

Pitavastatinin etkinliği ve güvenliği

The efficacy and safety of pitavastatin

Dr. Vedat Sansoy

İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Özet– Kısa süreli faz III ve faz IV çalışmalarda Asya ve Avrupa kökenli hastalarda 1,2 ve 4 mg pitavastatin 12 haftanın sonunda LDL-Kolesterolü (LDL-K) sırasıyla %34, %42 ve %47 düşürmüştür. 60 haftayı aşan sürede yapılan uzun süreli çalışmalarda da pitavastatinin LDL-K düşürücü etkisinin sürmüştür. Karşılaştırmalı çalışmalarda pitavastatin 4 mg ve simvastatin 40 mg LDL-K'yı benzer oranlarda düşürmüş, pitavastatinle trigliserid düşüşü ve HDL-Kolesterol (HDL-K) yükselmesi simvastatinden biraz fazla bulunmuştur. Pitavastatinle atorvastatini karşılaştıran uzun süreli çalışmalarda pitavastatin 4 mg, atorvastatin 20 mg'dan fazla, 40 mg'dan biraz düşük güçte LDL-K düşürücü etki sağlamıştır. Pitavastatinle kısa dönemde gözlenen HDL-K artışı uzun dönemde artarak devam ederken, atorvastatinle HDL-K'deki artışta giderek azalma gözlenmiştir. Pitavastatin bu çalışmalarda genellikle iyi tolere edilmiş ve istenmeyen etkilerin sıklığı diğer statinlerden farklı bulunmamıştır. Pitavastatin erişkinlerde glukoz metabolizması parametrelerini (örneğin açlık kan şekeri, açlık plazma insülini, HgbA1C) kısa ve uzun süreli çalışmalarda ve pazarlama sonrası çalışmalarda olumsuz etkilememiştir. Sonuç olarak pitavastatin primer hiperkolesterolemisi ve kombine hiperlipidemisi olan erişkinlerde, tip 2 diyabet gelişme riski bulunanlar da olmak üzere etkili bir tedavi seçeneğidir.

Klinikte kullanıma başlanan son statin olan pitavastatinin etkinliği ve güvenliği çok sayıda karşılaştırmalı ve karşılaştırmalı olmayan çalışmada, dislipidemili çok geniş bir hasta yelpazesinde, kısa ve uzun sürelerde araştırılmıştır.

Kısa süreli doz bulma çalışmalarında Japon hastalarda 1,2 ve 4 mg pitavastatin 12 haftanın sonunda LDL-Kolesterolü (LDL-K) sırasıyla %34, %42 ve %47 düşürmüştür, yan etkilerde doza bağlı bir artış gözlenmemiştir.^[1]

Karşılaştırmalı Kısa Dönem Çalışmalar

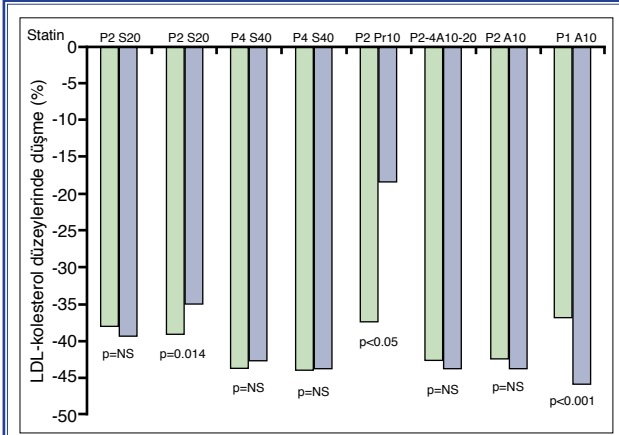
Otuz yedi merkezi içeren beş Avrupa ülkesinde (Danimarka, Hollanda, İsveç, İspanya ve Birleşik

Summary– In short-term, phase III or IV studies in Asian and European patients, pitavastatin 1, 2 and 4 mg once daily reduced LDL-Cholesterol (LDL-C) 34%, 42% and 47%, respectively. Pitavastatin provided sustained LDL-C-lowering efficacy over up to 60 weeks' therapy in extension studies. In comparative studies pitavastatin 4 mg and simvastatin 40 mg reduced LDL-C similarly, reduction in triglycerides and increase in HDL-Cholesterol (HDL-C) was more prominent with pitavastatin. In comparative studies with atorvastatin, pitavastatin 4mg was found to be more effective than 20 mg of atorvastatin, and a little less effective than 40 mg of atorvastatin. The increase in HDL-C demonstrated in short term studies sustained in long term, whereas with atorvastatin the increase in HDL-C was less prominent. Pitavastatin was generally well tolerated in these studies and most treatment emergent adverse events were mild or moderate and their frequency was not different from other statins. Pitavastatin did not appear to adversely affect glucose metabolism parameters (e.g. fasting blood glucose, fasting plasma insulin, glycated hemoglobin) in short- and longer-term prospective and post-marketing surveillance studies in adults. In conclusion, pitavastatin is an effective treatment option in adults with primary hypercholesterolemia and combined (mixed) dyslipidemia, including those at risk of developing type 2 diabetes.

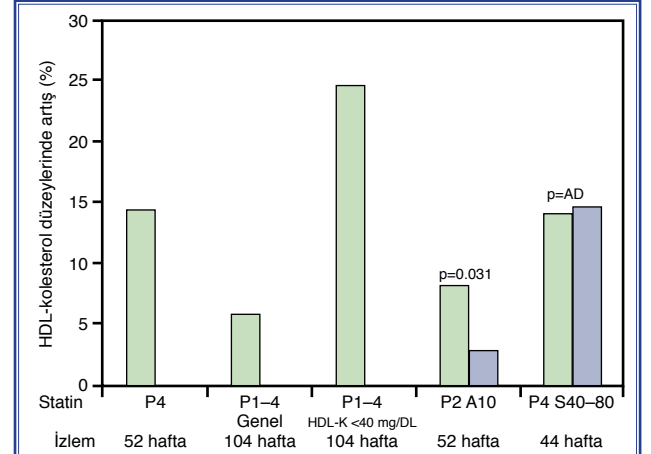
Krallık) yapılan ve primer hiperkolesterolemisi ve kombine dislipidemisi olan 355 hastanın alındığı bir çalışmada pitavastatin 4 mg, simvastatin 40 mg ile karşılaştırılmış, her iki tedavi LDL-K'yı benzer oranda düşürmüştür (sırasıyla %44 ve %43.8). Ancak pitavastatin ile trigliserid (TG) düzeylerindeki düşme simvastatine göre daha fazla bulunmuştur (%19.8'e karşı %14.8), HDL- kolesteroldeki (HDL-K) yükselme de pitavastatinle anlamlı olmamasına karşın daha fazlaydı (%6.8'e karşı %4.5, p=0.08).^[2]

CHIBA (Collaborative study on Hypercholesterolemia drug Intervention and their Benefits for Atherosclerosis prevention) çalışmasında 251 Japon hasta pitavastatin 2 mg veya atorvastatin 10 mg'a randomize





Şekil 1. Farklı kısa dönem çalışmalarda pitavastatinle elde edilen LDL-K düşüşlerinin diğer statinlerle karşılaştırılması. A10: Atorvastatin 10 mg, A10–20: Atorvastatin 10–20 mg, NS: anlamlı değil, P2: Pitavastatin 2 mg, P4: pitavastatin 4 mg, Pr10: Pravastatin 10 mg, S20: Simvastatin 20mg, S40: Simvastatin 40 mg. Şekil, 10 numaralı kaynaktan alınmıştır.



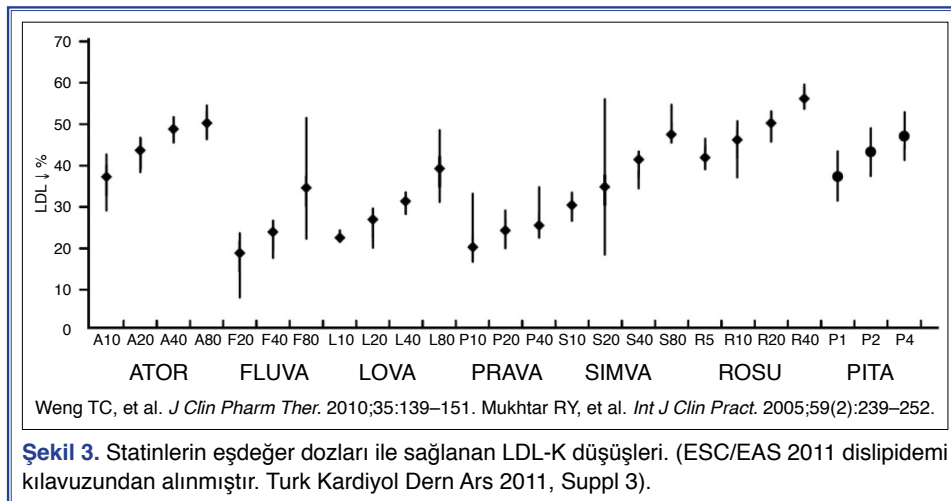
Şekil 2. Farklı uzun süreli çalışmalarda pitavastatin ve diğer statinlerin HDL-K'da sağladığı yüzde artışlar. A 10: Atorvastatin 10 mg; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein; P 1–4: Pitavastatin 1–4 mg; P 2: Pitavastatin 2 mg; P4: Pitavastatin 4 mg; S 40–80: Simvastatin 40–80 mg. (Şekil, 10 numaralı kaynaktan alınmıştır).

edilip 12 hafta süre ile tedavi edildi. Her iki statinle LDL-K, HDL dışı kolesterol ve TG düzeylerinde sağlanan düşüşler benzerdi. Ancak HDL-K'daki yükselme pitavastatin ile anlamlı olarak daha fazlaydı.^[3] Metabolik sendromlu hastalarda LDL-K'daki düşüş pitavastatin ile daha belirgindi. Her iki tedavi de iyi tolere edildi. Ancak atorvastatin ile transaminaz değerlerinde anlamlı bir artış varken, pitavastatin ile bir değişim olmadı. Farklı Avrupa ülkelerinde ve Hindistan'da yapılan, 821 hastayı içeren 18–20 haftalık bir çalışmada dört haftanın sonunda pitavastatin 4 mg'a, atorvastatin 20 mg'a yükseltmişti, çalışma sonunda her iki statin ile LDL-K'da benzer düşüşler sağlandı.^[4]

Dislipidemili hastalarda pitavastatin ile atorvas-

tatini karşılaştıran ve 1529 hastayı içeren yedi çalışmanın meta-analizinde her iki statinin total kolesterol, LDL- K ve TG düşürücü etkileri benzerdi, ancak pitavastatinin HDL-K yükseltici etkisi anlamlı olarak daha fazla bulundu (%1.78, p=0.03).^[5]

PATROL (Randomized Head-to-Head Comparison of Pitavastatin, Atorvastatin, and Rosuvastatin for Safety and Efficacy (Quantity and Quality of LDL)) çalışmasında LDL-K yüksekliği ve koroner arter hastalığı risk faktörleri olan 302 hastada atorvastatin, rosuvastatin ve pitavastatin başabaş 16 hafta sürede karşılaştırıldı.^[6] Hastalar 10 mg/gün atorvastatin, 2.5 mg/gün rosuvastatin ve 2 mg/gün pitavastatine randomize edildi. Her üç statin de LDL-K'yı %40–45 düzeyinde



Şekil 3. Statinlerin eşdeğer dozları ile sağlanan LDL-K düşüşleri. (ESC/EAS 2011 dislipidemi kılavuzundan alınmıştır. Turk Kardiyol Dern Ars 2011, Suppl 3).

düşürdü, güvenlik profilleri de farklı değildi. Atorvastatin ve rosuvastatin ile HbA1C düzeyleri arttı. Şekil 1'de pitavastatini diğer statinlerle karşılaştıran kısa dönem çalışmalarda pitavastatin ve diğer statinlerle elde edilen LDL-K düşüşleri gösterilmiştir^[6-10] (Şekil, 10 numaralı kaynaktan alınmıştır).

Uzun Dönemli Karşılaştırmalı Çalışmalar

Danimarka, Finlandiya, Hindistan, İtalya, Norveç, Rusya ve Birleşik Krallık'taki 72 merkezde gerçekleştirilen çift kör Faz III çalışmada, primer hiperkolesterolemili veya kombine dislipidemili hastalar önce 12 hafta süreyle randomize olarak pitavastatin, atorvastatin ve simvastatin aldılar, daha sonra 52 hafta süreyle açık etiketli pitavastatin 4 mg/gün ile devam ettiler. Çift kör dönemde LDL-K, TG, apoA1, apoB, hsCRP, okside LDL-K düzeylerinde görülen düşmeler izlem sırasında da devam etti. Önemli olarak pitavastatinle ilk 12 haftada gözlenen HDL-K'daki yükselme giderek arttı ve çalışma sonunda %14.3'e ulaştı.^[11] Hastaların %4.1'i tedaviyi istenmeyen etkiler nedeniyle bıraktı, ciddi yan etkilerin hiç biri ilaca bağlı değildi. Miyopati, miyozit veya rabdomiyoliz bildirilmedi. CPK yükselmesi ve miyalji oranları sırasıyla %5.8 ve %4.1 bulundu.

LIVES (Japanese long-term prospective post-marketing surveillance Livalo Effectiveness and Safety) çalışması pitavastatinin günlük uygulamadaki etkinliği ve güvenliğini araştırma amacıyla gerçekleştirildi.^[12] Çalışmanın iki fazı vardı. İlk fazı 104 haftalık bir izlem, beş yıllık uzatılmış kısmına ise pitavastatini üç yıl daha kullanacak hastalar alındı. İlk fazda 20.000 kadar hasta yer aldı. 104 haftanın sonunda hastaların %40.1'i pitavastatin 1 mg, %58.4'ü 2 mg, %1.6'sı 4 mg kullanıyordu. Toplamda LDL-K %29.1 düşmüştü. Bu düşüş birinci ayın sonunda sağlanmıştı ve izlem sırasında devam etti. TG düzeylerinde %22.7 düşüş, HDL-K düzeylerinde %19.9 artma görüldü. Çalışma sonunda Japonya Ateroskleroz Derneği'nin önerdiği hedeflere düşük risklilerin %88.2'si, orta risklilerin %82.7'si, yüksek risklilerin %66.5'i, koroner olay geçirenlerin %50.3'ü ulaştı. Hastaların %10 kadarı hafif veya orta düzeyde istenmeyen etki tanımladı. Pitavastatinin HDL-K üzerindeki etkileri özellikle araştırıldı.^[13] HDL-K başlangıç değeri 40 mg/dL altında olanlarda artış %24.6 olarak bulundu. Artış çalışma boyunca sürmüş ve hatta giderek daha belirginleşmişti. Düşük HDL-K grubunda 12. haftada %14 olan artış 104. haftada %24.9'a ulaşmıştı. Diğer statinlerden pi-

tavastatine geçişte de HDL-K'da anlamlı artış olmuştu. Şekil 2'de uzun süreli çalışmalarda pitavastatinin HDL-K üzerine etkileri gösterilmiştir.^[10]

Şekil 3'de 2011 ESC-EAS kılavuzundaki statinlerin eşdeğer doz tablosu görülmektedir.^[14] Buna göre LDL-K düşürme gücü açısından pitavastatin 1 mg atorvastatin 10 mg'a, pitavastatin 2 mg atorvastatin 20 mg'a ve rosuvastatin 10 mg'a, pitavastatin 4 mg atorvastatin 40 mg ve rosuvastatin 20 mg'a eşdeğer olarak kabul edilebilir.

Pravastatin, rosuvastatin ve pitavastatinin, atorvastatin, lovastatin ve simvastatinden farklı olarak karaciğerde sitokrom P450 sistemi ile ilişkili metabolizmaları yoktur. Bu fark pitavastatinin diğer ilaçlarla çok daha az etkileşimi olmasının nedenidir.^[15] Pitavastatinin siklosporin ile birlikte kullanılması kontrendikedir. Digoksin ve varfarin ile anlamlı etkileşimi yoktur, yine de varfarin kullanan hastada pitavastatin başlandığında INR izlemesi önerilmektedir.^[16] Makrolid antibiyotikler pitavastatinin kan düzeylerini artırır, kullanıldıkları sürece pitavastatinin kesilmesi uygun olur. Gemfibrozilden diğer fibratlara göre kan düzeyi daha az etkilense de birlikte kullanılmaması önerilir. Fenofibrat ile birlikte kullanılabilir.

Yaşlı popülasyonda yapılan bir çalışmada pravastatinden daha etkin bulunmuş ve 60 haftalık bir izlemin sonunda hastaların %89'u ESC/EAS önerilerine göre istenen hedeflere ulaşmıştır. Hastalar pitavastatini çok iyi tolere etmiş ve ciddi miyalji, miyopati olgusu bildirilmemiştir.^[17,18]

Diyabetli ve diyabet gelişme riski olan hastalarda pitavastatinin glukoz metabolizması üzerine olumsuz bir etkisi gözlenmemiştir. LIVES çalışmasının bir alt grup analizinde tip 2 diyabetli hastalarda pitavastatinle HbA1C düzeylerinde azalma gözlenmiştir.^[12] Atorvastatinle pitavastatini karşılaştıran bir çalışmada 44 haftanın sonunda sağlanan LDL-K düşüşleri benzer bulunurken, atorvastatinle başlangıç açlık kan şekeriinde %7.2 artış görülmüş (p<0.02), pitavastatinle saptanan %2.1 artış anlamlı bulunmamıştır.^[19]

Pitavastatin tedavisi ile lipit parametreleri üzerine olan etkisinden bağımsız olarak kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda böbrek fonksiyonunda ve tubulo-interstisyel hasarda düzelme ve mikroalbuminüride azalma saptanmıştır.^[20,21]

Sonuç olarak pazara verilmiş son statin olan pitavastatin LDL-K düşürücü gücü açısından diğer

potent statinlere benzer LDL-K düşüşü sağlayan (4 mg'ı atorvastatin 40 mg, rosuvastatin 20 mg'a eşdeğer), HDL-K yükseltici etkisi özellikle atorvastatine göre anlamlı olarak yüksek, uzun süreli çalışmalarda etkinliği ve güvenliği gösterilmiş bir statindir. Diyabetlilerde ve diyabetli olmayanlarda glukoz metabolizması ile etkileşimi olmaması, böbrek fonksiyonuna olumlu etkilerinin olması (eGFR'yi artırması ve mikroalbuminüriyi azaltması), ilaç etkileşimlerinin diğer statinlere göre daha az olması diğer avantajlarıdır. Halen elimizdeki veriler pitavastatinin kardiyovasküler prognozu da olumlu etkilediği yönünde olmakla birlikte, REAL-CAD gibi yakında sonlanacak randomize kontrollü çalışmalar pitavastatinin kardiyovasküler sonuçları üzerine olan olumlu etkileri konusunda da daha kesin bilgi verecektir.

İlgi çakışması (conflict of interest): *Yazar Recordati İlaç San. ve Tic. A.Ş.'ye profesyonel danışmanlık hizmeti vermiştir.*

KAYNAKLAR

- Saito Y, Yamada N, Teramoto T, Itakura H, Hata Y, Nakaya N, et al. Clinical efficacy of pitavastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, in patients with hyperlipidemia. Dose-finding study using the double-blind, three-group parallel comparison. *Arzneimittelforschung* 2002;52:251-5.
- Eriksson M, Budinski D, Hounslow N. Comparative efficacy of pitavastatin and simvastatin in high-risk patients: a randomized controlled trial. *Adv. Ther* 2011;28: 811-23.
- Yokote K, Bujo H, Hanaoka H, Shinomiya M, Mikami K, Miyashita Y, et al. Multicenter collaborative randomized parallel group comparative study of pitavastatin and atorvastatin in Japanese hypercholesterolemic patients: collaborative study on hypercholesterolemia drug intervention and their benefits for atherosclerosis prevention (CHIBA study). *Atherosclerosis* 2008;201:345-52.
- Budinski D, Arneson V, Hounslow N, Gratsiansky N. Pitavastatin compared with atorvastatin in primary hypercholesterolemia or combined dyslipidemia. *Clin. Lipidol* 2009;4:291-302.
- Poolsup N, Suksomboon N, Wongyaowarat K, Rungkanchananon B, Niyomrat P, Kongsuwan S. Meta-analysis of the comparative efficacy and safety of pitavastatin and atorvastatin in patients with dyslipidaemia. *J. Clin. Pharm. Ther* 2012;37:166-72.
- Saku K, Zhang B, Noda K; PATROL Trial Investigators. Randomized head-to-head comparison of pitavastatin, atorvastatin, and rosuvastatin for safety and efficacy (quantity and quality of LDL): the PATROL trial. *Circ. J* 2011;75:1493-505.
- Ose L, Budinski D, Hounslow N, Arneson V. Comparison of pitavastatin with simvastatin in primary hypercholesterolaemia or combined dyslipidaemia. *Curr. Med. Res. Opin* 2009;25:2755-64.
- Saito Y, Yamada N, Teramoto T, Itakura H, Hata Y, Nakaya N, et al. A randomized, double-blind trial comparing the efficacy and safety of pitavastatin versus pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2002;162:373-9.
- Sansanayudh N, Wongwiwatthanakul S, Putwai P, Dhuma-Upakorn R. Comparative efficacy and safety of low-dose pitavastatin versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia. *Ann. Pharmacother* 2010;44:415-23.
- Barrios V, Escobar C, Zamorano JL. Searching the place of pitavastatin in the current treatment of patients with dyslipidemia. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther* 2013;11:1597-612.
- Ose L, Budinski D, Hounslow N, Arneson V. Long-term treatment with pitavastatin is effective and well tolerated by patients with primary hypercholesterolemia or combined dyslipidemia. *Atherosclerosis* 2010;210:202-8.
- Kurihara Y, Douzono T, Kawakita K, Nagasaka Y. A large-scale, long-term, prospective post-marketing surveillance of pitavastatin (LIVALO Tablet)-LIVALO Effectiveness and safety (LIVES) Study. *Jpn Pharmacol. Ther* 2008;36:709-31.
- Teramoto T, Shimano H, Yokote K, Urashima M. Effects of pitavastatin (LIVALO Tablet) on high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in hypercholesterolemia. *J. Atheroscler. Thromb* 2009;16:654-61.
- Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011;217:3-46.
- Neuvonen PJ. Drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors (statins): the importance of CYP enzymes, transporters and pharmacogenetics. *Curr. Opin Investig. Drugs* 2010;11:323-32.
- Inagaki Y, Hunt T, Arana B, Goshio M, Morgan R. Drug-drug interaction study to assess the effects of multiple-dose pitavastatin on steady-state warfarin in healthy adult volunteers. *J. Clin. Pharmacol* 2011;51:1302-9.
- Stender S, Budinski D, Goshio M, Hounslow N. Pitavastatin shows greater lipid-lowering efficacy over 12 weeks than pravastatin in elderly patients with primary hypercholesterolaemia or combined (mixed) dyslipidaemia. *Eur. J. Prev. Cardiol* 2013;20:40-53.
- Stender S, Budinski D, Hounslow N. Pitavastatin demonstrates long-term efficacy, safety and tolerability in elderly patients with primary hypercholesterolaemia or combined (mixed) dyslipidaemia. *Eur. J. Prev. Cardiol* 2013;20:29-39.
- Gumprecht J, Goshio M, Budinski D, Hounslow N. Comparative long-term efficacy and tolerability of pitavastatin 4 mg and atorvastatin 20-40 mg in patients with type 2 diabetes mellitus and combined (mixed) dyslipidaemia. *Diabetes. Obes. Metab* 2011;13:1047-55.
- Kimura K, Shimano H, Yokote K, Urashima M, Teramoto T. Effects of pitavastatin (LIVALO tablet) on the estimated glomerular filtration rate (eGFR) in hypercholesterolemic patients with chronic kidney disease. Sub-analysis of the LIVALO Effectiveness and Safety (LIVES) Study. *J. Atheroscler. Thromb* 2010;17:601-9.
- Kimura S, Inoguchi T, Yokomizo H, Maeda Y, Sonoda N, Takayanagi R. Randomized comparison of pitavastatin and pravastatin treatment on the reduction of urinary albumin in patients with type 2 diabetic nephropathy. *Diabetes. Obes. Metab* 2012;14:666-9.