

Maciej Banach^{1-4*}, Stanisław Surma^{5*}, Agnieszka Kapton-Cieślicka⁶, Przemysław Mitkowski⁷, Grzegorz Dzida⁸, Tomasz Tomasiak⁹, Agnieszka Mastalerz-Migas¹⁰

*Równorzędne pierwsze autorstwo.

¹Zakład Kardiologii Prewencyjnej i Lipidologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

²Ciccarone Center for the Prevention of Cardiovascular Disease, Division of Cardiology, Department of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Stany Zjednoczone

³Ośrodek Badań Sercowo-Naczyniowych, Uniwersytet Zielonogórski, Zielona Góra

⁴Klinika Kardiologii i Wad Wrodzonych Dorosłych, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

⁵Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁶Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

⁷Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

⁸Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁹Katedra Medycyny Rodzinnej, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

¹⁰Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Stanowisko grupy polskich ekspertów na temat stosowania pitawastatyny w leczeniu zaburzeń lipidowych w Polsce pod patronatem Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego

Position paper of the Polish expert group on the use of pitavastatin in the treatment of lipid disorders in Poland endorsed by the Polish Lipid Association

Streszczenie

Zaburzenia lipidowe, przede wszystkim hipercholesterolemia, są najczęściej występującym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego w Polsce (3 na 4 osoby). Stężenie cholesterolu LDL (LDL-C) w surowicy jest podstawowym parametrem lipidowym, który należy wykorzystywać do określania ryzyka sercowo-naczyniowego i celu leczenia hipolipemizującego. Leczenie hipolipemizujące poprawia rokowanie sercowo-naczyniowe i wydłuża życie zarówno w pierwotnej, jak i wtórnej prewencji sercowo-naczyniowej. Pomimo dostępności

Abstract

Lipid disorders, primarily hypercholesterolemia, are the most common cardiovascular risk factor in Poland (3/4 of people). The LDL cholesterol (LDL-C) serum level is the basic lipid parameter that should be measured to determine cardiovascular risk and determines the aim and target of lipid-lowering treatment. Lipid-lowering treatment improves cardiovascular prognosis and prolongs life in both primary and secondary cardiovascular prevention. Despite the availability of effective lipid-lowering drugs and solid data on their beneficial effects,

skutecznych leków hipolipemizujących i twardych danych potwierdzających ich korzystne działanie poziom kontroli LDL-C jest niewystarczający. Ma to związek m.in. z inercją terapeutyczną oraz obawą chorych przed działaniami niepożądanymi. Rozwój lipidologii sprawił, że dostępne są leki o dobrym profilu bezpieczeństwa, umożliwiające personalizację terapii. Pitawastatyna, trzecia najsilniej działająca hipolipemizująca statyna, ze względu na odmienny metabolizm charakteryzuje się mniejszym ryzykiem wystąpienia powikłań mięśniowych, a także nowych przypadków cukrzycy. Pitawastatyna jest bardzo dobrą opcją terapeutyczną u chorych z wysokim ryzykiem cukrzycy lub z już istniejącą cukrzycą, a także u pacjentów z ryzykiem sercowo-naczyniowym. W niniejszym stanowisku przedstawiono informacje dotyczące miejsca i możliwości stosowania pitawastatyny w leczeniu zaburzeń lipidowych.

Słowa kluczowe

zaburzenia lipidowe, optymalizacja terapii, pitawastatyna

Epidemiologia zaburzeń lipidowych i chorób układu sercowo-naczyniowego pochodzenia miażdżycowego

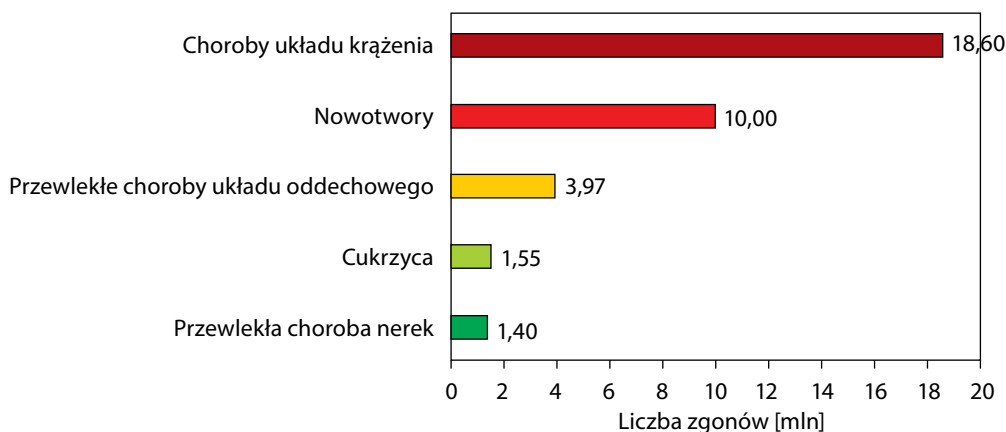
Zaburzenia lipidowe są najczęstszym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka i jednym z markerów najsilniej powiązanych z występowaniem chorób układu sercowo-naczyniowego pochodzenia miażdżycowego (*atherosclerotic cardiovascular disease* – ASCVD), w tym choroby wieńcowej (*coronary artery disease* – CAD), udaru niedokrwinnego mózgu i choroby tętnic obwodowych (*peripheral artery disease* – PAD) [1]. Choroby układu krążenia, których

the level of LDL-C control is highly insufficient. This is related, among other things, to physician inertia and patients' fear of side effects. The development of lipidology has made drugs available with a good safety profile and enabling personalization of therapy. Pitavastatin, the third most potent lipid-lowering statin, is characterized by a lower risk of muscle complications and new cases of diabetes due to its different metabolism. Thus, pitavastatin is a very good therapeutic option in patients at high risk of diabetes or with existing diabetes, and in patients at the cardiovascular risk. This expert opinion presents information on the place and possibility of using pitavastatin in the treatment of lipid disorders.

Key words

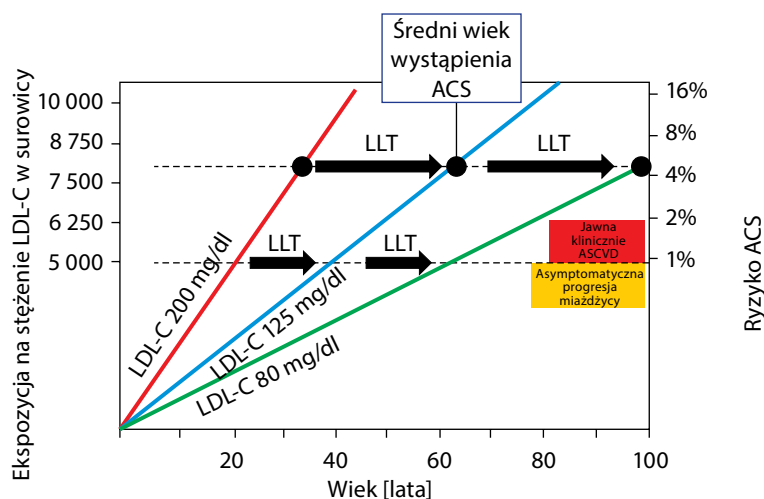
lipid disorders, therapy personalization, pitavastatin

nawet 2/3 stanowią ASCVD, są główną przyczyną zgonów na świecie (ryc. 1), co pozwala na stwierdzenie, że w większości są to zgony, których można by uniknąć [2–7]. W 2021 r. 3,81 mln (95% CI: 2,17–5,42) zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i zgonów ogółem przypisano podwyższonemu stężeniu cholesterolu LDL (*low density lipoprotein cholesterol* – LDL-C) w surowicy [8]. Stężenie LDL-C w surowicy jest podstawowym parametrem lipidowym, który należy wykorzystywać do określania ryzyka sercowo-naczyniowego i celu leczenia hipolipemizującego (klasa zaleceń I, poziom A), chociaż od września 2021 r. na podstawie polskich wytycznych



Rycina 1. Przyczyny zgonów na świecie według wyników Global Burden of Disease Study 2019

Opracowano na podstawie [2–7].



Rycina 2. Wpływ ekspozycji na różne stężenie LDL-C w surowicy na ryzyko wystąpienia ACS oraz rola LLT w prewencji sercowo-naczyniowej

Przedukowano i zmodyfikowano na podstawie: Ference BA et al. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 1141-1156 [10]; licencja: CC BY-NC-ND – nie wymaga pozwolenia.

LDL-C (low density lipoprotein cholesterol) – cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości, ACS (acute coronary syndrome) – ostry zespół wieńcowy, ASCVD (atherosclerotic cardiovascular disease) – choroba układu krążenia pochodzenia miażdżycowego, LLT (lipid lowering therapy) – terapia hipolipemizująca.

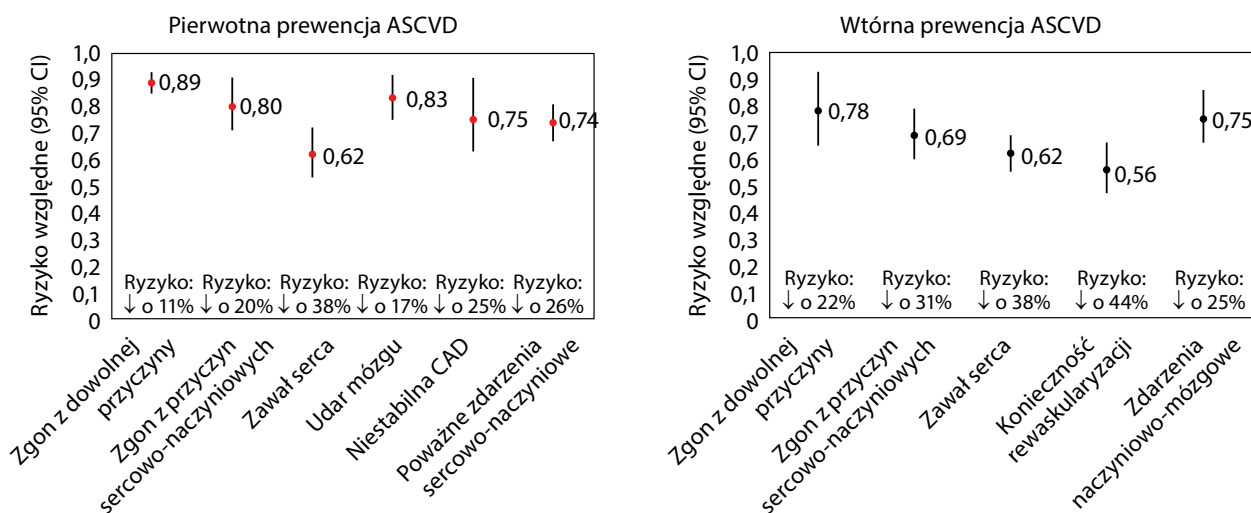
sześciu towarzystw naukowych za równie ważny uważa się cholesterol nie-HDL (*high density lipoprotein*), który przedstawia masę wszystkich cząsteczek aterogennych [1]. Należy podkreślić, że w kontekście ryzyka ASCVD istotny jest czas trwania ekspozycji na podwyższone stężenie LDL-C w surowicy (ryc. 2) [9, 10]. Tak zła sytuacja epidemiologiczna w kontekście chorób układu sercowo-naczyniowego sprawiła, że Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organisation* – WHO) przyjęła w 2013 r. cel redukcji śmiertelności związanej z tymi chorobami o 25% do 2025 r. [11]. Perspektywa epidemiologiczna w Polsce w zakresie zaburzeń lipidowych także jest bardzo niepokojąca. W naszym kraju najczęściej występującym zaburzeniem lipidowym jest hipercholesterolemia, która występuje nawet u 3 na 4 osoby [1].

W badaniu WOBASZ II, które obejmowało 5947 osób w wieku 20–99 lat, stwierdzono, że hipercholesterolemia występowała u 67,1% z nich (64,3% kobiet i 70,3% mężczyzn) [12]. Wyniki te wskazują, że w Polsce liczba osób z hipercholesterolemią może sięgać nawet ponad 20 mln. Sytuacja epidemiologiczna nie ulega poprawie, bowiem w badaniu NATPOL 2011, które objęło 2412 osób w wieku 18–79 lat, stwierdzono, że u 61,1% z nich występowała hipercholesterolemia [13]. Liczba utraconych lat życia skorygowanych niepełnosprawnością (*disability-adjusted life years* – DALY) związaną z chorobami układu krążenia (*cardiovascular disease* – CVD) jest 3 razy większa niż w krajach Europy Zachodniej, Stanach Zjednoczonych czy Australii. Główną przyczyną sercowo-naczyniową DALY w Polsce jest CAD [2]. W badaniu LIPIDOGRA2015 obejmującym

13 724 osoby korzystające ze świadczeń podstawowej opieki zdrowotnej wykazano, że zaburzenia lipidowe występowały u 83,7% osób bez CVD w wywiadzie oraz u 90,8% pacjentów z CVD [14]. Jeśli dodamy do tego, że w Polsce tylko 24% osób jest w celu terapeutycznym dla LDL-C, a w tym tylko 18% chorych najwyższego ryzyka, to możemy bez wątpliwości powiedzieć, że zaburzenia lipidowe są najczęstszym i najgorzej monitorowanym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego w naszym kraju [15]. Wszystko to jest silnym sygnałem do intensyfikacji działań mających na celu szybsze i skuteczniejsze rozpoznawanie i leczenie zaburzeń lipidowych, a tym samym prewencję ASCVD.

Zmniejszanie stężenia LDL-C w surowicy – jakie korzyści?

Strategie terapeutyczne, których głównym i złotym standardem są statyny, stanowią podstawę leczenia chorych na ASCVD (ryc. 3) [16, 17]. Na zasadnicze znaczenie leczenia hipolipemizującego w profilaktyce ASCVD wskazuje fakt, że każde zmniejszenie stężenia LDL-C w surowicy o 1% wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka sercowo-naczyniowego o ok. 1%. Po 5 latach ryzyko zmniejsza się o 20–25%, a po 40 latach nawet o 50–55%, co potwierdza zasadność kontynuacji leczenia przez całe życie [18]. Metaanaliza 21 badań obejmujących ponad 184 tys. chorych, którą przeprowadzili Wang i wsp., również wykazała, że im dłużej trwa leczenie hipolipemizujące, tym większe korzyści sercowo-naczyniowe. Stwierdzono, że każde zmniejszenie stężenia LDL-C w surowicy o 1 mmol/l wiązało się ze zmniejszeniem



Rycina 3. Leczenie hipolipemizujące za pomocą statyn w pierwotnej i wtórnej prewencji ASCVD

Na podstawie informacji z [16, 17].

ASCVD (atherosclerotic cardiovascular disease) – choroby układu krążenia pochodzenia miażdżycowego, CAD (coronary artery disease) – choroba tętnic wieńcowych, 95% CI (95% confidence interval) – 95% przedział ufności.

ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych o 12% (95% CI: 8–16%) w 1. roku, 20% (16–24%) w 3. roku, 23% (18–27%) w 5. roku i 29% (14–42%) w 7. roku stosowania leczenia hipolipemizującego [19]. Dane te wskazują na potrzebę długotrwałej (i konsekwentnej ze strony pacjenta) redukcji stężenia LDL-C w surowicy u chorych z zaburzeniami lipidowymi, bo tylko wtedy z roku na rok będzie się zmniejszać ryzyko sercowo-naczyniowe. Kolejną podstawową zasadą leczenia hipolipemizującego jest intensywność obniżania stężenia LDL-C w surowicy. Metaanaliza 26 randomizowanych badań klinicznych (*randomized controlled trial* – RCT) obejmujących 170 tys. chorych przeprowadzona przez grupę badaczy *Cholesterol Treatment Trialists* (CTT) wykazała, że intensywniejsze leczenie hipolipemizujące wiązało się z dodatkowym zmniejszeniem częstości występowania: poważnych zdarzeń naczyniowych o 15%, zgonu z powodu CAD lub ostrego zespołu wieńcowego (*acute coronary syndrome* – ACS) niezakończonych zgonem o 13%, rewaskularyzacji wieńcowej o 19% i udaru niedokrwiennego mózgu o 16% [20]. Większe korzyści z bardziej intensywnego leczenia hipolipemizującego potwierdza także metaanaliza 18 RCT przeprowadzona przez Hsu i wsp., z której wynika, że intensywniejsze zmniejszenie stężenia LDL-C w surowicy wiązało się z dodatkowym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych o 24% (RR = 0,76; 95% CI: 0,68–0,85) i ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny o 10% (RR = 0,90; 95% CI: 0,83–0,97) [21]. Czas trwania ekspozycji na podwyższone stężenie LDL-C w surowicy odgrywa kluczową rolę w patogenezie ASCVD. W badaniu Domanskiego i wsp., w którym

wzięło udział 4958 uczestników w wieku 18–30 lat obserwowanych przez 16 lat, stwierdzono, że ryzyko ASCVD było wyższe u pacjentów narażonych na podwyższone stężenie LDL-C w surowicy w młodszym wieku w porównaniu z osobami ekspozowanymi na podwyższone stężenie LDL-C w surowicy w starszym wieku, co podkreśla znaczenie optymalnej kontroli tego parametru już od najmłodszych lat [22]. Warto ponadto wspomnieć o wynikach badania autorstwa Vallejo-Vaz i wsp. obejmującego 3505 chorych z ASCVD, w którym wykazano, że pacjenci z cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek lub chorobą wielonaczyniową (*polyvascular disease* – PVD) odnoszą większe bezwzględne korzyści sercowo-naczyniowe z dalszej redukcji stężenia LDL-C w surowicy w porównaniu z pacjentami bez chorób współistniejących [23].

Rekomendacja ekspercka: Leczenie hipolipemizujące należy prowadzić zgodnie z zasadami: „im wcześniej, tym lepiej”, „im niżej, tym lepiej” oraz „im dłużej, tym lepiej”, co istotnie zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe i poprawia rokowanie w pierwotnej i wtórnej prewencji ASCVD (IA).

Armamentarium leczenia hipolipemizującego – czym dysponujemy?

Złotym standardem leczenia hipolipemizującego są statyny. Do podstawowych leków obniżających stężenie LDL-C w surowicy należą także: ezetymib, inhibitory/modulatory proproteinowej konwertazy subtylizyny/keksyny 9 (*proprotein convertase subti-*

lisin/kexin 9 – PCSK9) i kwas bempediowy [1, 24, 25]. Obecnie zaleca się stosowanie tzw. statyn o dużej/silnej intensywności (atorwastatyna, rosuwastatyna) w maksymalnych tolerowanych dawkach, co pozwala na zmniejszenie stężenia LDL-C w surowicy o ok. 50% [26]. Ostatnio niektórzy eksperci do tej grupy zaliczają także pitawastatynę – nareszcie dostępną w większości krajów europejskich. W najwyższej dawce 4 mg obniża ona stężenie LDL-C średnio o 47% [27, 28]. W zależności od celu terapeutycznego (określanego indywidualnie dla każdego chorego na podstawie ryzyka sercowo-naczyniowego i wyjściowego stężenia LDL-C w surowicy) dobiera się leczenie o odpowiedniej sile hipolipemizującej [1]. Stosowanie kombinacji leków hipolipemizujących pozwala na obniżenie stężenia LDL-C w surowicy nawet o $\geq 85\%$ (silna statyna w najwyższej dawce + ezetimib + leki hamujące białko PCSK9, w połączeniu z kwasem bempediowym lub bez niego – w Polsce już od 2024 r.) (tab. 1) [26]. Na tej podstawie w ciągu ostatnich kilku lat zastąpiono zalecenie terapii statynami o wysokiej intensywności (*high intensity statin* – HIS) skojarzoną terapią hipolipemizującą o wysokiej intensywności lub nawet terapią skojarzoną o wy-

sokiej intensywności z HIS i ezetimibem, zwłaszcza po ostatnich doniesieniach sugerujących, że nawet co czwarty lekarz zmniejsza dawkę statyny, dodając ezetimib lub inhibitor PCSK9 [29, 30].

Podsumowując – stosowanie leków hipolipemizujących i ich kombinacji pozwala na zmniejszenie stężenia LDL-C w surowicy nawet o $> 85\%$, co daje możliwość (hipotetycznego) uzyskania celów terapeutycznych praktycznie u wszystkich pacjentów z zaburzeniami lipidowymi [31].

Osiąganie celów terapeutycznych

W świetle przedstawionych danych leczenie hipolipemizujące, głównie przy użyciu statyn, które może istotnie wydłużyć życie większości chorych w pierwotnej i wtórnej prewencji ASCVD, powinno zapewniać dobrą kontrolą stężenia LDL-C w surowicy. Niestety tak nie jest [32, 33]. Pomimo dostępności doskonałych leków hipolipemizujących, możliwości indywidualizacji i intensyfikacji leczenia oraz określonych wytycznych postępowania kontrola zaburzeń lipidowych i osiągnięcie celów terapeutycznych są niewystarczające. Tylko co trzeci chory w Europie, a w Polsce i Europie Środ-

Tabela 1. Jak zapewnić skuteczność terapii hipolipemizującej w różnych grupach chorych z bardzo wysokim i ekstremalnie wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym wymagających terapii hipolipemizującej o wysokiej intensywności

Grupa chorych	Oczekiwana redukcja stężenia LDL-C w surowicy (%)	Zalecana strategia terapeutyczna
ASCVD (ACS, udar mózgu, PAD)	50	HIS
	65	FDC (HIS + EZE)
	65	MIS + EZE + BA
	65–70	HIS + BA
	75	HIS + FDC (BA + EZE)
	85	HIS + EZE + PCSK9m
	> 85	HIS + FDC (BA + EZE) + PCSK9m
FH	65	FDC (HIS + EZE)
	65–70	HIS + BA
	75	HIS + FDC (BA + EZE)
	85	HIS + EZE + PCSK9m
	> 85	HIS + FDC (BA + EZE) + PCSK9m
całkowita nietolerancja statyn	40	FDC (BA + EZE)
	45–65	PCSK9m
	70	EZE + PCSK9m
	80–85	FDC (BA + EZE) + PCSK9m

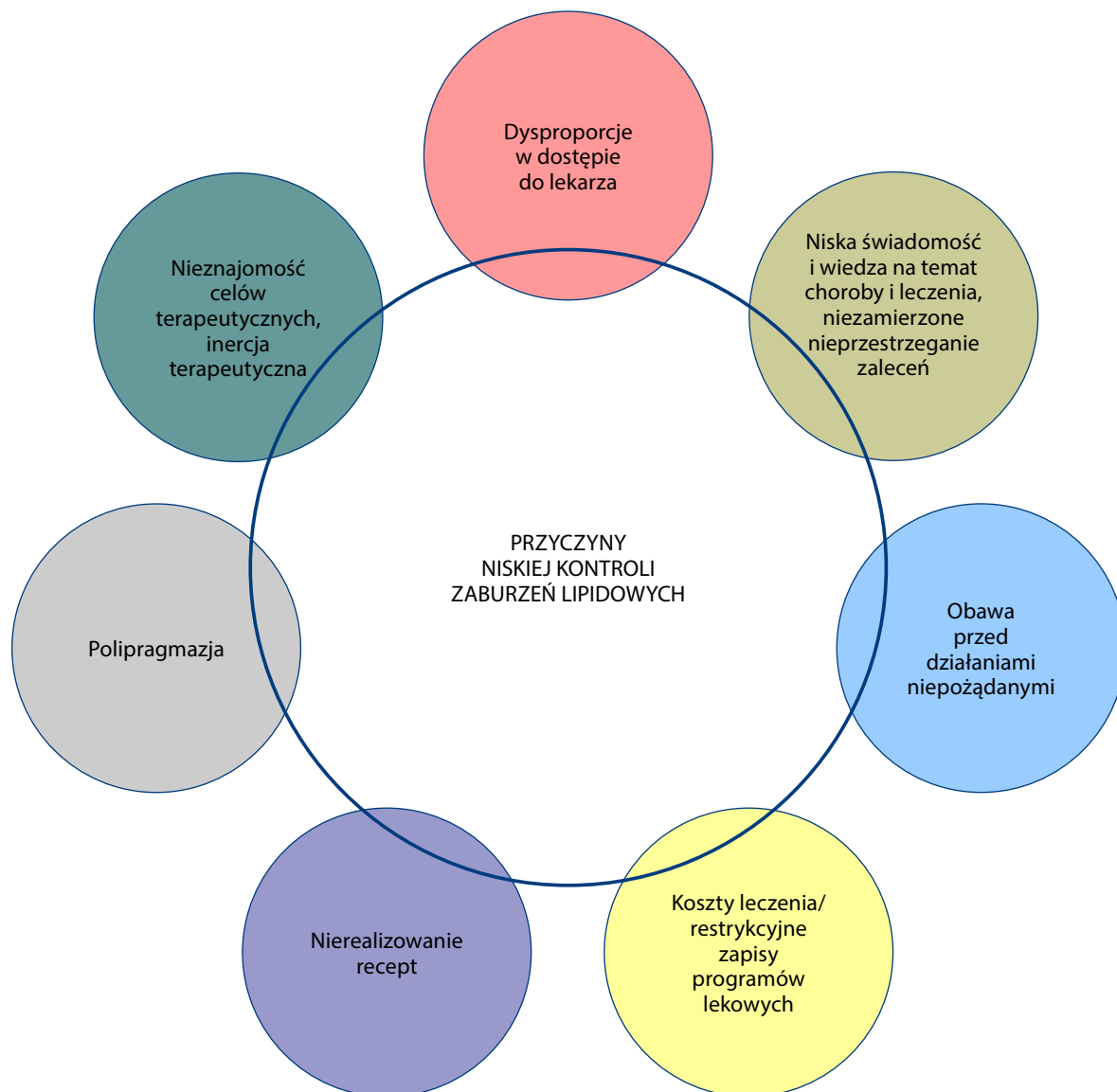
Zmodyfikowano na podstawie [26].

Preferowaną opcją dla wszystkich pacjentów z ASCVD jest FDC, obejmujące intensywną terapię statynami i ezetimibem. ASCVD (atherosclerotic cardiovascular disease) – choroby układu krążenia pochodzenia miażdżycowego, LDL-C (low-density lipoprotein cholesterol) – cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości, ACS (acute coronary syndrome) – ostry zespół wieńcowy, PAD (peripheral artery disease) – choroba tętnic obwodowych, HIS (high intensity statin therapy) – terapia statynami o wysokiej intensywności, MIS (moderately intensity statin therapy) – terapia statynami o umiarkowanej intensywności, FDC (fixed dose combination) – terapia skojarzona, EZE – ezetimib, BA (bempedoic acid) – kwas bempediowy, PCSK9m/PCSK9i (proprotein convertase subtilisin/kexin 9 modulators/inhibitors approach therapy) – terapia oparta na stosowaniu modulatorów/inhibitorów proproteinowej konwertazy subtylizyny/keksyn 9 (inklisiran, alirokumab, ewolokumab).

kowo-Wschodniej co czwarty osiąga cel dotyczący stężenia LDL-C [34]. Cel terapeutyczny dla chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (tj. < 55 mg/dl, $< 1,4$ mmol/l) jest osiągnięty jedynie u 18% osób w populacji europejskiej, 17% polskiej i tylko 13% w krajach Europy Środkowo-Wschodniej [15, 34]. Z kolei w grupie ekstremalnego ryzyka sercowo-naczyniowego cel w zakresie stężenia LDL-C (tj. < 40 mg/dl, < 1 mmol/l) osiąga niespełna 10% chorych [15, 34]. Wśród najczęstszych przyczyn tej nieskuteczności najważniejsze wydają się dwie: stosowanie niskiej i umiarkowanej intensywnej terapii statynami nawet u $> 50\%$ chorych i prawie brak stosowania terapii skojarzonej. Nowsze badanie SANTORINI, w którym wzięło udział 9044 chorych z wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym z 14 krajów europejskich, wykazało zaledwie niewielką poprawę, gdyż jedynie u 20,1% osiągnięto docelowe stężenie LDL-C w surowicy zgodnie z aktualnymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego/Europejskiego Towarzystwa Miażdżycowego (*European Society of Cardiology/ European Atherosclerosis Society – ESC/EAS*) z 2019 r. (24% chorych z wysokim ryzykiem i 18,6% chorych z bardzo wysokim ryzykiem). Ponadto stwierdzono, że aż 21,8% (!) chorych nie otrzymywało żadnego leczenia hipolipemizującego (odpowiednio: 23,5% i 21,1%), monoterapię statyną stosowało 54,3% chorych (odpowiednio: 58,4% i 52,5%), natomiast terapię skojarzoną 24% chorych (odpowiednio: 18,1% i 26,4%) i najczęściej było to połączenie statyny i ezetymibu [35]. Biorąc pod uwagę rzeczywistą częstość występowania nietolerancji statyn (która wynosi ok. 9%, a nawet 5–7%, zakładając rozpoznanie na podstawie uznanych definicji nietolerancji [36]), nie ma wyjaśnienia dla $> 21\%$ chorych z bardzo wysokim ryzykiem wystąpienia ASCVD i chorych z już istniejącym ASCVD niestosujących żadnej terapii hipolipemizującej. Badanie CEPHEUS obejmujące 33 198 chorych z 29 krajów Azji, Europy Zachodniej, Europy Wschodniej, Bliskiego Wschodu i Republiki Południowej Afryki wykazało, że 50,5% chorych osiągnęło docelowe stężenie LDL-C w surowicy (62,8% i 33,5%, odpowiednio u chorych leczonych w ramach pierwotnej i wtórnej profilaktyki ASCVD). Docelowe stężenie LDL-C w surowicy osiągnięto u 74,4%, 57,0% i 25,5% chorych, odpowiednio z umiarkowanym/umiarkowanie wysokim, wysokim i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [37]. To pokazuje także, że wciąż 3 na 4 pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem jest poza celem terapeutycznym. W bada-

niu Nelsona i wsp., w którym wzięło udział 601 934 chorych z ASCVD, wykazano, że 49,9% pacjentów nie stosowało statyn, tylko 22,5% stosowało statyny o dużej intensywności, a 27,6% stosowało inne statyny – o małej lub umiarkowanej intensywności [38]. Koenig i wsp. w badaniu obejmującym dane rzeczywiste dotyczące 865 732 chorych stosujących statyny, 34 490 chorych stosujących ezetymib i 1940 chorych stosujących inhibitory PCSK9 wykazali, że po 36 miesiącach stosowanie się do zaleceń (*adherence*) utrzymywało się na poziomie 20,6% w przypadku statyn, 22,3% w przypadku ezetymibu oraz 50,9% w przypadku inhibitorów PCSK9 [39]. To wartości znacznie niższe niż w badaniach ODYSSEY APPRISE i SAFEHEART, w których przestrzeganie zasad terapii wynosiło nawet $> 97\%$ [40, 41]. U chorych z zaburzeniami lipidowymi zaobserwowano wysoki wskaźnik braku stosowania się do zaleceń terapeutycznych w przypadku wszystkich leków hipolipemizujących (najgorsza *adherence* w przypadku statyn, a najlepsza w przypadku inhibitorów PCSK9) [39]. Badanie Khachatryan i wsp. obejmujące 73 275 chorych z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym wykazało, że większe przestrzeganie zaleceń i/lub intensywność leczenia hipolipemizującego wiązały się ze znacząco niższym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny [42]. W kolejnej analizie w grupie 347 104 chorych z ASCVD wykazano, że im gorsze przestrzeganie zasad leczenia hipolipemizującego, tym większe (nawet o 30%) ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny [43].

Istnieje wiele przyczyn niewystarczającej kontroli zaburzeń lipidowych (ryc. 4) [44]. Krytycznym czynnikiem pozostaje świadomość celów terapeutycznych u chorych z zaburzeniami lipidowymi, dlatego tak ważna jest znajomość wytycznych z 2019 r., rozszerzonych jeszcze w 2021 r., a przede wszystkim wytycznych krajowych, które najlepiej odzwierciedlają realne problemy w danym kraju. Zgodnie z nimi należy oceniać nie tylko stężenie LDL-C w surowicy, lecz także nie-HDL-C. Oba te wskaźniki są obecnie równoważnymi elementami oceny profilu lipidowego. Dochodzi do tego niezależny czynnik ryzyka, jakim jest lipoproteina (a) (Lp(a)), która powinna być oceniana nie tylko w przypadku przedwczesnego wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej bądź braku efektu leczenia statyną, u chorych na granicy między umiarkowanym a wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, lecz także u wszystkich pacjentów z ASCVD, z rodzinną hipercholesterolemią i u kobiet w ciąży [1, 45, 46].



Rycina 4. Czynniki wpływające na niewystarczającą kontrolę zaburzeń lipidowych

Opracowanie własne na podstawie [44].

Poza inercją terapeutyczną, drugim ważnym aspektem jest obawa przed działaniami niepożądanymi statyn, mimo że są to jedne z najskuteczniejszych oraz najlepiej tolerowanych leków stosowanych w kardiologii [47]. Należy też wspomnieć o dostępności leków dla pacjentów i zbyt ograniczających kryteriach refundacji oraz cenie niektórych leków. Problemem jest także praktycznie całkowity brak edukacji. Liczne badania oraz doświadczenie kliniczne jednoznacznie wskazują, że wyedukowany pacjent jest bardziej skłonny stosować leczenie i lepiej współpracuje z lekarzem [48, 49].

Podsumowując – pomimo dostępności doskonałych leków hipolipemizujących większość chorych z wysokim, bardzo wysokim i ekstremalnie wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym nie osiąga celu terapeutycznego dotyczącego stężenia LDL-C w surowicy, co jest związane przede wszystkim z niską *adherence*, inercją terapeutyczną oraz brakiem

właściwej edukacji pacjentów na temat wpływu zaburzeń lipidowych na zdrowie.

Rekomendacja ekspercka: Stosowanie leków hipolipemizujących i ich połączeń pozwala na zmniejszenie stężenia LDL-C w surowicy nawet o > 85%. Biorąc pod uwagę to założenie – pacjenci niebędący w celu terapeutycznym dla LDL-C powinni być spotykani wyjątkowo rzadko! Aby do tego doprowadzić, należy kontynuować edukację, by unikać inercji terapeutycznej, poprawiać *adherence* oraz zwiększyć dostępność leków niestatynowych (IA).

Pitawastatyna

Podstawowe informacje i siła działania hipolipemizującego

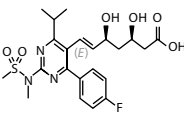
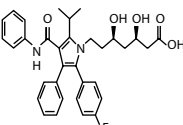
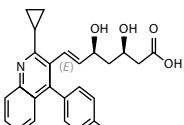
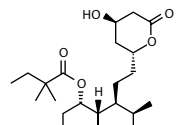
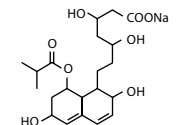
Pitawastatyna należy do statyn lipofilnych, charakteryzuje się bardzo wysoką biodostępnością, wyno-

szącą 50% (43–51%) i praktycznie nie jest metabolizowana w organizmie przez układ cytochromów P450 3A4 (w minimalnym stopniu – ok. 3% – ulega metabolizmowi przez CYP2C9 oraz CYP2C8), co istotnie zmniejsza ryzyko interakcji z innymi lekami (tab. 2) [47, 50, 51]. Pitawastatyna nie występuje w postaci proleku, w 99% w krążeniu jest związana z białkami, a jej metabolity są nieaktywne [51]. W analizie przeprowadzonej przez Goshu i wsp. obejmującej 3 RCT i dane rzeczywiste stwierdzono, że jednoczesne podawanie pitawastatyny z innymi lekami nie wiązało się z klinicznie istotnym zwiększeniem częstości występowania działań niepożądanych leku, nawet w przypadku podawania z lekami wchodzącymi w interakcję z CYP2C9 odpowiedzialnym za minimalny metabolizm pitawastatyny. Ponadto zaobserwowano znaczącą interakcję pitawastatyny z biguanidami, ale wiązało się to ze zmniejszonym ryzykiem działań niepożądanych dotyczących mięśni [52]. Wysoka biodostępność pitawastatyny sprawia, że jest ona podawana w znacznie mniejszych dawkach (1, 2 lub 4 mg) w porównaniu z rosuwastatyną (5, 10, 20, 40 mg) czy atorwastatyną (10, 20, 40, 80 mg), co może być wykorzystane jako argument do przekonania chorych obawiających się wysokich dawek tych leków (i zmniejszenia ryzyka efektu nocebo/drucebo [53]). Stosunkowo długi okres półtrwania pitawastatyny sprawia, że nie ma znaczenia pora jej przyjmowania – rano czy wieczorem [50].

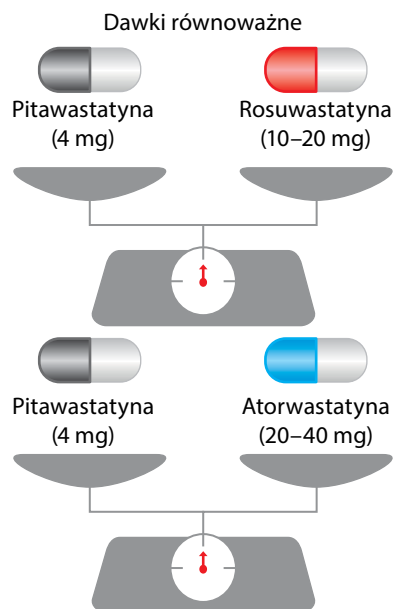
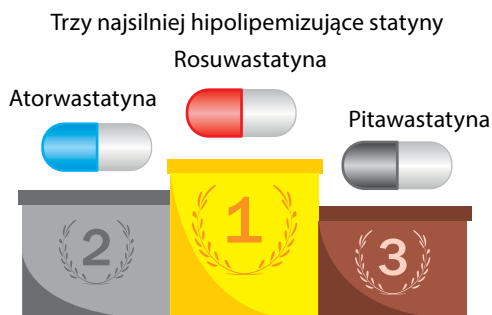
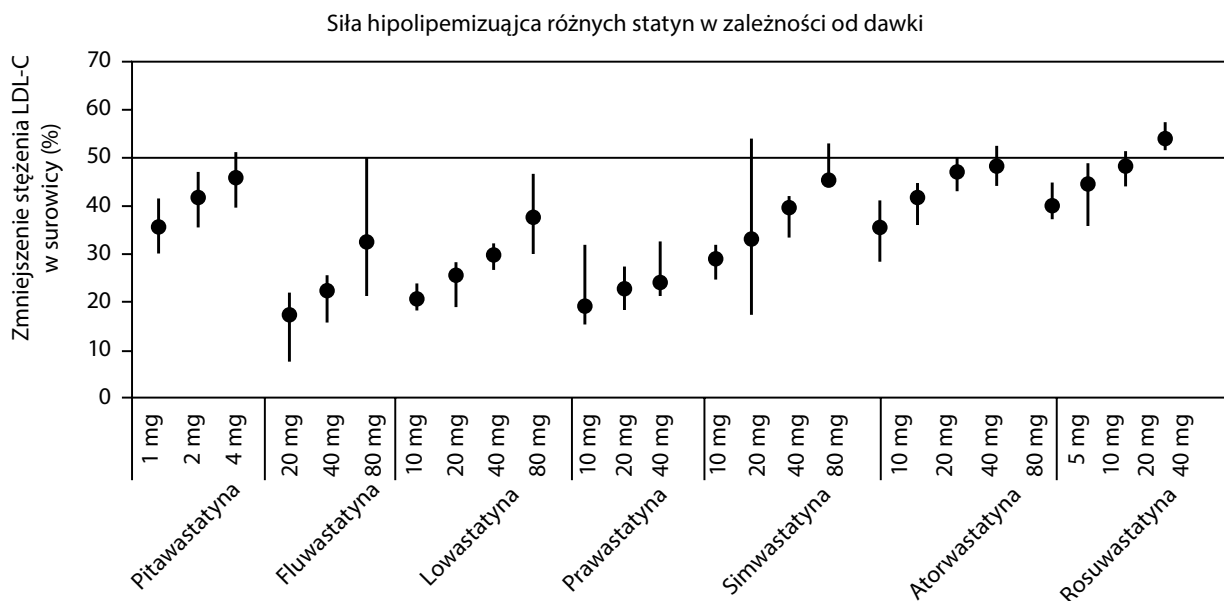
Pitawastatyna jest trzecią pod względem siły hipolipemizującej statyną dostępną na polskim rynku (ryc. 5) [54–58]. W metaanalizie sieciowej obejmującej 50 RCT (chorzy z dyslipidemią, cukrzycą, ASCVD), przeprowadzonej przez Zhang i wsp. porównano 7 statyn w kontekście ich wpływu na poszczególne parametry gospodarki lipidowej. Wykazano, że najsilniejszy wpływ na zmniejszenie stężenia LDL-C w surowicy miała rosuwastatyna, a następnie atorwastatyna i pitawastatyna [56]. Stosowanie pitawastatyny pozwala na zmniejszenie stężenia w surowicy: cholesterolu całkowitego o 29–33%, LDL-C o 42–50%, nie-HDL-C o 41%, trójglicerydów o 30–32%, a efekt jest zależny od dawki [57]. W badaniu LIVALO wykazano, że zamiana w leczeniu prawastatyny, simwastatyny, fluwastatyny lub atorwastatyny na pitawastatynę była związana ze zwiększeniem stężenia HDL-C w surowicy odpowiednio o 21%, 11,8%, 20,1% lub 15,8% [58]. Leczenie hipolipemizujące przy użyciu pitawastatyny jest klasyfikowane jako umiarkowanie intensywne lub intensywne [1, 27]. Zastosowanie pitawastatyny w dawce 4 mg pod kątem siły hipolipemizującej odpowiada atorwastatynie w dawce 20–40 mg lub rosuwastatynie w dawce 10–20 mg, co umożliwia indywidualizację osiągnięcia celów terapeutycznych [1, 59].

W badaniu SCEAD autorstwa Tarim i wsp. obejmującym 180 chorych z dyslipidemią i cukrzycą typu 2 oceniano wpływ pitawastatyny, rosuwastatyny i atorwastatyny na profil metaboliczny. Chorych randomizowano do stosowania pitawastatyny

Tabela 2. Porównanie właściwości statyn

Charakterystyka	Statyna				
	Rosuwastatyna	Atorwastatyna	Pitawastatyna	Simwastatyna	Prawastatyna
struktura chemiczna					
metabolizm przez CYP450 3A4	nie	tak	nie	tak	nie
aktywność metabolitów	nie	tak	nie	tak	nie
klirens z osocza	nerki i wątroba	wątroba	nerki i wątroba	nerki i wątroba	nerki i wątroba
rozpuszczalność	hydrofilowa	lipofilowa	lipofilowa	lipofilowa	hydrofilowa
hepatoselektywność	tak	tak	tak	tak	tak
biodostępność (%)	20	14	50	< 5	17
okres półtrwania [godz.]	19	14	12	1,9	77
dawki [mg]	5–40	10–80	1–4	5–40	20–80

Opracowanie własne na podstawie [47, 50, 51].



Intensywność leczenia statynami

Bardzo intensywne leczenie statynami	Umiarkowanie intensywne leczenie statynami	Nisko intensywne leczenie statynami
atorwastatyna 40–80 mg rosuwastatyna 20–40 mg <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block; margin-top: 10px;">pitawastatyna 4 mg</div>	atorwastatyna 10–20 mg rosuwastatyna 5–10 mg pitawastatyna 2 mg simwastatyna 20–40 mg prawastatyna 40–80 mg lowastatyna 40 mg fluwastatyna 80 mg	pitawastatyna 1 mg simwastatyna 10 mg prawastatyna 10–20 mg lowastatyna 20 mg fluwastatyna 20–40 mg

Rycina 5. Porównanie właściwości statyn

Przygotowano i zmodyfikowano na podstawie informacji z [1, 45, 54-58].

w dawce 2 mg ($n = 42$), rosuwastatyny w dawce 10 mg ($n = 45$) lub atorwastatyny w dawce 20 mg ($n = 44$) dziennie przez 6 miesięcy. Wykazano, że siła hipolipemizująca pitawastatyny (zmniejszenie stężenia w surowicy: cholesterolu całkowitego,

LDL-C i trójglicerydów) nie różniła się istotnie od rosuwastatyny czy atorwastatyny. Zwiększenie stężenia HDL-C w surowicy było istotne tylko u chorych przyjmujących pitawastatynę [60]. W randomizowanym badaniu obejmującym 1101 chorych

po ACS Hong i wsp. oceniali wpływ przyjmowania pitawastatyny w dawce 2 mg lub 4 mg/dobę przez 12 miesięcy. Wykazano, że pitawastatyna w dawce 2 mg lub 4 mg w istotny sposób zmniejszała stężenie w surowicy cholesterolu całkowitego (43–55%) i LDL-C (34–42%) [61]. W randomizowanym badaniu klinicznym obejmującym 106 dzieci i młodzieży z hipercholesterolemią wykazano, że stosowanie pitawastatyny (1, 2 lub 4 mg/dobę) przez 52 tygodnie vs placebo było związane z redukcją stężenia LDL-C w surowicy o blisko 40% i było dobrze tolerowane [62]. Korzystne jest także skojarzenie pitawastatyny z ezetymibem. W randomizowanym badaniu autorstwa Jeong i wsp. obejmującym 283 chorych z zaburzeniami lipidowymi stosowano pitawastatynę w dawce 2 mg + ezetymib 10 mg/dobę lub pitawastatynę 2 mg/dobę, lub pitawastatynę 4 mg + ezetymib 10 mg/dobę przez 8 tygodni. Wykazano, że połączenie pitawastatyny z ezetymibem pozwalało na zmniejszenie stężenia LDL-C w surowicy o 52,8% ($\pm 11,2\%$), natomiast przyjmowanie samej pitawastatyny o 37,1% ($\pm 14,1\%$) [63]. W kolejnym badaniu obejmującym 880 chorych po ACS stosowano pitawastatynę vs pitawastatynę + ezetymib przez 3,4 roku. Wykazano istotnie silniejszy efekt hipolipemizujący terapii skojarzonej zarówno dla LDL-C ($66,4 \pm 21,7$ mg/dl vs $85,1 \pm 23,1$ mg/dl), cholesterolu całkowitego (141 ± 26 mg/dl vs 162 ± 30 mg/dl) oraz trójglicerydów ($134 \pm 76,7$ mg/dl vs $155 \pm 98,1$ mg/dl) [64]. Bardzo korzystny efekt hipolipemizujący połączenia pitawastatyny z ezetymibem potwierdzono także w metaanalizie 9 RCT w grupie 2586 chorych z CAD. Stwierdzono, że pitawastatyna w skojarzeniu z ezetymibem powodowała znacząco większe zmniejszenie stężenia w surowicy: LDL-C (SMD = $-0,86$; 95% CI: od $-1,15$ do $-0,58$), cholesterolu całkowitego (SMD = $-0,84$; 95% CI: od $-1,10$ do $-0,59$) i trójglicerydów (SMD = $-0,59$; 95% CI: od $-0,89$ do $-0,28$) w porównaniu z monoterapią pitawastatyną [65]. W randomizowanym badaniu klinicznym autorstwa Ihm i wsp. oceniano terapię skojarzoną pitawastatyna (2 mg/dobę) + fenofibrat (160 mg/dobę) vs monoterapię pitawastatyną (2 mg/dobę) u 347 chorych z dyslipidemią mieszaną. Po 8 tygodniach leczenia stwierdzono, że terapia skojarzona była związana z większą redukcją stężenia w surowicy nie-HDL-C i LDL-C oraz zwiększeniem stężenia HDL-C (odpowiednio: $-7,4\%$, $-7,7\%$ oraz $+20,7\%$). Monoterapia i terapia skojarzona były bezpieczne i dobrze tolerowane przez chorych [66]. Warto dodać, że pitawastatyna poprawia także profil subfrakcji LDL-C, ponieważ zmniejsza odsetek małych LDL i utlenionych LDL [67].

Rekomendacja ekspercka: Pitawastatyna ze względu na swój metabolizm charakteryzuje się bardzo niskim ryzykiem interakcji z innymi lekami. Należy rozważyć jej zastosowanie u osób wymagających terapii wieloma lekami, zwłaszcza metabolizowanymi przez enzym CYP3A4 w cytochromie P450. Z uwagi na najwyższą biodostępność wśród statyn stosowana jest w mniejszych dawkach, co może wpływać na poprawę *adherence*, oraz charakteryzuje się umiarkowanie silnym efektem hipolipemizującym (jest trzecią najsilniejszą statyną, umożliwiającą redukcję stężenia LDL-C do 47%) (IA).

Wpływ na stężenie lipoproteiny (a)

Zwiększone stężenie Lp(a) w surowicy stanowi niezależny od stężenia LDL-C w surowicy czynnik ryzyka ASCVD [68]. Konsensus EAS wskazuje, że wartość odcięcia dla stężenia Lp(a) w surowicy powinna wynosić 50 mg/dl (~ 125 nmol/l) [46]. Istnieją jednak dane, z których wynika, że już przy stężeniu Lp(a) w surowicy powyżej 30 mg/dl (~ 75 nmol/l) ryzyko sercowo-naczyniowe wzrasta [1, 68]. Wskazuje się również na preferowanie testów określających liczbę cząsteczek Lp(a) w nmol/l, a nie masę w mg/dl [1].

Stosowanie statyn jest związane ze zwiększeniem stężenia Lp(a) w surowicy, choć nie ma to znaczenia klinicznego [69, 70]. Średnio wzrost stężenia Lp(a) w surowicy wynosi 6–10% [1]. Zwiększenie stężenia Lp(a) w surowicy u pacjentów leczonych statynami stanowi część rezydualnego ryzyka sercowo-naczyniowego, które pozostaje pomimo dobrej kontroli stężenia LDL-C w surowicy [69, 71].

Wydaje się, że w kontekście wpływu na stężenie Lp(a) pitawastatyna charakteryzuje się kolejną odmiennością w stosunku innych statyn (brak efektu klasy), bo nie wpływa na to stężenie, a nawet może je zmniejszać. W randomizowanym badaniu klinicznym VISION oceniano wpływ stosowania pitawastatyny w dawce 2 mg/dobę vs atorwastatyny w dawce 10 mg/dobę przez 12 tygodni na stężenie Lp(a) w surowicy u 42 chorych z hipercholesterolemią. Stwierdzono, że pitawastatyna powodowała pewną tendencję do zmniejszenia stężenia Lp(a) w surowicy, chociaż efekt ten nie osiągnął istotności statystycznej. Dla atorwastatyny nie wykazano takiego efektu [72]. Wyniki te potwierdzili Wang i wsp. w metaanalizie 20 RCT obejmującej 23 605 uczestników. Spośród wszystkich statyn pitawastatyna charakteryzowała się najkorzystniejszym wpływem na stężenie Lp(a) w surowicy, który objawiał się tendencją do zmniejszania tego stężenia [73].

Rekomendacja ekspercka: Pitawastatyna, w przeciwieństwie do innych statyn, wydaje się mieć neutralny wpływ na stężenie Lp(a) w surowicy, a nawet może to stężenie w niewielkim stopniu zmniejszać. Można rozważyć stosowanie pitawastatyny u osób z podwyższonym stężeniem Lp(a) (IIb). Konieczne są dalsze badania potwierdzające tę zależność, jak również oceniające wpływ pitawastatyny na wielkość izoform apolipoproteiny A.

Wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe i rokowanie

Pitawastatyna oprócz udowodnionego działania hipolipemizującego poprawia czynność śródbłonna naczyniowego. W metaanalizie 6 badań przeprowadzonej przez Katsiki i wsp. wykazano, że stosowanie pitawastatyny było związane z poprawą czynności śródbłonna naczyniowego, ocenianą jako rozkurcz zależny od przepływu (*flow-mediated dilation* – FMD). Pitawastatyna istotnie zwiększała FMD (WMD = 2,45%; 95% CI: 1,31–3,60) [74]. W randomizowanym badaniu klinicznym PEACE obejmującym 303 chorych z pogrubieniem błony środkowej tętnicy szyjnej (*carotid intima-media thickness* – CIMT) > 1,1 mm oraz stężeniem LDL-C w surowicy > 100 mg/dl (2,5 mmol/l) oceniano wpływ umiarkowanego lub intensywnego leczenia pitawastatyną na regresję zmian miażdżycowych. Po 12 miesiącach obserwacji stwierdzono, że bardziej intensywne leczenie pitawastatyną było związane ze zmniejszeniem CIMT o 0,024 mm (95% CI: od –0,046 do –0,0014) [75]. W randomizowanym badaniu klinicznym JAPAN-ACS (307 chorych z ACS) oceniano wpływ pitawastatyny i atorwastatyny na objętość blaszki miażdżycowej w obrębie tętnic wieńcowych. Obydwa leki istotnie obniżały stężenie w surowicy LDL-C i nie-HDL-C oraz zmniejszały objętość blaszki miażdżycowej w tętnicach wieńcowych (odpowiednio: LDL-C –36,2 ±19,5% i –35,8 ±22,9%; nie-HDL-C –30,5 ±18,9% i –30,1 ±20,8%; objętość blaszki miażdżycowej w tętnicach wieńcowych –16,9 ±13,9% i –18,1 ±14,2%) w ciągu 10-miesięcznej interwencji [76]. Korzystny efekt działania pitawastatyny przekłada się na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego. W badaniu REAL-CAD, do którego włączono chorych ze stabilną CAD, oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pitawastatyny. Chorych randomizowano do stosowania pitawastatyny w dawce 4 mg/dobę ($n = 6526$) lub 1 mg/dobę ($n = 6528$), a czas obserwacji wynosił 3,9 roku. Wykazano, że bardziej intensywne leczenie pitawastatyną było związane ze zmniejszeniem ryzyka:

zgonu z dowolnej przyczyny o 19% (HR = 0,81; 95% CI: 0,68–0,98), ACS o 43% (HR = 0,57; 95% CI: 0,38–0,83) oraz konieczności rewaskularyzacji wieńcowej o 14% (HR = 0,86; 95% CI: 0,76–0,96) [77]. W kolejnym badaniu obejmującym 664 chorych z hipercholesterolemią i wysokim ryzykiem ASCVD oceniano wpływ stosowania pitawastatyny 2 mg/dobę vs atorwastatyny 10 mg/dobę na ryzyko wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, nagłą śmierć nieznanego pochodzenia, ACS niezakończony zgonem, udar niezakończony zgonem, przejściowy atak niedokrwienności lub niewydolność serca wymagającą hospitalizacji oraz drugorzędowego punktu końcowego stanowiącego połączenie pierwszorzędowego punktu końcowego i klinicznie wskazanej rewaskularyzacji wieńcowej w przypadku stabilnej dławicy piersiowej [78]. Po 240 dniach interwencji wykazano, że efekt hipolipemizujący nie różnił się istotnie pomiędzy pitawastatyną a atorwastatyną, natomiast pitawastatyna w większym stopniu zmniejszała ryzyko zarówno pierwszorzędowego, jak i drugorzędowego punktu końcowego (odpowiednio: HR = 0,37; 95% CI: 0,17–0,79 oraz HR = 0,35; 95% CI: 0,19–0,65) [78]. W badaniu Yu i wsp., do którego włączono 427 407 pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących statynę oraz 422 380 pacjentów z cukrzycą typu 2 niestosujących statyn, oceniano wpływ tych leków na ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny. W trakcie obserwacji trwającej do 9 lat wykazano, że chorzy na cukrzycę typu 2, którzy stosowali statyny, mieli istotnie mniejsze ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny (HR = 0,32; 95% CI: 0,31–0,33) [79]. Hierarchiczna analiza porównawcza wykazała, że działanie ochronne przeciwko śmiertelności było największe w przypadku stosowania pitawastatyny, a następnie rosuvastatyny, prawastatyny, simwastatyny, atorwastatyny, fluwastatyny i wreszcie lowastatyny [79]. Wyniki te mogą być związane z właściwościami metabolicznymi pitawastatyny, która oprócz zmniejszania stężenia LDL-C istotnie poprawia aterogenną dyslipidemię (największy wpływ na HDL-C oraz trójglicerydy), a także w niewielkim stopniu może zmniejszać stężenie glukozy na czczo, hemoglobinę glikowaną i poprawiać wskaźnik HOMA-IR [1]. W innym badaniu tych autorów obejmującym tę samą grupę chorych i interwencję stwierdzono, że stosowanie pitawastatyny było związane z największą redukcją ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR = 0,11; 95% CI: 0,06–0,22) [80]. W kolejnym randomizowanym badaniu klinicznym

obejmującym 848 chorych hemodializowanych wykazano, że w trakcie obserwacji trwającej 36,5 miesiąca pacjenci, którzy stosowali pitawastatynę, charakteryzowali się mniejszym ryzykiem wystąpienia pierwotnego punktu końcowego (obejmującego zgon z dowolnej przyczyny i ACS; $p = 0,007$) i złożonego punktu końcowego (obejmującego częstość interwencji wieńcowych, udar mózgu, złamań i hospitalizacji z powodu niewydolności serca i niestabilnej dławicy piersiowej; $p = 0,022$) [81]. Podobnie jak w przypadku innych statyn korzystny wpływ na rokowanie ma połączenie pitawastatyny z ezetymibem. W badaniu Otsuki i wsp. obejmującym 880 chorych po ACS STEMI, w którym stosowano pitawastatynę vs pitawastatynę + ezetymibem przez 3,4 roku, wykazano, że terapia skojarzona była związana ze zmniejszeniem ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny o 55% (HR = 0,45; 95% CI: 0,23–0,84) oraz udaru mózgu niezakończony zgonem o 23% (HR = 0,77; 95% CI: 0,62–0,97) [64].

Rekomendacja ekspercka: Pitawastatynę podobnie jak inne silne statyny należy stosować zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym z ezetymibem w celu skutecznego zmniejszenia ryzyka pierwszego i kolejnych incydentów sercowo-naczyniowych oraz ryzyka zgonu (IA).

Wpływ na nowe przypadki cukrzycy

Stosowanie statyn, szczególnie w wysokich dawkach, jest związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka wystąpienia nowych przypadków cukrzycy [47]. Trzeba jednak zaznaczyć, że ryzyko to jest 5-krotnie mniejsze niż korzyść związana z redukcją występowania incydentów sercowo-naczyniowych przy leczeniu statynami [82].

We wspomnianym powyżej badaniu obejmującym 1101 chorych po ACS Hong i wsp. wykazali, że stężenie glukozy w osoczu na czczo istotnie się zmniejszyło w obu grupach stosujących pitawastatynę (4 mg/dobę: $-20,16 \pm 54,49$ mg/dl, 2 mg/dobę: $-24,45 \pm 63,88$ mg/dl) [61]. W badaniu Liu i wsp. u 8337 chorych stosujących umiarkowanie intensywnej terapii statynami (pitawastatyna 2 mg/dobę, atorwastatyna 10 mg/dobę, rosuvastatyna 10 mg/dobę), których obserwowano przez 4 lata, wykazano, że pitawastatyna charakteryzowała się najmniejszym efektem diabetogennym [83]. Do analizy badań RWE (*real world evidence*) przeprowadzonej przez Seo i wsp. włączono 10 238 chorych stosujących pitawastatynę oraz 18 605 stosujących atorwastatynę lub rosuvastatynę. Wykazano, że w porównaniu z ator-

wastatyną i rosuvastatyną stosowanie pitawastatyny było związane z mniejszym ryzykiem wystąpienia nowych przypadków cukrzycy (odpowiednio: HR = 0,69; 95% CI: 0,54–0,88 oraz HR = 0,74; 95% CI: 0,55–0,99) [84]. W prospektywnym badaniu z 667 pacjentami po ACS z wysokim ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2 Jeong i wsp. oceniali wpływ pitawastatyny w dawce 2 mg/dobę i 4 mg/dobę na ryzyko wystąpienia cukrzycy. Trwająca 3 lata obserwacja wykazała, że ryzyko wystąpienia nowych przypadków cukrzycy nie różniło się pomiędzy chorymi stosującymi pitawastatynę w dawce 2 mg/dobę vs 4 mg/dobę ($p = 0,36$) [85]. Podobne wyniki uzyskali Lee i wsp. w badaniu obejmującym 313 chorych z hipercholesterolemią i nieprawidłowym stężeniem glukozy w osoczu na czczo, których obserwowano przez rok. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że bardziej intensywna terapia pitawastatyną (4 mg/dobę) vs mniej intensywna (2 mg/dobę) nie wiązała się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia nowych przypadków cukrzycy ($p = 0,43$) [86]. W metaanalizie 15 RCT przeprowadzonej przez Vallejo-Vaz i wsp. wykazano, że stosowanie pitawastatyny nie wpływało na stężenie glukozy w osoczu na czczo (MD = $-0,01$ mg/dl; 95% CI: od $-0,77$ do $0,74$), odsetek hemoglobiny glikowanej (MD = $-0,03\%$; 95% CI: od $-0,11$ do $0,05$) ani na ryzyko wystąpienia nowych przypadków cukrzycy (RR = 0,70; 95% CI: 0,30–1,60) [87]. We wspomnianym powyżej badaniu SCEAD obejmującym 180 chorych z dyslipidemią i cukrzycą typu 2, w którym oceniano wpływ pitawastatyny, rosuvastatyny i atorwastatyny na profil metaboliczny, stwierdzono, że spośród badanych statyn jedynie pitawastatyna istotnie zmniejszała odsetek hemoglobiny glikowanej ($-0,75\%$) oraz stężenie glukozy w osoczu na czczo ($-19,0$ mg/dl; 95% CI: od $-40,0$ do $-1,5$) [60]. Za obserwowany w badaniach korzystny wpływ pitawastatyny na kontrolę glikemii może odpowiadać fakt hamowania proliferacji komórkowej hepatocytów oraz hamowanie kinazy fosfatydyloinozytolu (PI3K), co prowadzi do pobudzenia glikogenogenezy w wątrobie [88].

Rekomendacja ekspercka: Pitawastatyna nie wpływa na ryzyko wystąpienia nowych przypadków cukrzycy, a nawet może poprawiać kontrolę stężenia glukozy w osoczu, hemoglobinę glikowaną i HOMA-IR u chorych z zaburzeniami metabolicznymi i cukrzycą. Stosowanie pitawastatyny należy rozważyć u chorych z ryzykiem wystąpienia cukrzycy i cukrzycą zarówno w celu optymalizacji leczenia zaburzeń lipidowych, jak i terapii przeciwcukrzycowej (IIa).

Dolegliwości mięśniowe

Najczęściej zgłaszanym efektem niepożądanym statyn są bóle mięśniowe (*statin-associated muscle symptoms* – SAMS). Stanowią one główną przyczynę braku *adherence* w przypadku terapii statynami [89–91]. Należy jednak podkreślić, że faktyczna częstość występowania postatynowych bólów mięśni jest niewielka [47].

W cytowanym powyżej badaniu Moroi i wsp. obejmującym 664 chorych z hipercholesterolemią i wysokim ryzykiem ASCVD wykazano, że stosowanie pitawastatyny było związane z istotnie mniejszą częstością występowania mialgii w porównaniu z atorwastatyną (1,3% vs 3,9%, $p = 0,036$) [78]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu obejmującym 1101 chorych po ACS, w którym oceniano wpływ pitawastatyny w dawce 2 mg/dobę lub 4 mg/dobę przez 12 miesięcy. Częstość występowania mialgii była nawet mniejsza u chorych stosujących pitawastatynę w dawce 4 mg/dobę (1,7% vs 2,6%) [61]. W randomizowanym badaniu klinicznym REAL-CAD częstość występowania mialgii wynosiła 0,7% w przypadku stosowania pitawastatyny w dawce 1 mg/dobę oraz 1,9% w przypadku dawki 4 mg/dobę, co było porównywalne z grupą placebo [77]. Obserwowany efekt może wynikać m.in. z korzystniejszego wpływu pitawastatyny na poziom koenzymu Q10 w organizmie. W randomizowanym badaniu klinicznym autorstwa Kawashiri i wsp. obejmującym 19 chorych z heterozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii porównywano wpływ stosowania pitawastatyny (4 mg/dobę) vs atorwastatyny (20 mg/dobę) przez 16 tygodni na stężenie koenzymu Q10 w osoczu. Wykazano, że w porównaniu z atorwastatyną pitawastatyna nie wpływała istotnie na stężenie koenzymu Q10 w osoczu (–7,7% vs –26,1%, $p < 0,03$) [92]. Nie bez znaczenia dla poprawy *adherence* i zmniejszenia efektu nocebo/drucebo może być fakt stosowania małych dawek pitawastatyny (1–4 mg) w porównaniu z innymi statynami, co wielu chorych odczytuje jako mniejsze ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Rekomendacja ekspercka: Stosowanie pitawastatyny w porównaniu z innymi preparatami statyn wiąże się z najmniejszym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych związanych z objawami mięśniowymi. Stosowanie pitawastatyny należy rozważyć u wszystkich pacjentów z objawami nietolerancji statyn lub ryzykiem wystąpienia nietolerancji (IIa).

Wpływ na inne parametry

Pitawastatyna, podobnie jak inne statyny, charakteryzuje się efektem przeciwzapalnym. W uprzednio cytowanym badaniu Otsuki i wsp. obejmującym 880 chorych po ACS wykazano, że zastosowanie pitawastatyny lub pitawastatyny z ezetymibem w istotny sposób zmniejszało stężenie hsCRP w osoczu (pitawastatyna: $27,3 \pm 35,5$ vs $2,45 \pm 8,18$; pitawastatyna + ezetymib: $26,6 \pm 33,7$ vs $1,52 \pm 3,28$) po 3,4 roku interwencji [64].

W badaniu, do którego włączono 622 chorych z hipercholesterolemią i wysokim ryzykiem ASCVD, Nagayama i wsp. wykazali, że stosowanie pitawastatyny (2 mg/dobę) w porównaniu z atorwastatyną (10 mg/dobę) przez 240 tygodni było związane z mniejszym ryzykiem nowych przypadków nowotworów (0,32% vs 1,94%, $p = 0,051$; chociaż żadna ze statyn nie zwiększa istotnie tego ryzyka, wykazując w większości działanie protekcyjne) [93]. W metaanalizie 32 badań obejmującej blisko 5 mln osób, którą przeprowadzili Wang i wsp., wykazano, że pitawastatyna spośród tzw. silnych statyn w największym stopniu zmniejszała ryzyko rozwoju raka wątrobowokomórkowego (OR = 0,36; 95% CI: 0,17–0,75), co świadczy o jej silnych właściwościach hepatoprotekcyjnych [94].

Podsumowując – pitawastatyna wykazuje działanie przeciwzapalne, a także może mieć działanie przeciwnowotworowe i hepatoprotekcyjne.

Chorzy zainfekowani HIV

Chorzy z zespołem nabytego niedoboru odporności (*acquired immunodeficiency syndrome* – AIDS) wywoływanym przez ludzkiego wirusa zespołu niedoboru odporności (*human immunodeficiency virus* – HIV) charakteryzują się większym ryzykiem zaburzeń lipidowych i ASCVD w porównaniu z populacją ogólną [95]. Co więcej, w tej grupie ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych jest większe, a leczenie może być trudniejsze, ponieważ wiele stosowanych leków wykorzystuje szlak związany z cytochromem P450.

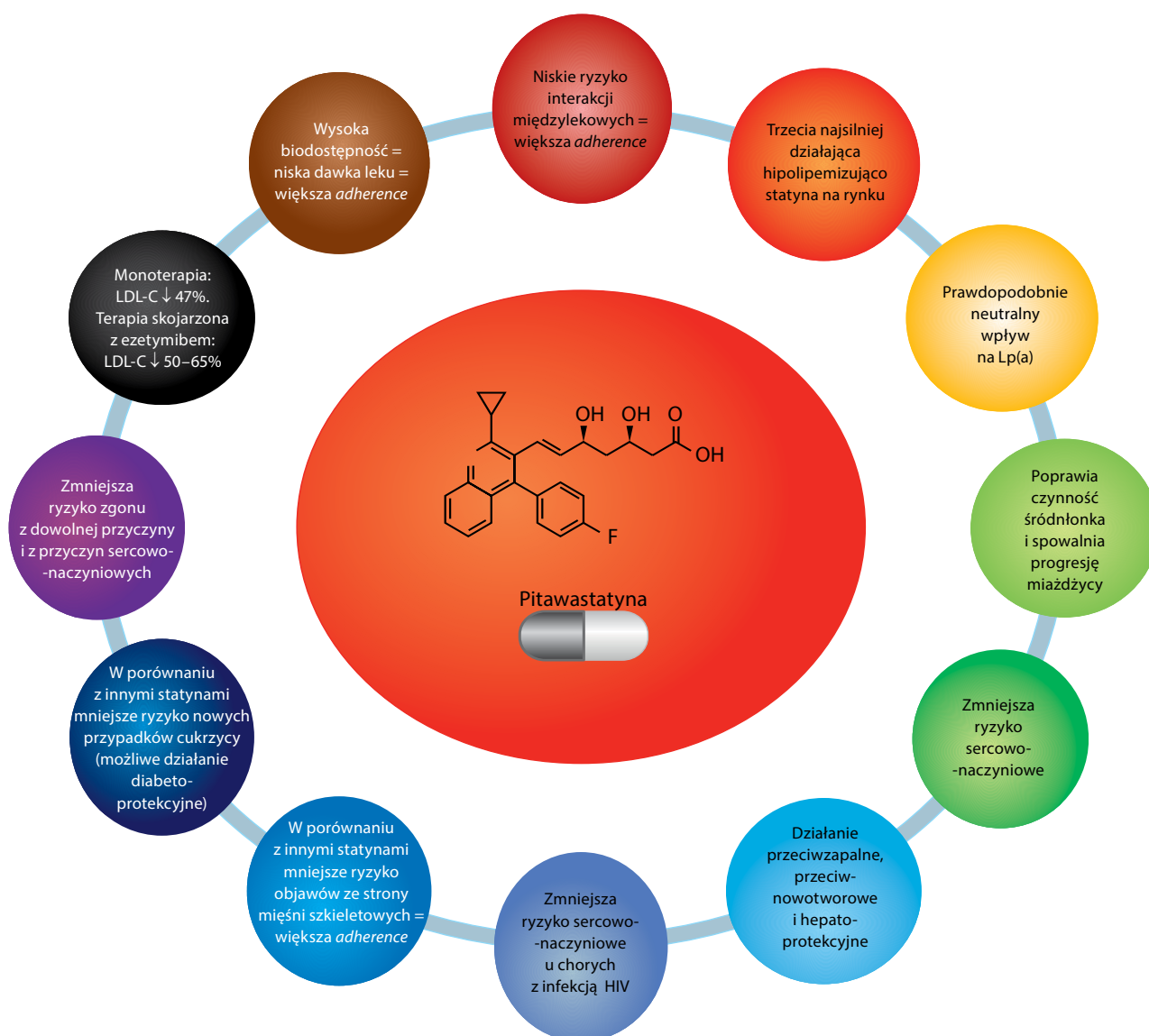
W randomizowanym badaniu klinicznym INTREPID obejmującym 252 chorych z dyslipidemią i zainfekowanych wirusem HIV-1 Aberg i wsp. wykazali, że pitawastatyna (4 mg/dobę) w porównaniu z prawastatyną (40 mg/dobę) stosowana przez 52 tygodnie w istotnie większym stopniu poprawiała profil lipidowy (cholesterol całkowity: –19,1% vs –13,7%; LDL-C: –29,7% vs –20,5%; nie-HDL-C: –26,1% vs 19,0%; apoB: –25,4% vs –19,6%) przy podobnym profilu bezpieczeństwa i tolerancji [96]. Wyniki

tego badania były podstawą do przeprowadzenia randomizowanego badania klinicznego REPRIEVE obejmującego 7769 chorych z HIV. W badaniu tym stosowano pitawastatynę w dawce 4 mg/dobę lub placebo, a okres obserwacji wynosił 5,1 roku. Wykazano, że stosowanie pitawastatyny u chorych zainfekowanych HIV było związane ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych aż o 35% (HR = 0,65; 95% CI: 0,48–0,90). Pitawastatyna była dobrze tolerowana przez chorych (ryzyko zdarzeń niepożądanych: IRR = 1,06; 95% CI: 0,98–1,15) [97].

Rekomendacja ekspercka: Pitawastatyna jest lekiem z wyboru w leczeniu pacjentów z zaburzeniami lipidowymi zakażonych HIV. Pitawastatyna zmniejsza istotnie ryzyko sercowo-naczyniowe w tej grupie chorych (IA).

Podsumowanie rekomendacji

Przedstawione powyżej właściwości pitawastatyny sprawiają, że lek ten może być cennym narzędziem optymalizacji, a przede wszystkim personalizacji terapii zaburzeń lipidowych w wielu grupach chorych (ryc. 5, 6). Pitawastatyna może być ważnym lekiem w optymalizacji leczenia zaburzeń lipidowych u chorych z podwyższonym ryzykiem wystąpienia cukrzycy typu 2 i z już istniejącą cukrzycą typu 2, na co wskazuje Międzynarodowy Panel Ekspertów Lipidowych (*International Lipid Expert Panel* – ILEP) w stanowisku z 2022 r. [98]. Opierając się na pitawastatynie, można stopniowo intensyfikować leczenie hipolipemizujące u ww. chorych: pitawastatyna (spadek LDL-C o ok. 50%), pitawastatyna + ezetymib (spadek LDL-C o 50–65%), pitawastatyna + ezetymib + kwas bempediowy (spadek LDL-C o ok. 65–80%), pitawastatyna + ezetymib + modulator PCSK9 (spadek LDL-C o > 80%) pitawastatyna + ezetymib



Rycina 6. Pitawastatyna – co ją wyróżnia?

+ kwas bempediowy + modulator PCSK9 (spadek LDL-C o > 80%), a dodatkowo zwiększać kontrolę leczenia cukrzycy typu 2 [98]. Lek ten należy rozważyć także u chorych z nietolerancją statyn objawiającą się bólami mięśniowymi, ponieważ ryzyko wystąpienia SAMS po pitawastatinie jest porównywalne z placebo. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego i pięciu innych towarzystw naukowych z 2021 r. wskazują, że pitawastatyna może być zastosowana u chorych z: 1) małym ryzykiem sercowo-naczyniowym (oczekiwany spadek LDL-C: < 30%) w dawce 1 mg/dobę; 2) umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym (oczekiwany spadek LDL-C: 30–50%) w dawce 2–4 mg/dobę; oraz 3) dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym (oczekiwany spadek LDL-C: 50–60%) w dawce 4 mg/dobę w połączeniu z ezetymibem 10 mg/dobę [1]. Pomimo niewielkiej liczby dostępnych danych (nierazko wciąż rozbieżnych) stosowanie pitawastatyny można rozważyć u chorych z zaburzeniami lipidowymi, którym towarzyszy podwyższone stężenie Lp(a) w surowicy. Może to pozwolić na optymalizację ryzyka rezydualnego u takich pacjentów. Te właściwości pitawastatyny wymagają jednak potwierdzenia w toczących się badaniach RWE [72, 73]. Wreszcie – przeprowadzone badania z udziałem chorych zainfekowanych wirusem HIV pozwalają wskazywać na pitawastatynę jako statynę pierwszego wyboru w tej grupie chorych [96, 97].

Podsumowując – pitawastatyna skutecznie uzupełnia możliwości leczenia pacjentów z zaburzeniami lipidowymi, także w przypadku występowania chorób współistniejących i działań niepożądanych, umożliwiając personalizację terapii z lekami niesterynowymi lub bez nich.

Oświadczenie

Niniejszy dokument ekspercki powstał w następstwie spotkania grupy ekspertów w ramach *Advisory Board*, organizowanego przez firmę Teva. Firma Teva nie miała wpływu na żadne zapisy niniejszego dokumentu na żadnym etapie jego powstawania. Autorzy dziękują Jarosławowi Szulcowi za pomoc w przygotowaniu roboczego podsumowania spotkania *Advisory Board*.

Niniejszy dokument ekspercki został opublikowany za zgodą równolegle w „Archives of Medical Science” (w języku angielskim) oraz w czasopiśmie „Lekarz POZ” (w języku polskim), aby zapewnić jak najwięcej dotarcie do lekarzy w kraju i za granicą.

Maciej Banach otrzymał honoraria/granty od: Amgen, Daichii-Sankyo, Mylan, Sanofi, Valeant,

oraz pełni funkcję konsultanta dla Akcea, Amgen, Daiichi-Sankyo, Esperion, Freia Pharmaceuticals, Herbapol, Kogen, KRKA, Mylan, NewAmsterdam, Novartis, Novo-Nordisk, Polfarmex, Polpharma, Resverlogix, Sanofi-Regeneron, Servier, Teva oraz Zentiva; Stanisław Surma otrzymał honoraria od: Novartis, Sandoz, Pro.Med; Przemysław Mitkowski otrzymał honoraria/granty od: Amgen, Novartis, Sanofi, Servier, Teva oraz pełnił funkcję konsultanta: Amgen, Novartis, Sanofi; Tomasz Tomasik otrzymał honoraria od: Boehringer Ing, Worwag Pharma, Teva, Astra Zeneca. Pozostali autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Banach M, Burchardt P, Chlebus K i wsp. PoLA/CFPiP/PCS/PSLD/PSD/PSH guidelines on diagnosis and therapy of lipid disorders in Poland 2021. *Arch Med Sci* 2021; 17: 1447-1547.
- Lindstrom M, DeCleene N, Dorsey H i wsp. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks Collaboration, 1990-2021. *J Am Coll Cardiol* 2022; 80: 2372-2425.
- Feng X, Hou N, Chen Z i wsp. Secular trends of epidemiologic patterns of chronic kidney disease over three decades: an updated analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ Open* 2023; 13: e064540.
- Sun J, Hu W, Ye S i wsp. The description and prediction of incidence, prevalence, mortality, disability-adjusted life years cases, and corresponding age-standardized rates for global diabetes. *J Epidemiol Glob Health* 2023; 13: 566-576.
- Chen X, Zhou CW, Fu YY i wsp. Global, regional, and national burden of chronic respiratory diseases and associated risk factors, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Front Med (Lausanne)* 2023; 10: 1066804.
- Kocarnik JM, Compton K, Dean FE i wsp. Cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life years for 29 cancer groups from 2010 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *JAMA Oncol* 2022; 8: 420-444.
- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO i wsp. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 2982-3021.
- Vaduganathan M, Mensah GA, Turco JV i wsp. The global burden of cardiovascular diseases and risk: a compass for future health. *J Am Coll Cardiol* 2022; 80: 2361-2371.
- Banach M, Surma S. A look to the past – what has had the biggest impact on lipids in the last four decades? A personal perspective. *Arch Med Sci* 2023; 19: 559-564.
- Ference BA, Graham I, Tokgozoglu L i wsp. Impact of lipids on cardiovascular health: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 1141-1156.
- Joseph P, Leong D, McKee M i wsp. Reducing the global burden of cardiovascular disease, part 1: the epidemiology and risk factors. *Circ Res* 2017; 121: 677-694.
- Pająk A, Szafraniec K, Polak M i wsp. Changes in the prevalence, treatment, and control of hypercholesterolemia and other dyslipidemias over 10 years in Poland:

- the WOBASZ study. *Pol Arch Med Wewn* 2016; 126: 642-652.
13. Zdrojewski T, Solnica B, Cybulska B i wsp. Prevalence of lipid abnormalities in Poland. The NATPOL 2011 survey. *Kardiol Pol* 2016; 74: 213-223.
 14. Józwiak JJ, Studziński K, Tomasiak T i wsp. The prevalence of cardiovascular risk factors and cardiovascular disease among primary care patients in Poland: results from the LIPIDOGAM2015 study. *Atheroscler Suppl* 2020; 42: 15-24.
 15. Vrablik M, Seifert B, Parkhomenko A i wsp. Lipid-lowering therapy use in primary and secondary care in Central and Eastern Europe: DA VINCI observational study. *Atherosclerosis* 2021; 334: 66-75.
 16. Yebayo HG, Aschmann HE, Kaufmann M i wsp. Comparative effectiveness and safety of statins as a class and of specific statins for primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of randomized trials with 94,283 participants. *Am Heart J* 2019; 210: 18-28.
 17. Ma W, Pan Q, Pan D i wsp. Efficacy and safety of lipid-lowering drugs of different intensity on clinical outcomes: a systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol* 2021; 12: 713007.
 18. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I i wsp. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017; 38: 2459-2472.
 19. Wang N, Woodward M, Huffman MD i wsp. Compounding benefits of cholesterol-lowering therapy for the reduction of major cardiovascular events: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2022; 15: e008552.
 20. Baigent C, Blackwell L, Emberson J i wsp. 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.
 21. Hsu HY, Lin CJ, Lee YS i wsp. Efficacy of more intensive lipid-lowering therapy on cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2020; 20: 334.
 22. Domanski MJ, Tian X, Wu CO i wsp. Time course of LDL cholesterol exposure and cardiovascular disease event risk. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 1507-1516.
 23. Vallejo-Vaz AJ, Ray KK, Ginsberg HN i wsp. Associations between lower levels of low-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular events in very high-risk patients: Pooled analysis of nine ODYSSEY trials of alirocumab versus control. *Atherosclerosis* 2019; 288: 85-93.
 24. Surma S, Banach M. Rola atorwastatyny i rosuwastatyny oraz ich połączenia z ezetymibem w optymalnej terapii zaburzeń lipidowych. *Świat Med Farm* 2022; 9: 64, 67-79.
 25. Surma S, Burchardt P, Banach M. Leki hipolipemizujące. W: *Kardiologia. Podręcznik Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego*. Wyd. II uzup. Mitkowski P, Gil R, Witkowski A, Lipiec P (red.). *Via Medica* 2023; 132-140.
 26. Banach M, Reiner Z, Cicero AFG i wsp. 2022: the year in cardiovascular disease – the year of upfront lipid lowering combination therapy. *Arch Med Sci* 2022; 18: 1429-1434.
 27. Watts GF, Gidding SS, Hegele RA i wsp. International Atherosclerosis Society guidance for implementing best practice in the care of familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Cardiol* 2023; 20: 845-869.
 28. Sahebkar A, Kiaie N, Gorabi AM i wsp. A comprehensive review on the lipid and pleiotropic effects of pitavastatin. *Prog Lipid Res* 2021; 84: 101127.
 29. Nowowiejska-Wiewióra A, Wita K, Mędrala Z i wsp. Dyslipidemia treatment and attainment of LDL-cholesterol treatment goals in patients participating in the Managed Care for Acute Myocardial Infarction Survivors program. *Kardiol Pol* 2023; 81: 359-365.
 30. LaFratte C, Peasah SK, Huang Y i wsp. Association of PCSK9 inhibitor initiation on statin adherence and discontinuation. *J Am Heart Assoc* 2023; 12: e029707.
 31. Banach M, Surma S, Toth PP. 2023: The year in cardiovascular disease – the year of new and prospective lipid lowering therapies. Can we render dyslipidemia a rare disease by 2024? *Arch Med Sci* 2023; 19: 1602-1615.
 32. Hutanu A, Iancu M, Dobreanu M i wsp. Extended lipid profile in Romanian ischemic stroke patients in relation to stroke severity and outcome: a path analysis model. *Arch Med Sci* 2021; 17: 864-873.
 33. Escobar C, Barrios V, Cequier A i wsp. Impact of the Spanish consensus for improving lipid control on patients admitted for an acute coronary syndrome. *J Clin Lipidol* 2023; S1933-2874(23)00281-7.
 34. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM i wsp. EU-wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol* 2021; 28: 1279-1289.
 35. Ray KK, Haq I, Bilitou A i wsp. Treatment gaps in the implementation of LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Europe between 2020 and 2021: the multinational observational study SANTORINI. *Lancet Reg Health Eur* 2023; 29: 100624.
 36. Bytyçi I, Penson PE, Mikhailidis DP i wsp. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2022; 43: 3213-3223.
 37. Chiang CE, Ferrières J, Gotcheva NN i wsp. Suboptimal control of lipid levels: results from 29 countries participating in the centralized pan-regional surveys on the undertreatment of hypercholesterolaemia (CEPHEUS). *J Atheroscler Thromb* 2016; 23: 567-587.
 38. Nelson AJ, Haynes K, Shambhu S i wsp. High-intensity statin use among patients with atherosclerosis in the U.S. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79: 1802-1813.
 39. Koenig W, Lorenz ES, Beier L i wsp. Retrospective real-world analysis of adherence and persistence to lipid-lowering therapy in Germany. *Clin Res Cardiol* 2023; doi: 10.1007/s00392-023-02257-6.
 40. Banach M, López-Sendon JL, Aversa M i wsp. Treatment adherence and effect of concurrent statin intensity on the efficacy and safety of alirocumab in a real-life setting: results from ODYSSEY APPRISE. *Arch Med Sci* 2022; 18: 285-292.
 41. Alonso R, Arroyo-Olivares R, Muñoz-Grijalvo O i wsp. Persistence with long-term PCSK9 inhibitor treatment and its effectiveness in familial hypercholesterolaemia: data from the SAFEHEART study. *Eur J Prev Cardiol* 2023; 30: 320-328.
 42. Khachatryan A, Monga B, Sidelnikov E i wsp. Association of adherence and treatment intensity of lipid-lowering therapy with cardiovascular outcomes and all-cause mortality in very high-risk patients in Germany. *Eur Heart J* 2019; 40: ehz747.0250.
 43. Rodriguez F, Maron DJ, Knowles JW i wsp. Association of statin adherence with mortality in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol* 2019; 4: 206-213.

44. Desai NR, Farbaniec M, Karalis DG. Nonadherence to lipid-lowering therapy and strategies to improve adherence in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *Clin Cardiol* 2023; 46: 13-21.
45. Mach F, Baigent C, Catapano AL i wsp. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111-188.
46. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG i wsp. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J* 2022; 43: 3925-3946.
47. Surma S, Lewek J, Penson PE, Banach M. Statin intolerance: an overview for clinicians. W: *Lipoproteins in Diabetes Mellitus*. Jenkins AJ, Toth PP (red.). Springer 2023; 597-635.
48. Penson PE, Bruckert E, Marais D i wsp. Step-by-step diagnosis and management of the nocebo/drucebo effect in statin-associated muscle symptoms patients: a position paper from the International Lipid Expert Panel (ILEP). *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2022; 13: 1596-1622.
49. Banach M, Penson PE. Drucebo effect – the challenge we should all definitely face! *Arch Med Sci* 2021; 17: 542-543.
50. Chan P, Shao L, Tomlinson B i wsp. An evaluation of pitavastatin for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opin Pharmacother* 2019; 20: 103-113.
51. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL 2nd i wsp. Recommendations for management of clinically significant drug-drug interactions with statins and select agents used in patients with cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 134: 468-495.
52. Gosho M, Tanahashi M, Hounslow N i wsp. Pitavastatin therapy in polymedicated patients is associated with a low risk of drug-drug interactions: analysis of real-world and phase 3 clinical trial data. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2015; 53: 635-646.
53. Penson PE, Banach M. Nocebo/drucebo effect in statin-intolerant patients: an attempt at recommendations. *Eur Heart J* 2021; 42: 4787-4788.
54. Weng TC, Yang YH, Lin SJ i wsp. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther* 2010; 35: 139-151.
55. Masana L. Pitavastatin – from clinical trials to clinical practice. *Atheroscler Suppl* 2010; 11: 15-22.
56. Zhang X, Xing L, Jia X i wsp. Comparative lipid-lowering/increasing efficacy of 7 statins in patients with dyslipidemia, cardiovascular diseases, or diabetes mellitus: systematic review and network meta-analyses of 50 randomized controlled trials. *Cardiovasc Ther* 2020; 2020: 3987065.
57. Tokgözoğlu L, Zamorano JL. Current perspectives on the use of statins in the treatment of dyslipidaemic patients: focus on pitavastatin. *Drugs Context* 2020; 9: 2020-4-4.
58. Teramoto T, Shimano H, Yokote K i wsp. Effects of pitavastatin (LIVALO Tablet) on high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2009; 16: 654-661.
59. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326: 1423.
60. Tarim BA, Fici F, Tengiz I i wsp. Do statins counteract the effect of antidiabetic drugs? Results of the SCEAD study. *Yonsei Med J* 2023; 64: 175-180.
61. Hong YJ, Jeong MH, Bae JH i wsp. Efficacy and safety of pitavastatin in patients with acute myocardial infarction: Livalo in Acute Myocardial Infarction Study (LAMIS) II. *Korean J Intern Med* 2017; 32: 656-667.
62. Braamskamp MJ, Stefanutti C, Langslet G i wsp. Efficacy and safety of pitavastatin in children and adolescents at high future cardiovascular risk. *J Pediatr* 2015; 167: 338-343.
63. Jeong HS, Hong SJ, Cho JM i wsp. A multicenter, randomized, double-blind, active-controlled, factorial design, phase III clinical trial to evaluate the efficacy and safety of combination therapy of pitavastatin and ezetimibe versus monotherapy of pitavastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *Clin Ther* 2022; 44: 1310-1325.
64. Otsuki H, Arashi H, Yamaguchi J i wsp. Effect of ezetimibe + pitavastatin on cardiovascular outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (from the HIJ-PROPER study). *Am J Cardiol* 2020; 132: 15-21.
65. Cai R, Chang C, Zhong X i wsp. Lowering of blood lipid levels with a combination of pitavastatin and ezetimibe in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *CVIA* 2023; 7: 10.15212/CVIA.2023.0004.
66. Ihm SH, Chung WB, Lee JM i wsp. Efficacy and tolerability of pitavastatin versus pitavastatin/fenofibrate in high-risk Korean patients with mixed dyslipidemia: a multicenter, randomized, double-blinded, parallel, therapeutic confirmatory clinical trial. *Clin Ther* 2020; 42: 2021-2035.
67. Xu RX, Zhang Y, Zhang Y i wsp. Effects of pitavastatin on lipoprotein subfractions and oxidized low-density lipoprotein in patients with atherosclerosis. *Curr Med Sci* 2020; 40: 879-884.
68. Sosnowska B, Surma S, Banach M. Targeted treatment against lipoprotein (a): the coming breakthrough in lipid lowering therapy. *Pharmaceuticals (Basel)* 2022; 15: 1573.
69. Tsimikas S, Gordts PLSM, Nora C i wsp. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels. *Eur Heart J* 2020; 41: 2275-2284.
70. Banach M. Lipoprotein(a): the enemy that we still don't know how to defeat. *Eur Heart J Open* 2023; 3: oead080.
71. Ezhov MV, Shalnova SA, Yarovaya EB i wsp. Lipoprotein(a) in an adult sample from the Russian population: distribution and association with atherosclerotic cardiovascular diseases. *Arch Med Sci* 2021; 19: 995-1002.
72. Yoshida H, Shoda T, Yanai H i wsp. Effects of pitavastatin and atorvastatin on lipoprotein oxidation biomarkers in patients with dyslipidemia. *Atherosclerosis* 2013; 226: 161-164.
73. Wang X, Li J, Ju J i wsp. Effect of different types and dosages of statins on plasma lipoprotein(a) levels: a network meta-analysis. *Pharmacol Res* 2021; 163: 105275.
74. Katsiki N, Reiner Ž, Tedeschi Reiner E i wsp. Improvement of endothelial function by pitavastatin: a meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother* 2018; 19: 279-286.
75. Ikeda K, Takahashi T, Yamada H i wsp. 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.
76. Hiro T, Kimura T, Morimoto T i wsp. Effect of intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis.

- rosis in patients with acute coronary syndrome: a multicenter randomized trial evaluated by volumetric intravascular ultrasound using pitavastatin versus atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan assessment of pitavastatin and atorvastatin in acute coronary syndrome] study). *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 293-302.
77. Taguchi I, Iimuro S, Iwata H i wsp. High-dose versus low-dose pitavastatin in Japanese patients with stable coronary artery disease (REAL-CAD): a randomized superiority trial. *Circulation* 2018; 137: 1997-2009.
 78. Moroi M, Nagayama D, Hara F i wsp. Outcome of pitavastatin versus atorvastatin therapy in patients with hypercholesterolemia at high risk for atherosclerotic cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 2020; 305: 139-146.
 79. Yu JM, Chen WM, Chen M i wsp. Effects of statin dose, class, and use intensity on all-cause mortality in patients with type 2 diabetes mellitus. *Pharmaceuticals (Basel)* 2023; 16: 507.
 80. Yu JM, Chen W, Shia BC i wsp. Long-term outcomes of statin dose, class, and use intensity on primary prevention of cardiovascular mortality: a national T2DM cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2023; 79: 687-700.
 81. Hamada C, Okuda M, Tomino Y. Pitavastatin compared with differential intervention trial by standard therapy on cardiovascular events in patients with dyslipidemia on chronic hemodialysis (DIALYSIS): a randomized controlled trial. *Blood Purif* 2023; 52: 483-492.
 82. Sabouret P, Angoulvant D, Cannon CP i wsp. Low levels of low-density lipoprotein cholesterol, intracerebral haemorrhage, and other safety issues: is there still a matter of debate? *Eur Heart J Open* 2022; 2: oeac038.
 83. Liu WT, Lin C, Tsai MC i wsp. Effects of pitavastatin, atorvastatin, and rosuvastatin on the risk of new-onset diabetes mellitus: a single-center cohort study. *Biomedicines* 2020; 8: 499.
 84. Seo WW, Seo SI, Kim Y i wsp. Impact of pitavastatin on new-onset diabetes mellitus compared to atorvastatin and rosuvastatin: a distributed network analysis of 10 real-world databases. *Cardiovasc Diabetol* 2022; 21: 82.
 85. Jeong HS, Hong SJ, Son S i wsp. Incidence of new-onset diabetes with 1 mg versus 4 mg pitavastatin in patients at high risk of developing diabetes during a 3-year follow-up. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18: 162.
 86. Lee HY, Han KH, Chung WB i wsp. Safety and efficacy of pitavastatin in patients with impaired fasting glucose and hyperlipidemia: a randomized, open-labeled, multicentered, phase IV study. *Clin Ther* 2020; 42: 2036-2048.
 87. Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR, Kurogi K i wsp. Effect of pitavastatin on glucose, HbA1c and incident diabetes: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes. *Atherosclerosis* 2015; 241: 409-418.
 88. Keishi Y i wsp. Presented at the 64th Scientific Sessions: American Diabetes Association. 2004; poster: 1343-P.
 89. Banach M, Cannon CP, Paneni F i wsp. Individualized therapy in statin intolerance: the key to success. *Eur Heart J* 2023; 44: 544-546.
 90. Banach M. Statin intolerance: time to stop letting it get in the way of treating patients. *Lancet* 2022; 400: 791-793.
 91. Banach M, Shekoohi N, Mikhailidis DP i wsp. Relationship between low-density lipoprotein cholesterol, lipid-lowering agents and risk of stroke: a meta-analysis of observational studies (n = 355,591) and randomized controlled trials (n = 165,988). *Arch Med Sci* 2022; 18: 912-929.
 92. Kawashiri MA, Nohara A, Tada H i wsp. Comparison of effects of pitavastatin and atorvastatin on plasma coenzyme Q10 in heterozygous familial hypercholesterolemia: results from a crossover study. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: 731-739.
 93. Nagayama D, Saiki A, Shirai K. The anti-cancer effect of pitavastatin may be a drug-specific effect: subgroup analysis of the TOHO-LIP study. *Vasc Health Risk Manag* 2021; 17: 169-173.
 94. Wang Y, Wang W, Wang M i wsp. A meta-analysis of statin use and risk of hepatocellular carcinoma. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2022; 2022: 5389044.
 95. Maggi P, Di Biagio A, Rusconi S i wsp. Cardiovascular risk and dyslipidemia among persons living with HIV: a review. *BMC Infect Dis* 2017; 17: 551.
 96. Aberg JA, Sponseller CA, Ward DJ i wsp. Pitavastatin versus pravastatin in adults with HIV-1 infection and dyslipidaemia (INTREPID): 12 week and 52 week results of a phase 4, multicentre, randomised, double-blind, superiority trial. *Lancet HIV* 2017; 4: 284-294.
 97. Grinspoon SK, Fitch KV, Zanni MV i wsp. Pitavastatin to prevent cardiovascular disease in HIV infection. *N Engl J Med* 2023; 389: 687-699.
 98. Banach M, Surma S, Reiner Z i wsp. Personalized management of dyslipidemias in patients with diabetes-it is time for a new approach (2022). *Cardiovasc Diabetol* 2022; 21: 263.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Maciej Banach,
FNLA, FAHA, FESC, FASA
Zakład Kardiologii Prewencyjnej i Lipidologii
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Rzgowska 281/289
93-338 Łódź
tel./faks: +48 42 639 37 71
e-mail: maciej.banach@umed.lodz.pl