μεταξύ των δύο στατινών).²⁸ Επιπλέον, η πιταβαστατίνη ελάττωσε την αντίσταση στην ίνσουλίνη όπως εκτιμήθηκε με τον δείκτη αντίστασης στην ίνσουλίνη homeostatic model assessment-insulin resistance (HOMA-IR), ενώ η ατορβαστατίνη επέφερε αύξηση του δείκτη HOMA-IR.²⁸ Παρομοίως, σε δύο μεγάλες μελέτες διάρκειας 12 και 16 εβδομάδων αντίστοιχα σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία ($n=225$ και 302) που συμπεριέλαβαν

και ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (55% και 27% του πληθυσμού αντίστοιχα), η πιταβαστατίνη 2 mg ημερησίως δεν επηρέασε τα επίπεδα της HbA_{1c}, ενώ η ατορβαστατίνη 10 mg ημερησίως τα αύξησε κατά 0,1%.^{10,13} Οι 2 στατίνες ελάττωσαν εξίσου σημαντικά τον δείκτη HOMA-IR.¹³ Ωστόσο, σε άλλες μελέτες σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία και στεφανιαία νόσο ($n=129$ και 252), δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή της HbA_{1c} μετά από χορήγηση πιταβαστατίνης 2 mg ή 4 mg ημερησίως ή ατορβαστατίνης 10 mg ή 20 mg ημερησίως για 30 και 9 μήνες αντίστοιχα.^{14,16} Ωστόσο, η πιταβαστατίνη 4 mg ημερησίως ελάττωσε τα επίπεδα των προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης, ενώ η ατορβαστατίνη 20 mg ημερησίως δεν τα μετέβαλε.²⁹

Σε μια μικρή μελέτη σε 90 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, ο γλυκαιμικός έλεγχος δεν επηρεάστηκε από τη χορήγηση πιταβαστατίνης 2 mg ημερησίως ή ροσουβαστατίνης 2,5 mg ημερησίως για 12 ως 24 εβδομάδες.¹⁹ Αντίθετα, σε μια μεγάλη συγκριτική μελέτη διάρκειας 16 εβδομάδων σε 302 ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία (27% με σακχαρώδη διαβήτη), η πιταβαστατίνη 2 mg ημερησίως δεν επηρέασε τα επίπεδα της HbA_{1c} ενώ η ροσουβαστατίνη 2,5 mg ημερησίως τα αύξησε κατά 0,1%.¹⁰

Τέλος, σε 35 ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο, η χορήγηση πιταβαστατίνης ή πραβαστατίνης για 3 ως 6 μήνες δεν επηρέασε τα επίπεδα της HbA_{1c} ή τους δείκτες αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA-IR και QUICKI.³⁰

5.2. Δείκτες φλεγμονής

Σε μη ελεγχόμενες μελέτες σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία, σακχαρώδη διαβήτη, μεταβολικό σύνδρομο ή στεφανιαία νόσο, η χορήγηση πιταβαστατίνης ελάττωσε τα επίπεδα της υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (hsCRP).^{27,31-34} Η ελάττωση της hsCRP φαίνεται να είναι μεγαλύτερη στις υψηλότερες δόσεις της πιταβαστατίνης.²⁶ Η πιταβαστατίνη επιφέρει παρόμοια ελάττωση της hsCRP και της λιποπρωτεΐνης φωσφολιπάσης A₂, ενώς νεότερου δείκτη υποκλινικής φλεγμονής, με ισοδύναμης υπολιπιδαιμικής ισχύος δόση ατορβαστατίνης.^{10,11,16,18,28} Σε μια μελέτη σε 302 ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία, η πιταβαστατίνη 2 mg ημερησίως ελάττωσε την hsCRP εξίσου με τη ροσουβαστατίνη 2,5 mg ημερησίως.¹⁰ Ωστόσο, σε μια μικρότερη μελέτη σε 90 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, η πιταβαστατίνη 2 mg

ημερησίως ελάττωσε την hsCRP λιγότερο από τη ροσουβαστατίνη 2,5 mg ημερησίως, αν και η ελάττωση των επιπέδων του παράγοντα νέκρωσης των ογκων α (TNFa), ενώς άλλου δείκτη υποκλινικής φλεγμονής, ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες.¹⁹ Τέλος, σε μια μελέτη σε 119 ασθενείς με στεφανιαία νόσο, η πιταβαστατίνη 4 mg ημερησίως ελάττωσε την hsCRP και τη λιποπρωτεΐνη φωσφολιπάση A₂ εξίσου με την πραβαστατίνη 20 mg ημερησίως.²²

5.3. Θρόμβωση

Σε μια μη ελεγχόμενη μελέτη σε 68 ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία, η χορήγηση πιταβαστατίνης 2 mg ημερησίως δεν επηρέασε τα επίπεδα του κύριου αναστολέα της ινωδόλυσης, του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1).³⁵ Στην ίδια μελέτη, η πιταβαστατίνη δεν επηρέασε τα επίπεδα της διαλυτής P-σελεκτίνης ή του διαλυτού συνδέτη του CD40, οι οποίοι συμμετέχουν στην ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού.³⁵ Ωστόσο, σε μια συγκριτική μελέτη σε 90 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, η πιταβαστατίνη 2 mg ημερησίως ελάττωσε εξίσου σημαντικά τα επίπεδα του PAI-1 με τη ροσουβαστατίνη 2,5 mg ημερησίως.¹⁹ Σε μια άλλη συγκριτική μελέτη σε 155 ασθενείς με στεφανιαία νόσο υπό ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη, η χορήγηση πιταβαστατίνης 4 mg ημερησίως δεν επέδρασε στην ενεργότητα των αιμοπεταλίων, ενώ η ατορβαστατίνη 20 mg ημερησίως αύξησε την αιμοπεταλιακή ενεργότητα.³⁶

5.4. Οξειδωτικό στρες

Σε μη ελεγχόμενες μελέτες σε υγιείς εθελοντές και σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία ή σακχαρώδη διαβήτη, η πιταβαστατίνη ελάττωσε τα επίπεδα διαφόρων δεικτών του οξειδωτικού στρες, όπως της οξειδωμένης LDL, της τροποποιημένης από την μανολδιαλδεϋδη (MDA) LDL χοληστερόλης, της 8-υδροξυ-2-δεοξυγουανοσίνης και των ισοπροστανίων.^{26,37-41} Σε άλλες μελέτες η ελάττωση αυτή ήταν δοσοεξαρτώμενη,²⁶ ενώ σε άλλες ήταν παρόμοια στις δόσεις των 1 mg και 2 mg πιταβαστατίνης ημερησίως.³⁸ Επίσης, η πιταβαστατίνη ελαττώνει το μεταγευματικό οξειδωτικό στρες.²³ Σε συγκριτικές μελέτες σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδη διαβήτη ή στεφανιαία νόσο, η πιταβαστατίνη ελάττωσε τα επίπεδα της οξειδωμένης και της MDA LDL χοληστερόλης εξίσου με ίσης υπολιπιδαιμικής ισχύος δόση ατορβαστατίνης.^{11,16,18}

5.5. Άλλοι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου

Σε μια μεγάλη μη ελεγχόμενη μελέτη σε 958 ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία και χρόνια νεφρική νόσο (υπολογιζόμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης <60 mL/min/1,73 m²), η χορήγηση πιταβαστατίνης 1–2 mg ημερησίως για 104 εβδομάδες αύξησε τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης κατά 5,4 mL/min/1,73 m².⁴² Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη σε 87 ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια, η πιταβαστατίνη 2 mg ημερησίως ελάττωσε την απέκκριση λευκωματίνης στα ούρα περισσότερο από την πραβαστατίνη 10 mg ημερησίως, ενώ ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης δεν μεταβλήθηκε σε καμιά από τις δύο ομάδες.⁴³ Αντίθετα, σε μια άλλη μελέτη σε 90 διαβητικούς ασθενείς, ούτε η πιταβαστατίνη 2 mg ημερησίως ούτε η ροσουβαστατίνη 2,5 mg ημερησίως επηρέασαν την απέκκριση λευκωματίνης στα ούρα.¹⁹ Μη ελεγχόμενες μελέτες σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία επίσης ανέφεραν αντικρουόμενα αποτελέσματα για την επίδραση της πιταβαστατίνης στην απέκκριση λευκωματίνης στα ούρα.^{26,39} Θα πρέπει να τονιστεί ότι δεν συνιστάται η χορήγηση της μέγιστης δόσης πιταβαστατίνης (4 mg ημερησίως) σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.

Σε μια μεγάλη συγκριτική μελέτη σε 302 ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία, η πιταβαστατίνη 2 mg ημερησίως δεν επηρέασε τα επίπεδα του ουρικού οξέος, ενώ η ατορβαστατίνη 10 mg ημερησίως και η ροσουβαστατίνη 2,5 mg ημερησίως τα ελάττωσαν σημαντικά.¹⁰ Μια αναδρομική μελέτη σε 150 ασθενείς με δυσλιπιδαιμία ανέφερε παρόμοια αποτελέσματα.⁴⁴

Σε μια μη ελεγχόμενη μελέτη σε 68 ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία, η χορήγηση πιταβαστατίνης 2 mg ημερησίως αύξησε τα επίπεδα της αντιπονεκτίνης, μιας αντιποκίνης που ασκεί αντιφλεγμονώδεις δράσεις και ελαττώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη.³⁵ Αντίθετα, σε μια άλλη μελέτη σε 69 ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο, η χορήγηση πιταβαστατίνης στην ίδια δόση δεν επηρέασε τα επίπεδα της αντιπονεκτίνης.³¹ Σε συγκριτικές μελέτες σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, η πιταβαστατίνη 2–4 mg ημερησίως επέφερε παρόμοια αύξηση των επιπέδων της αντιπονεκτίνης με ίσης υπολιπιδαιμικής ισχύος δόση ατορβαστατίνης.^{11,28} Ωστόσο, σε μια άλλη μελέτη σε 129 ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία και στεφανιαία νόσο, η χορήγηση πιταβαστατίνης 2 mg ημερησίως αύξησε τα επίπεδα της αντιπονεκτίνης, ενώ η χορήγηση

ατορβαστατίνης 10 mg ημερησίως δεν τα μετέβαλε.¹⁴ Αντίθετα, σε μια μελέτη σε 90 διαβητικούς ασθενείς, η πιταβαστατίνη 2 mg ημερησίως και η ροσουβαστατίνη 2,5 mg ημερησίως δεν επηρέασαν τα επίπεδα αντιπονεκτίνης.¹⁹

Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη σε 248 ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, η πιταβαστατίνη προκάλεσε εξίσου σημαντική αύξηση των μεταλλοπρωτεΐνασών 1 και 2 και εξίσου σημαντική ελάττωση της μεταλλοπρωτεΐνασης 3 με ίσης υπολιπιδαιμικής ισχύος δόση ατορβαστατίνης.⁴⁵ Τα ένζυμα αυτά σχετίζονται με τη ρήξη της ινώδους κάψας της αθηρωματικής πλάκας.⁴⁵

Τέλος, σε μια μη ελεγχόμενη μελέτη σε 65 ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία, η χορήγηση πιταβαστατίνης 1 mg ημερησίως για 12 ως 16 εβδομάδες βελτίωσε τη διαστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας.³⁹ Επίσης, σε μια μελέτη σε 110 υπερτασικούς ασθενείς ηλικίας >65 ετών με υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, η χορήγηση πιταβαστατίνης 1–2 mg ημερησίως για 1 έτος ελάττωσε τις διαστάσεις και βελτίωσε τη λειτουργικότητα του αριστερού κόλπου σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν έλαβαν στατίνη.⁴⁶ Παράλληλα, διαπιστώθηκε ελάττωση του κινδύνου εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής στους ασθενείς που έλαβαν πιταβαστατίνη για 2 έτη.⁴⁶

6. Επίδραση σε δείκτες υποκλινικής αθηροσκλήρωσης

Σε μια μη ελεγχόμενη μελέτη σε 40 ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία, η πιταβαστατίνη βελτίωσε την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία εξίσου σημαντικά στις δόσεις των 1 mg και 2 mg ημερησίως.³⁸ Σε μια μελέτη σε 30 καπνιστές με υπερχοληστερολαιμία, η χορήγηση πιταβαστατίνης 2 mg ημερησίως για 4 εβδομάδες βελτίωσε την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε σύγκριση με την ομάδα που δεν έλαβε στατίνη.⁴¹ Σε μια άλλη μελέτη σε 39 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με υπερχοληστερολαιμία, ο συνδυασμός πιταβαστατίνης 2 mg ημερησίως και υγιεινοδιαιτητικών μέτρων για 4 εβδομάδες βελτίωσε την ενδοθηλιακή λειτουργία περισσότερο από τα υγιεινοδιαιτητικά μέτρα.⁴⁷ Η πιταβαστατίνη φαίνεται επίσης να προστατεύει από την επιδείνωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας που παρατηρείται μετά από λιπαρό γεύμα σε παχύσαρκους ασθενείς.²⁴ Σε μια μεγαλύτερη μελέτη σε 225 ασθενείς με δυσλιπιδαιμία, η πιταβαστατίνη 2 mg ημερησίως ελάττωσε εξίσου σημαντικά τα επίπεδα της ασύμμε-

τρης διμεθυλαργινίνης, ενός δείκτη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, με την ατορβαστατίνη 10 mg ημερησίως.¹³

Σε μια μη ελεγχόμενη μελέτη σε 45 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, η χορήγηση πιταβαστατίνης 2 mg ημερησίως για 12 μήνες ελάττωσε την αρτηριακή σκληρία.⁴⁰

Σε μια μη ελεγχόμενη μελέτη σε 63 ασθενείς με στεφανιαία νόσο, η χορήγηση πιταβαστατίνης 2–4 mg ημερησίως για 12 μήνες επέφερε ελάττωση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων.⁴⁸ Σε μια άλλη μελέτη σε 223 ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία, η χορήγηση πιταβαστατίνης για 12 μήνες ελάττωσε το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων μόνο στους ασθενείς που έλαβαν επιθετική αγωγή (στόχος LDL χοληστερόλης <80 mg/dL), και όχι σε εκείνους που έλαβαν λιγότερο επιθετική αγωγή (στόχος <100 mg/dL).⁴⁹ Σε μια πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη σε 97 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, η χορήγηση πιταβαστατίνης 1–2 mg ημερησίως για 36 μήνες επέφερε παρόμοια ελάττωση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων με τη χορήγηση πραβαστατίνης 10 mg ημερησίως.⁵⁰

Αρκετές μελέτες εκτίμησαν την επίδραση της πιταβαστατίνης στη στεφανιαία αθηροσκλήρωση με ενδοστεφανιαίο υπερχογράφημα. Σε μια μη ελεγχόμενη μελέτη σε 46 ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία και πιθανή ή εγκατεστημένη στεφανιαία νόσο, η χορήγηση πιταβαστατίνης 4 mg ημερησίως για 52 εβδομάδες επέφερε σταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας χωρίς να μεταβάλλει το μέγεθός της.³⁴ Στην ίδια μελέτη, η πιταβαστατίνη επέφερε αναστροφή της αγγειακής αναδιαμόρφωσης.⁵¹ Σε μια άλλη μελέτη σε 62 ασθενείς με σταθερή στηθάγχη, η χορήγηση πιταβαστατίνης 4 mg ημερησίως για 9 μήνες ελάττωσε το μέγεθος της αθηρωματικής πλάκας και την περιεκτικότητά της σε λίπος και αύξησε το πάχος της ινώδους κάψας της σε σύγκριση με ασθενείς που δεν έλαβαν στατίνη.⁵²

Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη σε 252 ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύμβαμα, η χορήγηση πιταβαστατίνης 4 mg ημερησίως για 9 μήνες ελάττωσε το μέγεθος της αθηρωματικής πλάκας εξίσου με την ατορβαστατίνη 20 mg ημερησίως.¹⁶ Η μεταβολή του λιπιδαιμικού προφίλ ήταν παρόμοια στις 2 ομάδες.¹⁶ Σε μια μικρότερη τυχαιοποιημένη μελέτη σε 119 ασθενείς με σταθερή ή ασταθή στηθάγχη, η χορήγηση πιταβαστατίνης 4 mg ημερησίως ελάττωσε το μέγεθος της

αθηρωματικής πλάκας και την περιεκτικότητά της σε λίπος, και αύξησε την περιεκτικότητά της σε ασβέστιο εξίσου με την πραβαστατίνη 20 mg ημερησίως, αν και η ελάττωση της LDL χοληστερόλης ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα της πιταβαστατίνης.²² Ωστόσο, στην υποομάδα των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη ($n=50$), η πιταβαστατίνη ελάττωσε το μέγεθος της αθηρωματικής πλάκας, ενώ στην ομάδα που έλαβε πραβαστατίνη παρατηρήθηκε αύξηση του μεγέθους της αθηρωματικής πλάκας.⁵³

7. Επίδραση στα καρδιαγγειακά συμβάματα

Δεν υπάρχουν μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες που να εκτίμησαν την επίδραση της πιταβαστατίνης στα καρδιαγγειακά συμβάματα. Οι τυχαιοποιημένες μελέτες που συνέκριναν την πιταβαστατίνη με άλλες στατίνες (πραβαστατίνη ή ατορβαστατίνη) όσον αφορά την επίδρασή τους στη στεφανιαία αθηροσκλήρωση χρησιμοποιώντας ενδοστεφανιαίο υπερχογράφημα δεν έδειξαν διαφορές στα καρδιαγγειακά συμβάματα μεταξύ των στατινών.^{16,22,54} Ωστόσο, πρόκειται για μικρές μελέτες και με μικρή διάρκεια παρακολούθησης, επομένως χωρίς στατιστική ισχύ για να δείξουν αν η πιταβαστατίνη είναι εξίσου αποτελεσματική στην ελάττωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων με άλλες στατίνες.

Σε μια αναδρομική μελέτη σε 743 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε στεφανιαία αγγειοπλαστική για σταθερή στεφανιαία νόσο ή οξύ στεφανιαίο σύμβαμα, η χορήγηση πιταβαστατίνης (μέση δόση 2 mg ημερησίως) ελάττωσε τον κίνδυνο για μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα (κυρίως στεφανιαία αγγειοπλαστική) περισσότερο από την ατορβαστατίνη (μέση δόση 10 mg ημερησίως) και την πραβαστατίνη (μέση δόση 10 mg ημερησίως).⁵⁵

Σε μια προοπτική μελέτη σε 61 ασθενείς που είχαν προγραμματιστεί να υποβληθούν σε αγγειοπλαστική των καρωτίδων με τοποθέτηση stent, η χορήγηση πιταβαστατίνης 4 mg ημερησίως για 4 εβδομάδες πριν την αγγειοπλαστική ελάττωσε τον κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικών εμφράκτων στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου.⁵⁶

Στην τυχαιοποιημένη μελέτη PEARL (Pitavastatin Heart Failure Study), η χορήγηση πιταβαστατίνης 2 mg ημερησίως σε 574 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και κλάσμα εξώθησης $\leq 45\%$ (27% ισχαιμικής αιτι-

ολογίας) για 35 μήνες δεν ελάττωσε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο (θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια ή νοσηλεία για επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με την ομάδα που δεν έλαβε στατίνη.⁵⁷ Ωστόσο, στους ασθενείς με κλάσμα εξώθησης 30–45% διαιπιστώθηκε σημαντική ελάττωση του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου κατά 48% στην ομάδα της πιταβαστατίνης.⁵⁷

8. Ασφάλεια

Σε τυχαιοποιημένες μελέτες, η συχνότητα εμφάνισης μυοπάθειας, αύξησης των τρανσαμινασών ή της κρεατινοφωσφοκινάσης (CPK), ή άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια στους ασθενείς που έλαβαν πιταβαστατίνη και σε εκείνους που έλαβαν ίσης υπολιπιδαιμικής ισχύος δόση σιμβαστατίνης, ατορβαστατίνης, ροσουβαστατίνης και πραβαστατίνης.^{9,10,13,14,16,17,20,21} Επίσης, σε μια μελέτη παρατήρησης σε 18.036 ασθενείς υπό αγωγή με στατίνη, η συχνότητα εμφάνισης μυοπάθειας ή αύξησης της CPK ήταν παρόμοια στους ασθενείς που λάμβαναν πιταβαστατίνη 1–2 mg ημερησίως και σε εκείνους που λάμβαναν ατορβαστατίνη 10 mg ημερησίως, ροσουβαστατίνη 2,5 mg ημερησίως, σιμβαστατίνη 5 mg ημερησίως, πραβαστατίνη 10 mg ημερησίως ή φλουβαστατίνη 20 mg ημερησίως.⁵⁸

Η πιταβαστατίνη φαίνεται επίσης ότι είναι ασφαλής σε ασθενείς με αυξημένες τρανσαμινάσες (<3 φορές των ανωτέρων φυσιολογικών ορίων) λόγω μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος. Πράγματι, σε μια μελέτη σε 189 ασθενείς με αυξημένες τρανσαμινάσες (<2,5 φορές των ανωτέρων φυσιολογικών ορίων) χωρίς αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ ή ιογενείς ηπατίτιδες, η χορήγηση πιταβαστατίνης 2–4 mg ημερησίως ή ατορβαστατίνης 10–20 mg ημερησίως ελάττωσε τα επίπεδα των τρανσαμινασών και την ηπατική στεάτωση όπως εκτιμήθηκε με αξονική τομογραφία.⁵⁹ Μόνο 1 ασθενής σε κάθε ομάδα εμφάνισε αύξηση των τρανσαμινασών >3 φορές των ανωτέρων φυσιολογικών ορίων.⁵⁹ Σε μια μικρότερη μελέτη σε 20 ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, η χορήγηση πιταβαστατίνης 2 mg ημερησίως για 12 μήνες ελάττωσε τα επίπεδα των τρανσαμινασών και της γGT αλλά δεν είχε επίδραση στην ιστολογική εικόνα σε επαναληπτική βιοψία ήπατος.⁶⁰ Όπως και οι άλλες στατίνες, η πιταβαστατίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με τρανσαμινάσες >3 φορές των ανώτερων φυσιολογικών ορίων.

Σε αντίθεση με την ατορβαστατίνη και τη σιμβαστατίνη που μεταβολίζονται από το κυτόχρωμα CYP3A4 και τη ροσουβαστατίνη που μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα CYP29, η πιταβαστατίνη, όπως ήδη αναφέρθηκε, δεν μεταβολίζεται από τα κυτοχρώματα αυτά και απεκκρίνεται αμετάβλητη στη χολή.⁷ Συνεπώς, η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων με φάρμακα που μεταβολίζονται από το κυτόχρωμα CYP3A4 (π.χ. αντιμυκητιασικά) είναι μικρότερη στους ασθενείς που λαμβάνουν πιταβαστατίνη. Πράγματι, σε μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές που έλαβαν βαρφαρίνη για 9 μέρες και πέτυχαν INR 1,5–2,2, η προσθήκη πιταβαστατίνης 4 mg ημερησίως δεν επηρέασε το INR, ενώ η προσθήκη ροσουβαστατίνης 40 mg ημερησίως το αύξησε σημαντικά.⁶¹ Μια άλλη μελέτη σε 24 υγιείς εθελοντές επίσης δεν έδειξε αλληλεπίδραση μεταξύ πιταβαστατίνης και βαρφαρίνης.⁶² Ωστόσο, το INR θα πρέπει να παρακολουθείται στενότερα όταν προστίθεται η πιταβαστατίνη σε ασθενείς που λαμβάνουν ασενοκουμαρόλη. Επίσης, όπως και οι άλλες στατίνες, η πιταβαστατίνη θα πρέπει να διακόπτεται όταν χορηγούνται μακρολίδες. Τέλος, η πιταβαστατίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν κυκλοσπορίνη.

9. Συμπεράσματα

Η πιταβαστατίνη στη μέγιστη δόση των 4 mg ημερησίως είναι εξίσου ασφαλής και προκαλεί παρόμοια ελάττωση της LDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων με τη σιμβαστατίνη 40 mg ημερησίως, την ατορβαστατίνη 20 mg ημερησίως, τη ροσουβαστατίνη 5 mg ημερησίως, και μεγαλύτερη από την πραβαστατίνη 40 mg ημερησίως. Επίσης, φαίνεται να έχει παρόμοια επίδραση στην HDL χοληστερόλη με τη σιμβαστατίνη και τη ροσουβαστατίνη στις δόσεις αυτές, και ενδεχομένως λίγο ισχυρότερη δράση έναντι της ατορβαστατίνης και της πραβαστατίνης. Η πιταβαστατίνη ασκεί επίσης αντιφλεγμονώδεις, αντιθρομβωτικές και άλλες πλειότροπες δράσεις, που φαίνεται να είναι ανάλογες με των άλλων στατίνων σε ίδιας υπολιπιδαιμικής ισχύος δόσεις. Η ευνοϊκή επίδρασή της στο γλυκαιμικό προφίλ και στη νεφρική λειτουργία καθώς και η μειωμένη πιθανότητα αλληλεπιδράσεων με φάρμακα που μεταβολίζονται από το κυτόχρωμα CYP3A4 αποτελούν πλεονεκτήματα της πιταβαστατίνης. Ωστόσο, το γεγονός ότι τα περισσότερα στοιχεία ασφάλειας και αποτελεσματικότητάς της προέρχονται από μη Καυκάσιους πληθυσμούς και η έλλειψη μελετών που να εκτιμούν την επίδρασή της

στα καρδιαγγειακά συμβάματα, καθιστούν την πιτα-βαστατίνη κυρίως εναλλακτική επιλογή σε ασθενείς που δεν ανέχονται άλλες στατίνες με τεκμηριωμένη επίδραση στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνη-σιμότητα.

Βιβλιογραφία

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380:2095–2128
2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129:e28–e292
3. Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, Clarke R et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370:1829–1839
4. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376:1670–1681
5. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32:1769–1818
6. Athyros VG, Kakafika AI, Tziomalos K et al. Pleiotropic effects of statins--clinical evidence. *Curr Pharm Des* 2009; 15:479–489
7. Saito Y. Pitavastatin: an overview. *Atheroscler Suppl* 2011; 12:271–276
8. Eriksson M, Budinski D, Hounslow N. Comparative efficacy of pitavastatin and simvastatin in high-risk patients: a randomized controlled trial. *Adv Ther* 2011; 28:811–823
9. Jiang Z, Gong RR, Qiu L et al. Efficacy and Safety of Pitavastatin Versus Simvastatin: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Drug Investig* 2014; 34:599–608
10. Saku K, Zhang B, Noda K; PATROL Trial Investigators. Randomized head-to-head comparison of pitavastatin, atorvastatin, and rosuvastatin for safety and efficacy (quantity and quality of LDL): the PATROL trial. *Circ J* 2011; 75:1493–1505
11. Gumprecht J, Gosho M, Budinski D et al. Comparative long-term efficacy and tolerability of pitavastatin 4 mg and atorvastatin 20–40 mg in patients with type 2 diabetes mellitus and combined (mixed) dyslipidaemia. *Diabet Obes Metab* 2011; 13:1047–1055
12. Kakuda H, Matoba M, Nakatoh H et al. Comparison of atorvastatin, pitavastatin and rosuvastatin for residual cardiovascular risk using non-fasting blood sampling. *Scand J Clin Lab Invest* 2014; 74:285–295
13. Liu PY, Lin LY, Lin HJ et al. Pitavastatin and Atorvastatin double-blind randomized comPArative study among hiGh-risk patients, including thOse with Type 2 diabetes mellitus, in Taiwan (PAPAGO-T Study). *PLoS One* 2013; 8:e76298
14. Kurogi K, Sugiyama S, Sakamoto K et al; COMPACT-CAD Investigators. Comparison of pitavastatin with atorvastatin in increasing HDL-cholesterol and adiponectin in patients with dyslipidemia and coronary artery disease: the COMPACT-CAD study. *J Cardiol* 2013; 62:87–94
15. Shimabukuro M, Higa M, Tanaka H et al. Distinct effects of pitavastatin and atorvastatin on lipoprotein subclasses in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2011; 28:856–864
16. Hiro T, Kimura T, Morimoto T et al; JAPAN-ACS Investigators. Effect of intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome: a multi-center 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
17. Poolsup N, Suksomboon N, Wongyaowarat K et al. Meta-analysis of the comparative efficacy and safety of pitavastatin and atorvastatin in patients with dyslipidaemia. *J Clin Pharm Ther* 2012; 37:166–172
18. Yoshida H, Shoda T, Yanai H et al. Effects of pitavastatin and atorvastatin on lipoprotein oxidation biomarkers in patients with dyslipidemia. *Atherosclerosis* 2013; 226:161–164
19. Yanagi K, Monden T, Ikeda S et al. A crossover study of rosuvastatin and pitavastatin in patients with type 2 diabetes. *Adv Ther* 2011; 28:160–171
20. Stender S, Budinski D, Gosho M et al. Pitavastatin shows greater lipid-lowering efficacy over 12 weeks than pravastatin in elderly patients with primary hypercholesterolemia or combined (mixed) dyslipidaemia. *Eur J Prev Cardiol* 2013; 20:40–53
21. Sponseller CA, Morgan RE, Kryzhanovski VA et al. Comparison of the Lipid-Lowering Effects of Pitavastatin 4 mg Versus Pravastatin 40 mg in Adults With Primary Hyperlipidemia or Mixed (Combined) Dyslipidemia: A Phase IV, Prospective, US, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Superiority Trial. *Clin Ther* 2014; 36:1211–1222
22. Nozue T, Yamamoto S, Tohyama S et al. Statin treatment for coronary artery plaque composition based on intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Am Heart J* 2012; 163: 191–199
23. Kakuda H, Kobayashi J, Nakato M et al. Short-term effect of pitavastatin treatment on glucose and lipid metabolism and oxidative stress in fasting and postprandial state using a test meal in Japanese men. *Cholesterol* 2013; 2013:314170
24. Nagashima H, Endo M. Pitavastatin prevents postprandial endothelial dysfunction via reduction of the serum triglyceride level in obese male subjects. *Heart Vessels* 2011; 26:428–434
25. Miyamoto-Sasaki M, Yasuda T, Monguchi T et al. Pitavastatin increases HDL particles functionally preserved with cholesterol efflux capacity and antioxidative actions in dyslipidemic patients. *J Atheroscler Thromb* 2013; 20:708–716

26. Yamasaki T, Iwashima Y, Jesmin S et al. Comparison of efficacy of intensive versus mild pitavastatin therapy on lipid and inflammation biomarkers in hypertensive patients with dyslipidemia. *PLoS One* 2014, 9:e89057
27. Koshiyama H, Taniguchi A, Tanaka K et al; Kansai Investigation of Statin for Hyperlipidemic Intervention in Metabolism and Endocrinology Investigators. 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* 2008, 15:345–350
28. Mita T, Nakayama S, Abe H et al. Comparison of effects of pitavastatin and atorvastatin on glucose metabolism in type 2 diabetic patients with hypercholesterolemia. *J Diabetes Investig* 2013, 4:297–303
29. Fukushima Y, Daida H, Morimoto T et al; JAPAN-ACS Investigators. Relationship between advanced glycation end products and plaque progression in patients with acute coronary syndrome: the JAPAN-ACS sub-study. *Cardiovasc Diabetol* 2013, 12:5
30. Chapman MJ, Orsoni A, Robillard P et al. Effect of high-dose pitavastatin on glucose homeostasis in patients at elevated risk of new-onset diabetes: insights from the CAPTAIN and PREVAIL-US studies. *Curr Med Res Opin* 2014, 30:775–784
31. Matsubara T, Naruse K, Arakawa T et al. Impact of pitavastatin on high-sensitivity C-reactive protein and adiponectin in hypercholesterolemic patients with the metabolic syndrome: the PREMIUM Study. *J Cardiol* 2012, 60:389–394
32. Suh SY, Rha SW, Ahn TH et al; LAMIS Investigators. Long-term safety and efficacy of Pitavastatin in patients with acute myocardial infarction [from the Livalo Acute Myocardial Infarction Study (LAMIS)]. *Am J Cardiol* 2011, 108:1530–1535
33. Yoshika M, Komiyama Y, Masuda M et al. Pitavastatin further decreases serum high-sensitive C-reactive protein levels in hypertensive patients with hypercholesterolemia treated with angiotensin II, type-1 receptor antagonists. *Clin Exp Hypertens* 2010, 32:341–346
34. Kodama K, Komatsu S, Ueda Y et al. Stabilization and regression of coronary plaques treated with pitavastatin proven by angiography and intravascular ultrasound--the TOGETHAR trial. *Circ J* 2010, 74:1922–1928
35. Nomura S, Taniura T, Shouzu A et al. Effects of pitavastatin on plasminogen activator inhibitor-1 in hyperlipidemic patients. *Int J Gen Med* 2012, 5:535–540
36. Pelliccia F, Rosano G, Marazzi G et al. Pharmacodynamic comparison of pitavastatin versus atorvastatin on platelet reactivity in patients with coronary artery disease treated with dual anti-platelet therapy. *Circ J* 2014, 78:679–684
37. Kakuda H, Kanasaki K, Koya D et al. The administration of pitavastatin augments creatinine clearance associated with reduction in oxidative stress parameters: acute and early effects. *Clin Exp Nephrol* 2013, 17:240–247
38. Yan HM, Zhao J, Ma DZ et al. The effect of pitavastatin calcium on endothelial dysfunction induced by hypercholesterolemia. *Expert Opin Pharmacother* 2011, 12:1463–1471
39. Yagi S, Akaike M, Aihara K et al. Effect of low-dose (1 mg/day) pitavastatin on left ventricular diastolic function and albuminuria in patients with hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 2011, 107:1644–1649
40. Miyashita Y, Endo K, Saiki A et al. Effects of pitavastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor, on cardio-ankle vascular index in type 2 diabetic patients. *J Atheroscler Thromb* 2009, 16:539–545
41. Yoshida O, Kondo T, Kureishi-Bando Y et al. Pitavastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, ameliorates endothelial function in chronic smokers. *Circ J* 2010, 74:195–202
42. Kimura K, Shimano H, Yokote K et al. Effects of pitavastatin (LIVALO tablet) on the estimated glomerular filtration rate (eGFR) in hypercholesterolemic patients with chronic kidney disease. Sub-analysis of the LIVALO Effectiveness and Safety (LIVES) Study. *J Atheroscler Thromb* 2010, 17:601–609
43. Kimura S, Inoguchi T, Yokomizo H et al. Randomized comparison of pitavastatin and pravastatin treatment on the reduction of urinary albumin in patients with type 2 diabetic nephropathy. *Diabetes Obes Metab* 2012, 14:666–669
44. Ogata N, Fujimori S, Oka Y et al. Effects of three strong statins (atorvastatin, pitavastatin, and rosuvastatin) on serum uric acid levels in dyslipidemic patients. *Nucleosid Nucleotid Nucleic Acids* 2010, 29:321–324
45. Ogita M, Miyauchi K, Morimoto T et al. Association between circulating matrix metalloproteinase levels and coronary plaque regression after acute coronary syndrome--subanalysis of the JAPAN-ACS study. *Atherosclerosis* 2013, 226:275–280
46. 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, 76:2755–2762
47. Nonogaki K, Suzuki M, Kanai N et al. Short-term effect of pitavastatin on the reactive hyperemic index in post-menopausal women with high levels in serum LDL-cholesterol. *Int J Cardiol* 2011, 150:227–228
48. Okumura K, Tsukamoto H, Tsuboi H et al; on behalf of the Samurai Study Investigators. High HDL cholesterol level after treatment with pitavastatin is an important factor for regression in carotid intima-media thickness. *Heart Vessels* 2014 Jan 24 (Epub ahead of print)
49. Ikeda K, Takahashi T, Yamada H et al; (for the PEACE Investigators). Effect of intensive statin therapy on regression of carotid intima-media thickness in patients with subclinical carotid atherosclerosis (a prospective, randomized trial: PEACE (Pitavastatin Evaluation of Atherosclerosis Regression by Intensive Cholesterol-lowering Therapy) study). *Eur J Prev Cardiol* 2013, 20:1069–1079
50. Ishigaki Y, Kono S, Katagiri H et al; NTTP Investigators. Elevation of HDL-C in Response to Statin Treatment is Involved in the Regression of Carotid Atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2014 Jun 13 (Epub ahead of print)
51. Takayama T, Hiro T, Ueda Y et al. Remodeling pattern is related to the degree of coronary plaque regression induced by pitavastatin: a sub-analysis of the TOGETHAR trial with intravascular ultrasound and coronary angiography. *Heart Vessels* 2014 Jan 25 (Epub ahead of print)

52. Hattori K, Ozaki Y, Ismail TF et al. Impact of statin therapy on plaque characteristics as assessed by serial OCT, grayscale and integrated backscatter-IVUS. *JACC Cardiovasc Imag* 2012, 5:169–177
53. Nozue T, Yamamoto S, Tohyama S et al; TRUTH Investigators. Impact of diabetes mellitus on coronary atherosclerosis and plaque composition under statin therapy – subanalysis of the TRUTH study – *Circ J* 2012, 76:2188–2196
54. Miyauchi K, Daida H, Morimoto T et al; JAPAN-ACS Investigators. Reverse vessel remodeling but not coronary plaque regression could predict future cardiovascular events in ACS patients with intensive statin therapy--the extended JAPAN-ACS study. *Circ J* 2012, 76:825–832
55. Maruyama T, Takada M, Nishibori Y et al. Comparison of preventive effect on cardiovascular events with different statins – The CIRCLE study. *Circ J* 2011, 75:1951–1959
56. Takayama K, Taki W, Toma N et al. Effect of Pitavastatin on Preventing Ischemic Complications with Carotid Artery Stenting: A Multicenter Prospective Study-EPOCH-CAS Study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013 Dec 10 (Epub ahead of print)
57. Takano H, Mizuma H, Kuwabara Y et al; PEARL Study Investigators. Effects of pitavastatin in Japanese patients with chronic heart failure: the Pitavastatin Heart Failure Study (PEARL Study). *Circ J* 2013, 77:917–925
58. Chang CH, Kusama M, Ono S et al. Assessment of statin-associated muscle toxicity in Japan: a cohort study conducted using claims database and laboratory information. *BMJ Open* 2013, 3. pii:e002040
59. 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, 6:340–351
60. Hyogo H, Ikegami T, Tokushige K et al. Efficacy of pitavastatin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis with dyslipidemia: An open-label, pilot study. *Hepatol Res* 2011, 41:1057–1065
61. 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, 28:187–194
62. 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, 51:1302–1309

Ημερομηνία Υποβολής 07/08/2014
Ημερομηνία Έγκρισης 20/09/2014