

## Эндотелийпротективный эффект питавастатина

Бернс С. А.<sup>1</sup>, Кашталап В. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; <sup>2</sup>ФГБНУ "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний". Кемерово, Россия

В статье обсуждаются актуальные вопросы современных концепций старения, в т.ч. сосудистого старения за счет прогрессирования эндотелиальной дисфункции, формирования атеросклероза, его клиническое представление в виде хронических и острых форм сердечно-сосудистых заболеваний. Отражены современные возможности противовозрастной терапии, направленной на замедление прогрессирования сосудистого старения и эндотелиальной дисфункции. Проведен описательный обзор литературы на основании анализа открытых литературных источников из баз данных PubMed, eLibrary, КиберЛенинка по ключевым словам: эндотелий, старение, питавастатин, противовозрастной эффект (endothelium, aging, pitavastatin, antiaging effect). На основании проведенного описательного обзора литературы показана роль питавастатина не только в качестве эффективного холестеринснижающего препарата, но и как медикаментозного агента с большим количеством доказанных плейотропных эффектов, а также оптимальным профилем безопасности и низким риском побочных эффектов и межлекарственных взаимодействий. На примере клинического случая проиллюстрированы возможности высокоинтенсивной липидснижающей терапии с применением питавастатина у коморбидного пациента.

**Ключевые слова:** эндотелий, старение, питавастатин, противовозрастной эффект.

**Отношения и деятельность.** Исследование проведено за счет средств фундаментальных научных исследований, выполняемых на базе ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России и поисковых научных исследований Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, выполняемых на базе ФГБНУ "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний" (ПНИ 419\_12).

Поступила 16/07-2023

Рецензия получена 26/07-2023

Принята к публикации 09/08-2023



**Для цитирования:** Бернс С. А., Кашталап В. В. Эндотелийпротективный эффект питавастатина. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(8):3671. doi:10.15829/1728-8800-2023-3671. EDN PBVGNY

### Endothelial protective effect of pitavastatin

Berns S. A.<sup>1</sup>, Kashtalap V. V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; <sup>2</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo, Russia

The article discusses topical issues of modern concepts of aging, including vascular aging due to the progression of endothelial dysfunction, atherogenesis, chronic and acute cardiovascular atherosclerosis-related diseases. Modern potential of anti-aging therapy aimed at slowing the progression of vascular aging and endothelial dysfunction are reflected. A descriptive literature review was carried out based on the analysis of sources from the PubMed, eLibrary databases for the following keywords: endothelium, aging, pitavastatin, anti-aging effect (endothelium, aging, pitavastatin, anti-aging effect). Based on a review, the role of pitavastatin is shown not only as an effective cholesterol-lowering drug, but also as an agent with a large number of proven pleiotropic effects, as well as an optimal safety profile and a low risk of side effects and drug interactions. On the example of a case, the potential of high-intensity lipid-lowering therapy with the use of pitavastatin in a comorbid patient are illustrated.

**Keywords:** endothelium, aging, pitavastatin, anti-aging effect.

**Relationships and Activities.** The study was performed at the expense of fundamental scientific research program on the basis of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine and the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular diseases (PNI 419\_12).

Berns S. A.\* ORCID: 0000-0003-1002-1895, Kashtalap V. V. ORCID: 0000-0003-3729-616X.

\*Corresponding author: svberns@yandex.ru

Received: 16/07-2023

Revision Received: 26/07-2023

Accepted: 09/08-2023

**For citation:** Berns S. A., Kashtalap V. V. Endothelial protective effect of pitavastatin. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(8):3671. doi:10.15829/1728-8800-2023-3671. EDN PBVGNY

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
e-mail: svberns@yandex.ru

[Бернс С. А.\* — д.м.н., профессор, руководитель отдела изучения патогенетических аспектов старения, профессор кафедры терапии и общей врачебной практики, ORCID: 0000-0003-1002-1895, Кашталап В. В. — д.м.н., доцент, зав. отделом клинической кардиологии, ORCID: 0000-0003-3729-616X].

### Ключевые моменты

#### Что известно о предмете исследования?

- Известно, что дисфункция эндотелия является значимым маркером не только сердечно-сосудистого риска, но и общего старения. При этом дисфункция эндотелия сопровождается рядом других патологических механизмов: гиперагрегацией, гиперкоагуляцией, прогрессированием атеросклероза.

#### Что добавляют результаты исследования?

- Представлены многочисленные позитивные биохимические и клинические эффекты питавастина — липид-снижающий, эндотелий-протективный, антиагрегантный, нефропротективный, которые приводят к суммарному противовозрастному действию, что необходимо использовать в реальной клинической практике.
- Клинический случай демонстрирует высокую эффективность использования питавастина у коморбидного пациента с целью контроля дислипидемии, замедления прогрессирования атеросклероза и улучшения функции эндотелия (противовозрастной эффект).

### Key messages

#### What is already known about the subject?

- It is known that endothelial dysfunction is a significant marker not only of cardiovascular risk, but also of general aging. At the same time, endothelial dysfunction is accompanied by a number of other pathological mechanisms: hyperaggregation, hypercoagulation, progression of atherosclerosis.

#### What might this study add?

- Numerous favorable biochemical and clinical effects of pitavastatin are presented — lipid-lowering, endothelium-protective, antiplatelet, nephroprotective, which lead to a total anti-aging effect, which should be used in clinical practice.
- The case demonstrates the high efficacy of pitavastatin in a comorbid patient to control dyslipidemia, slow down the progression of atherosclerosis and improve endothelial function (anti-aging effect).

## Введение

Увеличение продолжительности жизни и снижение рождаемости привело к глобальной проблеме старения населения. Это указывает на необходимость поиска возможных мишеней старения и, соответственно, воздействия на них. В настоящее время в качестве одной из мишеней старения рассматривается жесткость сосудистой стенки, опосредуемая, в т.ч., через дисфункцию эндотелия (ДЭ).

Цель — обсудить современные концепции старения, в т.ч. сосудистого старения и возможности антивозрастной терапии, включая плейотропный эффект питавастина.

## Материал и методы

Проведен описательный обзор литературы на основании анализа открытых литературных источников из баз данных PubMed, eLibrary, КиберЛенинка по ключевым словам: эндотелий, старение, питавастин, противовозрастной эффект (endothelium, aging, pitavastatin, antiaging effect).

### Основные механизмы процесса старения

До недавнего времени казалось, что процесс старения не поддается контролю. Однако в последние десятилетия в биogerонтологии (науке о старении) был сделан ряд важных открытий. На сегодня предложено *девять* потенциальных отличительных признаков, которые способству-

ют процессу старения и определяют фенотип старения: геномная нестабильность клетки, истощение теломер, эпигенетические изменения, потеря протеостаза, deregулированное восприятие питательных веществ, митохондриальная дисфункция, клеточное старение, истощение стволовых клеток, измененная межклеточная связь [1].

Накопленные за последнее десятилетие данные свидетельствуют о причинной связи между митохондриальной дисфункцией и основными фенотипами, связанными со старением эндотелия. Старение эндотелия ассоциировано с нарушением митохондриального биогенеза, снижением массы митохондрий и изменением экспрессии компонентов эндотелиальных клеток и других митохондриальных компонентов. Было показано, что измененный контроль качества митохондрий коррелирует с ДЭ при старении [2].

### Эндотелий и его функции

Furchgott RF и Zawadzki JV (1980) предположили существование эндотелиального релаксирующего фактора в артериях и регулируемую роль эндотелия в функционировании сосудов [3]. Эндотелий является аутокринным, паракринным и эндокринным органом. Эндокринная регуляция осуществляется железами внутренней секреции, в числе которых гипофиз, надпочечники, щитовидная, паращитовидная, поджелудочная и половые железы. Паракринная регуляция отличается от эндокринной тем, что секретируемые клетками активные вещества распространяются диффузией и действуют на соседние клетки-мишени. Существует множество действующих таким образом митогенных стимуляторов (полипептидных ростовых факторов).

Особенность аутокринной регуляции заключается в том, что в отличие от паракринной, одна и та же клетка является и источником ростового фактора, и его мишенью. Результат — непрекращающееся, самоподдерживающееся митогенное "возбуждение" клетки, приводящее к ее нерегулируемому делению. В данной ситуации клетка не нуждается в исходящих из организма митогенных стимулах и становится в этом отношении полностью автономной.

Как известно, к основным функциям нормального эндотелия относят:

- регуляцию сосудистого тонуса;
- регуляцию свертывания крови;
- местные иммунные реакции.

Эндотелий синтезирует белки и низкомолекулярные вещества, важные для контроля свертывания крови, регуляции сосудистого тонуса, артериального давления (АД), фильтрационной функции почек, сократительной активности сердца. Вещества эндотелиального происхождения делятся на факторы, постоянно образующиеся в эндотелии (оксид азота (NO), простагландин), накапливающиеся в эндотелии и выделяющиеся из него при стимуляции (фактор Виллебранда, Р-селектин, тканевый активатор плазминогена), а также вещества, синтез которых в нормальных условиях практически не происходит, однако резко увеличивается при активации эндотелия (эндотелин 1 (ЭТ-1), молекула адгезии сосудистых клеток 1 (VCAM-1), молекула межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) и эндотелиальный селектин (Е-селектин) [4].

Еще одна важная составляющая эндотелия — гликокаликс (обогащенная углеводными компонентами высокозарядная оболочка, представляющая собой совокупность связанных с мембраной биологических макромолекул) [5, 6]. Растворимые компоненты гликокаликса находятся в динамическом равновесии с кровотоком и играют важную роль в поддержании целостности эндотелиального слоя. Однако гликокаликс может быть легко поврежден и чрезвычайно уязвим для различных воздействий, включая воспаление, травму, геморрагический шок, гиповолемию и ишемию-реперфузию. Повреждение гликокаликса обычно предшествует дальнейшему повреждению эндотелия сосудов [7].

Функции сосудистого гликокаликса многочисленны и включают, в т.ч. ограничение доступа определенных молекул к эндотелию, влияние на взаимодействие клеток крови со стенкой сосуда и действие в качестве механотрансдуктора [8-11]. Конформационные изменения в структуре гликокаликса также приводят к высвобождению NO, влияя на вазомоторный тонус и перфузию тканей [9]. Из-за множества функций гликокаликса, неудивительно, что любое разрушение или повреждение этого слоя способствует многочисленным сосудистым патологиям [12].

При старении функции гликокаликса также нарушаются. Причем старение развивается параллельно с повреждением гликокаликса, что приводит к нарушению целостности эндотелия. Известно, что к факторам, повреждающим эндотелий, относятся гипоксия, токсины, гипергомоцистеинемия, иммунные комплексы, медиаторы воспаления, гемодинамическая перегрузка.

Патологический ответ эндотелия на повреждение выражается в: вазоконстрикции, гиперкоагуляции и усиленном тромбообразовании, внутрисосудистом отложе-

нии фибрина, нарушении микрогемореологии, усилении клеточной пролиферации.

С увеличением возраста закономерно ассоциируется повышение содержания эндотелиальных вазоконстрикторных медиаторов и снижение концентрации сосудорасширяющих агентов.

Увеличение жесткости артерий, реализуемое через ДЭ, является ранним маркером поражения сосудов [13, 14]. Ранее была продемонстрирована независимая связь между увеличением жесткости артерий и повышенным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смерти [15-18]. Самый простой и доступный метод оценки жесткости артерий — определение пульсового давления (разница между систолическим и диастолическим АД). Значение этого показателя  $>60$  мм рт.ст. свидетельствует о жесткости артерий. Еще один метод оценки артериальной жесткости — определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), которую можно измерить неинвазивно. Значение СРПВ на каротидно-феморальном участке  $>10$  м/с свидетельствует о повышенной жесткости артерий.

Этот метод уже несколько десятилетий используется в качестве репрезентативного маркера жесткости артерий. Данный показатель внес большой вклад в признание важности измерения сосудистой жесткости. Однако этот показатель зависит от АД во время измерения, что ставит под сомнения ее значимость как маркера сосудистой жесткости. Впоследствии был разработан индекс артериальной жесткости — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (cardio-ankle vascular index, CAVI). В настоящее время признано, что CAVI имеет несколько уникальных свойств: во-первых, простота измерения и независимость от оператора; во-вторых, CAVI отражает жесткость всей аорты; в-третьих, CAVI меньше подвержен влиянию АД во время измерения по сравнению с СРПВ. В последние годы показана связь между CAVI и развитием сердечно-сосудистых событий в будущем. Хорошо известен так называемый лодыжечно-плечевой индекс, который оценивает жесткость периферических артерий и является неинвазивным маркером тяжести периферического атеросклероза. Его значение  $<0,9$  говорит о патологической жесткости артерий нижних конечностей. Имеются возможности косвенной оценки артериальной жесткости — по показателю общего сердечно-сосудистого риска (шкалы SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) и SCORE2).

Возникает вопрос, способна ли лекарственная терапия и, в частности, статины, замедлить прогрессирование поражения артерий и процессы старения?

Ретроспективное когортное исследование, проведенное в Китае на пациентах, имеющих, как минимум, один фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в т.ч. артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет (СД), дислипидемию, ожирение или метаболический синдром, включало в себя оценку жесткости артерий путем изменения СРПВ на плече-лодыжечном сегменте. Изучалась связь между приемом статинов и изменением СРПВ. Участники, принимавшие статины, характеризовались исходно меньшими значениями СРПВ. Средний период наблюдения в исследовании составил 4,8 лет. Прием статинов в целом ассоциировался со статистически значимо более медленным ростом СРПВ (разница  $-23,3$  см/с в год; 95% доверительный интервал  $-40,6; -6$  см/с в год) [19].

### Эффекты питавастатина

Среди статинов особого внимания заслуживает препарат питавастатин (оригинальный препарат Ливазо, Рекордати Ирландия Лтд), который вышел на фармацевтический рынок России в 2015г. Он был синтезирован в Японии как статин последнего поколения (таблетки 1, 2, 4 мг/сут.) с оптимальным сочетанием доза/эффективность. Следует отметить, что питавастатин относится к статинам со средней интенсивностью (снижение исходного уровня холестерина (ХС) в составе атерогенных липопротеинов до 50% от исходного уровня в дозе 4 мг/сут.). Уникальность эффектов питавастатина обусловлена наличием в химическом составе циклопропильной группы, которая обуславливает его очень высокую липофильность, высокое сродство к 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМК-КоА)-редуктазе и особенности метаболизма посредством глюкуронизации и в минимальной степени ферментной системой цитохрома P450 2C9, но не 3A4, что значительно снижает риск нежелательных лекарственных взаимодействий [20].

Известно, что фармакокинетика питавастатина не зависит от пола, возраста, расовой принадлежности пациента и его коморбидности [21]. На высокую биодоступность (>60%) питавастатина не влияет прием пищи, время приема препарата и связь с использованием других лекарственных препаратов. Питавастатин выводится преимущественно в неизменном виде с желчью в кишечник, только 3% препарата выделяется с мочой, что позволяет назначать его при наличии хронической болезни почек.

Ливазо одобрен к применению у пациентов с первичной гиперхолестеринемией и у больных со смешанной гиперхолестеринемией<sup>1</sup>.

Благодаря своим особенностям питавастатин хорошо зарекомендовал себя в случаях, когда применение других статинов может быть ограничено или невозможно из-за развития побочных эффектов, в частности, риска развития СД. Важно отметить, что в клинических исследованиях у пациентов на фоне терапии питавастатином зарегистрированы лишь единичные случаи серьезных нежелательных явлений. Важным фактом является наличие у питавастатина выраженных плейотропных, органопротективных эффектов, в частности, в клиническом исследовании Warita S, et al. (2012) был выявлен эффект по замедлению формирования гипертрофии левого желудочка на фоне приема питавастатина у больных АГ с гиперхолестеринемией [22]. В другом исследовании также отмечено замедление патологического ремоделирования левого желудочка и снижение риска развития фибрилляции предсердий, что объясняется выраженными противовоспалительными свойствами этого статина [23]. В этом же контексте противовоспалительных эффектов можно рассматривать доказанный антидиабетогенный [24, 25] и нефропротективный [26] эффекты питавастатина. В исследовании J-PREDICT (Japan Prevention Trial of Diabetes by Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance) выявлен выраженный антивозрастной и антидиабетогенный эффект приема питавастатина у пациентов с предиабетом при сравнении с мероприятиями по

изменению образа жизни [27]. Благоприятные противозрастные эффекты питавастатина подтвердились в долговременном исследовании, показавшем значимое повышение уровня ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) по сравнению с аторвастатином [28]. В другой работе было выявлено позитивное действие питавастатина на эндотелий путем повышения уровня протективного биомаркера жировой ткани адипонектина, одновременно со снижением уровней протромбогенных медиаторов — sE- и sL-селектинов [29]. По результатам внутрисосудистого ультразвукового исследования в клиническом протоколе JAPAN-ACS (Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome) определено значимое (на 16,9%) уменьшение объема атеросклеротических бляшек в коронарных артериях при приеме питавастатина за счет уменьшения размеров липидного ядра и утолщения фиброзной капсулы [30].

Значимый самостоятельный противовоспалительный и эндотелийпротективный эффект питавастатина был доказан в исследовательской программе REAL-CAD (Randomized Evaluation of Aggressive or moderate Lipid lowering therapy with pitavastatin in Coronary Artery Disease), где в течение 3,9 года у >14700 больных стабильной ишемической болезнью сердца применение питавастатина ассоциировалось не только с нормализацией атерогенных фракций ХС и повышением уровня ХС ЛВП, но и снижением уровня высокочувствительного С-реактивного белка с 0,59 до 0,49 мг/дл ( $p < 0,0001$ ). Также было показано, что терапия питавастатином в дозировке 4 мг/сут. сопровождалась снижением риска сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда, нефатального ишемического инсульта или нестабильной стенокардии на 19%, относительного риска инфаркта миокарда на 43% и смерти от всех причин на 19%<sup>2</sup>. Питавастатин характеризуется и антиагрегантным эффектом, подтвержденным в клинических наблюдениях [31]: снижением интенсивности гиперагрегации, повышением экспрессии тромбомодулина сосудистым эндотелием, снижением экспрессии тканевого фактора и ингибитора тканевого активатора плазминогена I-го типа, повышением экспрессии тканевого активатора плазминогена [32].

В ряде других исследований была доказана значимая эндотелийпротективная эффективность питавастатина, которая реализовалась путем снижения проявлений ДЭ, активацией продукции эндогенного NO и подавлением системного сосудистого воспаления [31, 33].

В исследовании Ohbayashi H, et al. (2009) [34] выявлен значимый эффект питавастатина по угнетению субклинического сосудистого воспаления, как основного показателя "старения" сосудов, за счет снижения уровня пентраксина-3, что свидетельствует о наличии у питавастатина выраженных противозрастных и эндотелийпротективных эффектов, которые могут быть использованы в повседневной клинической практике лечения пациентов с нарушениями липидного обмена и ССЗ [35]. В недавнем исследовании [36] (2023) доказан выраженный противовоспалительный эффект питавастатина в отношении иммунных клеточных медиаторов, помимо

<sup>1</sup> Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ливазо. (Электронный ресурс.) URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=534925f9-49c6-4627-96ac276f2933ce8&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=534925f9-49c6-4627-96ac276f2933ce8&t=) (дата обращения: 23.01.2021).

<sup>2</sup> Randomized Evaluation of Aggressive or Moderate Lipid Lowering Therapy With Pitavastatin in Coronary Artery Disease (REAL-CAD). (Electronic resource.) URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01042730> (access date: 23.01.2021).



основного антиатерогенного действия у пациентов с гиперхолестеринемией.

Таким образом, первичная профилактика ССЗ, ассоциированных с атеросклерозом, которая достигается с помощью эффективной липидснижающей терапии, может расцениваться в качестве первичной профилактики старения. Известно, что именно с факторами возраста и кардиоваскулярной коморбидности ассоциируется высокий риск развития атеросклероза и его осложнений. Относительно недавно появился термин "сосудистый возраст", который в большей степени, чем паспортный возраст, отражает активность процессов старения у пациентов. Под сосудистым возрастом (синонимы — возраст сердечно-сосудистого риска, биологический возраст) понимают хронологический возраст "идеального" пациента с таким же уровнем сердечно-сосудистого риска, как и у обследуемого, но при отсутствии у него модифицируемых факторов риска [37].

Для иллюстрации представления о процессе старения организма и его частном случае — старении сосудов, обусловленном формированием и прогрессированием атеросклероза, хотелось бы представить клинический случай, который отражает возможность питавастатина в отношении медикаментозной профилактики атеросклероза.

Пациент Д., 52 лет, некурящий, в течение 10 лет страдает АГ и дислипидемией, по поводу чего регулярно принимает медикаментозную терапию, обратился с направлением от терапевта в специализированный липидный центр на базе кардиологической поликлиники Кузбасского клинического кардиологического диспансера имени академика Л. С. Барбараша к кардиологу-липидологу в ноябре 2021г для подбора липидснижающей терапии, которая вызывала сложности у участкового терапевта. На момент осмотра жалобы не предъявлял. Уровень АД на правой и левой руке составил 130/82 и 128/80 мм рт.ст., соответственно, частота сердечных сокращений — 80 уд./мин, ритм правильный, периферические отеки отсутствовали, индекс массы тела — 32 кг/м<sup>2</sup>. Выяснилось, что пациент употребляет продукты с высоким содержанием животных жиров и сложных углеводов, физически активен (физическая работа в частном доме). Уровень АД контролирует медикаментозно (периндоприл 10 мг/сут., торасемид 5 мг/сут., бисопролол 2,5 мг/сут.). Острых сосудистых событий, клинических проявлений стенокардии в анамнезе не было. Пациент в течение нескольких лет принимал различные статины (розувастатин, аторвастатин, симвастатин), однако на фоне их приема при достижении эффективных доз у пациента развивались тошнота и изжога, появлялась тяжесть в правом подреберье, при этом уровень печеночных ферментов оставался в пределах референсных значений. У пациента по данным обследований был выявлен неокклюзирующий атеросклероз брахиоцефальных артерий: внутренних сонных с обеих сторон — стеноз 25% слева и 30% справа. В течение года (с 2020г) пациент не принимал статины и в 2021г при проведении ультразвукового исследования сонных артерий было выявлено увеличение процента стеноза внутренней сонной артерии справа до 35%, что свидетельствовало о прогрессировании атеросклероза.

По данным липидограммы уровень общего ХС составил 5,4 ммоль/л, ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) — 3,4 ммоль/л, триглицеридов — 2,3 ммоль/л,

ХС ЛВП — 0,9 ммоль/л. Уровень гликемии — 6,7 ммоль/л, гликированного гемоглобина — 6,3%.

Был установлен клинический диагноз: Гипертоническая болезнь II стадии, высокий риск. Контролируемая АГ. Атеросклероз брахиоцефальных артерий (стенозы внутренних сонных 25% слева и 35% справа). Дислипидемия. Ожирение 1 ст. Предиабет (нарушенная гликемия натощак).

С учетом того, что пациент относится к группе высокого сердечно-сосудистого риска, ему необходимо достигнуть снижения уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л и не менее чем на 50% от исходно высокого уровня.

Кардиологом-липидологом принято решение о необходимости сохранения терапии статинами, поскольку у пациента среднего возраста имелось прогрессирующее течение атеросклероза. Врачом был выбран питавастатин (Ливазо) 2 мг/сут. в качестве препарата, характеризующегося доказанными эффектами в отношении снижения уровня ХС ЛНП (статины умеренной интенсивности воздействия), значительным набором плейотропных эффектов, направленных на замедление прогрессирования атеросклероза (противовозрастной эффект), а также минимальным риском развития межлекарственных взаимодействий и побочных эффектов. Для повышения интенсивности гиполипидемического воздействия с учетом высоких исходных значений показателей липидограммы, было принято решение о назначении вместе с питавастатином (2 мг/сут.) эзетимиба 10 мг, что и было рекомендовано пациенту. Кроме того, учитывая ожирение 1 ст. и наличие предиабета, пациенту было рекомендовано соблюдение диеты со сниженным содержанием животных жиров и простых углеводов. Целевым является снижение массы тела на 5-7% от исходного за 6 мес. При неэффективности немедикаментозных методов лечения, следует рассмотреть целесообразность назначения метформина.

Через 2 мес. пациент повторно посетил кардиолога-липидолога, указав, что в целом хорошо переносит назначенную липидснижающую терапию и соблюдает рекомендованную диету. Контрольное исследование показателей липидограммы выявило снижение значений общего ХС до 3,7 ммоль/л, а ХС ЛНП до 1,7 ммоль/л, что соответствовало необходимому уровню снижения этих показателей. В ноябре 2022г пациенту было проведено контрольное ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, которое не выявило признаков прогрессирования стенозов, более того, стеноз, ранее указывавшийся как 35%-ый при контрольном исследовании тем же специалистом был оценен как стеноз 30%.

Представленный клинический случай актуализирует необходимость сохранения терапии статинами в сложных клинических случаях с использованием эффективного и безопасного медикаментозного препарата питавастатина (Ливазо) для замедления прогрессирования атеросклероза (профилактики "старения сосудов"), если же пациенту требуется высокоинтенсивная липидснижающая терапия для достижения целей лечения, возможным дополнением к питавастатину может быть эзетимиб или другие липидснижающие препараты (PCSK9-таргетные препараты).

## Заключение

Эндотелий сосудов — важный орган, характеризующий суммарную "нагруженность" факто-

рами сердечно-сосудистого риска, степень нарушения его функций в целом является отражением глобальных процессов старения в организме. Питавастатин (Ливазо) характеризуется, помимо высокой биодоступности и безопасности применения, а также выраженного антиатерогенного действия, еще и доказанными плейотропными эффектами: эндотелийпротективным, нефропротективным, антидиабетогенным, что в совокупности может реализовываться в замедлении прогрессирования поражения органов-мишеней и в профилактике прогрессирования атеросклероза. Описанные эффекты питавастатина целе-

сообразно использовать в широкой клинической практике.

**Отношения и деятельность.** Исследование проведено за счет средств фундаментальных научных исследований, выполняемых на базе ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России и поисковых научных исследований Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, выполняемых на базе ФГБНУ "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний" (ПНИ 419\_12).

## Литература/References

- López-Otin C, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153(6):1194-217. doi:10.1016/j.cell.2013.05.039.
- Vlasov TD, Nesterovich II, Szymanski DA. Endothelial dysfunction: from private to general. A return to the "old paradigm"? Regional circulation and microcirculation. 2019;18(2):19-27. (In Russ.) Власов Т.Д., Нестерович И.И., Шиманьски Д.А. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к "старой парадигме"? Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019;18(2):19-27. doi:10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27.
- Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288:373-6. doi:10.1038/288373a0.
- Sadulaeva IA, Khalikova LF, Medvedeva EG, et al. Relationship of endothelial dysfunction markers with blood pressure control in hypertension in obese patients. Effective pharmacotherapy. 2022;18(41):6-11. (In Russ.) Садулаева И.А., Халикова Л.Ф., Медведева Е.Г. и др. Взаимосвязь маркеров эндотелиальной дисфункции с контролем артериального давления при артериальной гипертензии у пациентов с ожирением. Эффективная фармакотерапия. 2022;18(41):6-11. doi:10.33978/2307-3586-2022-18-41-6-11.
- Danielli JF. Capillary permeability and oedema in the perfused frog. *J Physiol*. 1940;98(1):109-29. doi:10.1113/jphysiol.1940.sp003837.
- Luft JH. Fine structures of capillary and endocapillary layer as revealed by ruthenium red. *Fed Proc*. 1966;25(6):1773-83.
- Schött U, Solomon C, Fries D, et al. The endothelial glycocalyx and its disruption, protection and regeneration: a narrative review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2016;24:48. doi:10.1186/s13049-016-0239-y.
- Alphonsus CS, Rodseth RN. The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier. *Anaesthesia*. 2014;69(7):777-84. doi:10.1111/anae.12661.
- Kolarova H, Ambrozova B, Svihalkova-Sindlerova L, et al. Modulation of endothelial glycocalyx structure under inflammatory conditions. *Mediators Inflamm*. 2014;694312. doi:10.1155/2014/694312.
- Becker BF, Jacob M, Leipert S, et al. Degradation of the endothelial glycocalyx in clinical settings: searching for the sheddases. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(3):389-402. doi:10.1111/bcp.12629.
- Yen W, Cai B, Yang J, et al. Endothelial surface glycocalyx can regulate flow-induced nitric oxide production in microvessels in vivo. *PLoS One*. 2015;10(1):e0117133. doi:10.1371/journal.pone.0117133.
- Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, et al. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflugers Arch*. 2007;454(3):345-59. doi:10.1007/s00424-007-0212-8.
- Bleakley C, Hamilton PK, Pumb R, et al. Endothelial Function in Hypertension: Victim or Culprit? *The Journal of Clinical Hypertension*. 2015;17(8):651-4. doi:10.1111/jch.12546.
- Bernatova I. Endothelial Dysfunction in Experimental Models of Arterial Hypertension: Cause or Consequence? *BioMed Research International*. 2014;(2014):1-14. doi:10.1155/2014/598271.
- Liu X, Ma D, Zheng S, et al. The roles of nitric oxide and hydrogen sulfide in the anti-atherosclerotic effect of atorvastatin. *J Cardiovasc Med*. 2015;16(1):22-8. doi:10.2459/JCM.000000000000012.
- Tatsumi K, Mackman N. Tissue Factor and Atherothrombosis. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22(6):543-9. doi:10.5551/jat.30940.
- Torimoto K, Okada Y, Tanaka Y. Type 2 Diabetes and Vascular Endothelial Dysfunction. *J UOEH*. 2018;40(1):65-75. doi:10.7888/juoeh.40.65.
- Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):121. doi:10.1186/s12933-018-0763-3.
- Zhou Y, Wang Y, Wang G, et al. Association Between Statin Use and Progression of Arterial Stiffness Among Adults With High Atherosclerotic Risk. *JAMA Netw Open*. 2022;5(6):e2218323. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.18323.
- Katapano A, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Pitavastatin is a modern statin for the correction of dyslipidemia and the risk of cardiovascular complications. Expert Council Resolution. *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2017;2:104-6. (In Russ.) Катапано А., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Питавастатин — современный статин для коррекции дислипидемии и риска сердечно-сосудистых осложнений. Резолюция экспертного совета. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017;2:104-7. EDN: YTZWYZ.
- Weng TC, Yang YH, Lin SJ, et al. A systematic review and metaanalysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther*. 2010;35(2):139-51. doi:10.1111/j.1365-2710.2009.01085.x.
- Warita S, Kawasaki M, Tanaka R, et al. Effects of pitavastatin on cardiac structure and function and on prevention of atrial fibrillation in elderly hypertensive patients: a prospective study of 2-years follow-up. *Circ J*. 2012;76(12):2755-62. doi:10.1253/circ. cj-12-0722.
- Ford I, Murray H, McCowan C, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Lowering LDL Cholesterol With Statin Therapy:

- 20-Year Follow-Up of West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2016;133:1073-80. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019014.
24. Thakker D, Nair S, Pagada A, et al. Statin use and the risk of developing diabetes: a network meta-analysis. *Pharmacoeconomic Drug Saf*. 2016;25(10):1131-49. doi:10.1002/pds.4020.
25. Kawai Y, Sato-Ishida R, Motoyama A, et al. Place of pitavastatin in the statin armamentarium: promising evidence for a role in diabetes mellitus. *Drug Des Devel Ther*. 2011;5:283-97. doi:10.2147/DDDT.S13492.
26. Teramoto T. Pitavastatin: clinical effects from the LIVES Study. *Atheroscler*. 2011;12:285-8. doi:10.1016/S1567-5688(11)70888-1.
27. Yamazaki T, Kishimoto J, Ito C, et al. Japan Prevention Trial of Diabetes by Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance (the J-PREDICT study): rationale, study design, and clinical characteristics of 1269 patients. *Diabetol Int*. 2011;2:134-40. doi:10.1007/s13340-011-0032-0.
28. Sasaki J, Ikeda Y, Kuribayashi T, et al. A 52-week, randomized, open-label, parallel-group comparison of the tolerability and effects of pitavastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol levels and glucose metabolism in Japanese patients with elevated levels of low-density lipoprotein cholesterol and glucose intolerance. *Clin Ther*. 2008;30(6):1089-101. doi:10.1016/j.clinthera.2008.05.017.
29. Arai H, Hiro T, Kimura T, et al. More intensive lipid lowering is associated with regression of coronary atherosclerosis in diabetic patients with acute coronary syndrome — sub-analysis of JAPAN-ACS study. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17(10):1096-107. doi:10.5551/jat.5660.
30. Nomura S, Shouzu A, Omoto S, et al. Correlation between adiponectin and reduction of cell adhesion molecules after pitavastatin treatment in hyperlipidemic patients with type 2 diabetes mellitus. *Thromb Res*. 2008;122(1):39-45. doi:10.1016/j.thromres.2007.08.013.
31. Sakabe K, Fukuda N, Fukuda Y, et al. Comparisons of short- and intermediate-term effects of pitavastatin versus atorvastatin on lipid profiles, fibrinolytic parameter, and endothelial function. *Int J Cardiol*. 2008;125(1):136-8. doi:10.1016/j.ijcard.2007.01.040.
32. Markle RA, Han J, Summers BD, et al. Pitavastatin alters the expression of thrombotic and fibrinolytic proteins in human vascular cells. *J Cell Biochem*. 2003;90:23-32. doi:10.1002/jcb.10602.
33. Wang J, Tokoro T, Matsui K, et al. Pitavastatin at low dose activates endothelial nitric oxide synthase through PI3K-AKT pathway in endothelial cells. *Life Sci*. 2005;76(19):2257-68. doi:10.1016/j.lfs.2004.12.003.
34. Ohbayashi H, Miyazawa C, Miyamoto K. Pitavastatin improves plasma pentraxin 3 and arterial stiffness in atherosclerotic patients with hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*. 2009;16(4):490-500. doi:10.5551/jat.no613.
35. Sedykh DYu, Khryachkova ON, Kashtalap VV, et al. Treatment for dyslipidemia in comorbid patients in real clinical practice: potentialities of pitavastatin. *Russian Medical Inquiry*. 2021;5(4):218-24. (In Russ.) Седых Д. Ю., Хрячкова О. Н., Кашталап В. В. Лечение коморбидных пациентов с дислипидемией в реальной клинической практике: возможности питавастатина. *PMЖ. Медицинское обозрение*. 2021;5(4):218-24. doi:10.32364/2587-6821-2021-5-4-218-224.
36. Srichatrapimuk S, Wongs A, Sungkanuparph S, et al. Effects of pitavastatin on atherosclerotic-associated inflammatory biomarkers in people living with HIV with dyslipidemia and receiving ritonavir-boosted atazanavir: a randomized, double-blind, crossover study. *AIDS Res Ther*. 2023;20(1):13. doi:10.1186/s12981-023-00506-2.
37. Troitskaya EA, Velmakin SV, Kobalava ZD. Concept of vascular age: new tool in cardiovascular risk assessment. *Arterial Hypertension*. 2017;23(2):160-71. (In Russ.) Троицкая Е. А., Вельмакин С. В., Кобалава Ж. Д. Концепция сосудистого возраста: новый инструмент оценки сердечно-сосудистого риска. *Артериальная гипертензия*. 2017;23(2):160-71. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-2-160-171.