



**ΠΙΤΑΒΑΣΤΑΤΙΝΗ: ΜΙΑ ΝΕΑ  
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΣΤΑΤΙΝΗ**

**ΜΩΥΣΗΣ ΕΛΙΣΑΦ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ  
ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**

# ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΤΗΣ ΡΙΤΑΒΑΣΤΑΤΙΝ

- ❖ Λιπόφιλη συνθετική στατίνη
- ❖ Δεν είναι προφάρμακο
- ❖ Απορροφάται (>80%) από το ΓΕΣ
- ❖ Υψηλή βιοδιαθεσιμότητα >60% που δεν επηρεάζεται από τη λήψη τροφής
- ❖ Σύνδεση με πρωτεΐνες >96%
- ❖ Δοσολογικό εύρος 1-4mg/d
- ❖ Νεφρική απέκκριση <2%
- ❖ Χρόνος ημίσειας ζωής 11h
- ❖ Μεταβολισμός διαμέσου του κυτοχρώματος P450: ελάχιστος (2C9)
- ❖ Η ηλικία δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική του φαρμάκου
- ❖ Αύξηση επιπέδων του φαρμάκου σε ασθενείς με ηπατική νόσο

# PITAVASTATIN KAI MEIΩΣH THΣ LDL CHOL

1mg/d	-34%
2mg/d	-42%
4mg/d	-47%

# PITAVASTATIN VS SIMVASTATIN

2mg: -39%

20mg: -35%

p=0.014

4mg: -44%

40mg: -43%

p=NS

Ose L et al: *CMRO* 2009;25: 2755-2764

PITAVASTATIN (2mg/d)  
vs ATORVASTATIN (10mg/d)

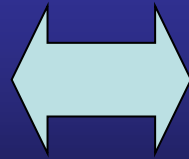
T CHOL            -28%            vs            -29%

LDL CHOL        -38%            vs            -41%

HDL CHOL        -3%             vs            -7%

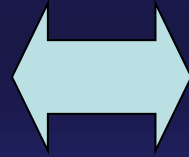
TRG                -11%            vs            -21%

**2mg/d PITAVASTATIN**



**10mg/d ATORVASTATIN**

**4mg/d PITAVASTATIN**



**20mg/d ATORVASTATIN**

New evidence on pitavastatin efficacy and safety in clinical studies: Pitavastatin is a useful potent statin in raising HDL CHOL as well as in lowering of LDL CHOL

Expert Opin Pharmacother 2010;11: 817-828

# ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΠΙΤΑΒΑΣΤΑΤΙΝ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΗΣ HDL CHOL (1)

## ΠΙΤΑΒΑΣΤΑΤΙΝ VS ΑΤΟΡΒΑΣΤΑΤΙΝ

2mg/d: +4%

10mg/d +3%

4mg/d: +5%

20mg/d +2.5%



# ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΡΙΤΑΒΑΣΤΑΤΙΝ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΗΣ HDL CHOL (2)

η=43 ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία και ↓  
HDL CHOL

ΡΙΤΑΒΑΣΤΑΤΙΝ:

↑ HDL CHOL από 36 → 40mg/dl,  $p < 0.001$

↑ Apo A<sub>1</sub> από 108 → 118mg/dl,  $p < 0.01$

# ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΡΙΤΑΒΑΣΤΑΤΙΝ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΗΣ HDL CHOL (3)

ΡΙΤΑΒΑΣΤΑΤΙΝ vs ΑΤΟΡΒΑΣΤΑΤΙΝ

2mg/d

10mg/d

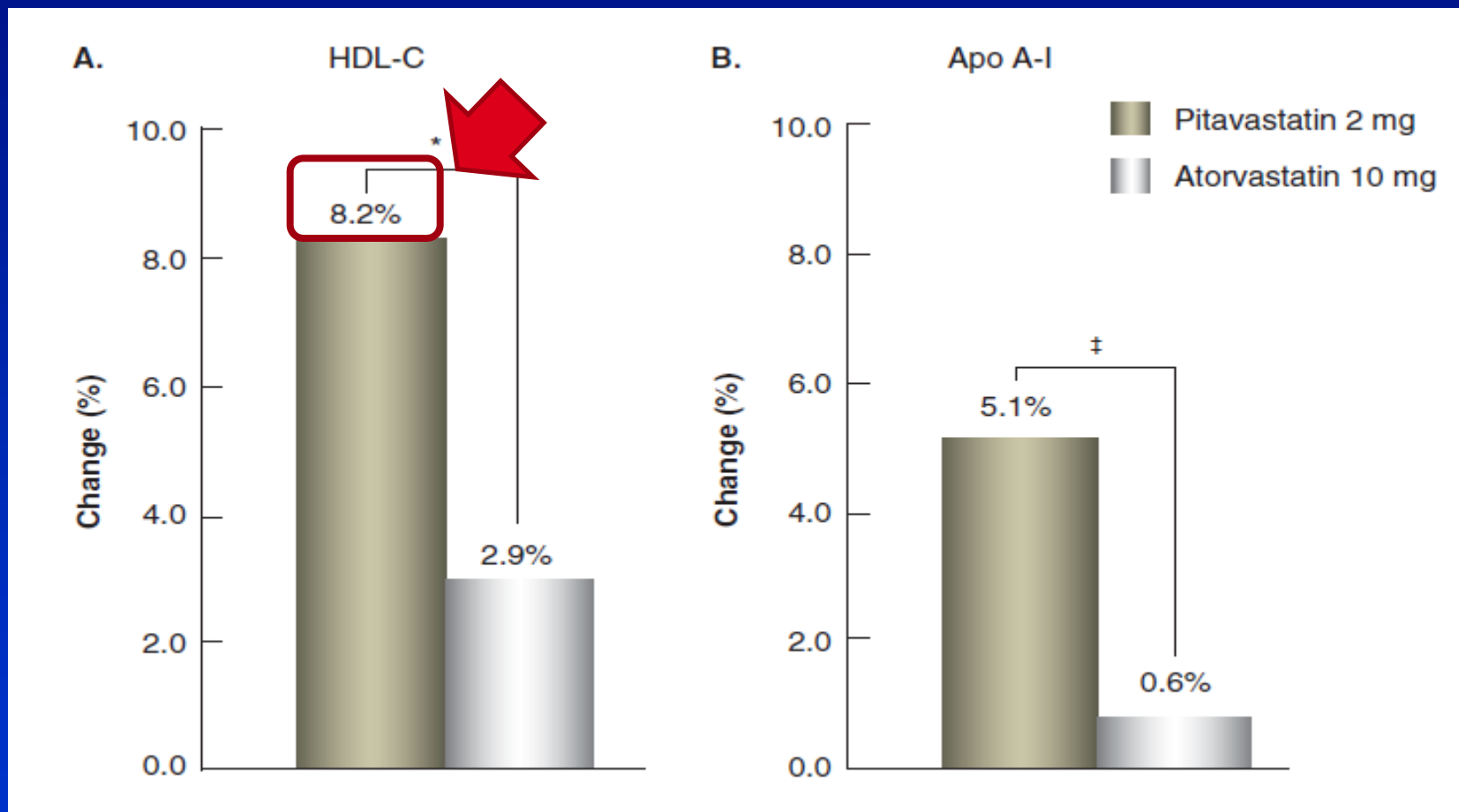
+8.2%

p=0.031

+2.9%

# Significant increases in HDL-C and apoA1 with pitavastatin 2 mg vs. atorvastatin 10 mg at 12 months

\*P = 0.031 ‡P = 0.019



- Both treatments were well tolerated

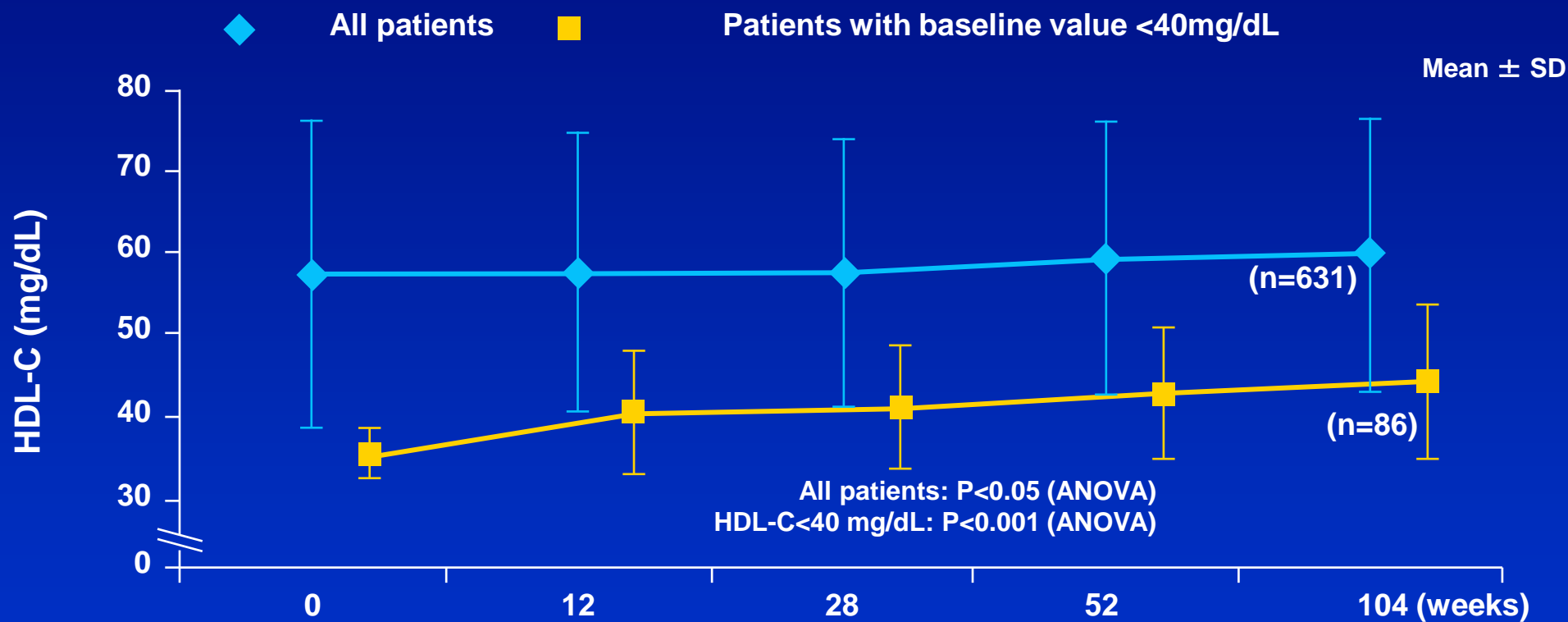
# ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΡΙΤΑΒΑΣΤΑΤΙΝ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΗΣ HDL CHOL (4)

## ΡΙΤΑΒΑΣΤΑΤΙΝ:

↑ HDL CHOL κατά 5.9%

↑ HDL CHOL κατά 24.6% σε άτομα με  
HDL CHOL <40mg/dl

# LIVES HDL-C subanalysis: HDL-C levels continue to increase over time



# THE COMPACT - CAD STUDY

Ασθενείς με στεφανιαία νόσο, υπερχοληστερολαιμία και HDL CHOL <50mg/dl

Τυχαιοποίηση σε ΡΙΤΑ (2-4mg/d) vs ΑΤΟΡΒΑ (10-20mg/d) , 30 μήνες

ΡΙΤΑ ⇒ ↑ HDL CHOL κατά 7mg/dl

ΑΤΟΡΒΑ ⇒ ↑ HDL CHOL κατά 2.3mg/dl

ΡΙΤΑ ⇒ ↑ adiponectin

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΥΠΟ ΑΓΩΓΗ ΜΕ ΣΤΑΤΙΝΗ ΚΑΙ  
HDL CHOL < 40mg/dl



ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΡΙΤΑ (2mg/d)



↑ HDL CHOL από 37 ⇒ 40mg/dl (p < 0.05)

J Clin Med Res 2012;4: 385-392

# COMPARISON OF ATORVASTATIN , PITAVASTATIN AND ROSUVASTATIN FOR RESIDUAL CARDIOVASCULAR RISK USING NON FASTING BLOOD SAMPLES

ATO → PIT

ROS → PIT

PIT → ATO

HDL CHOL

1.43 → 1.54

1.46 → 1.57

1.44 → 1.36

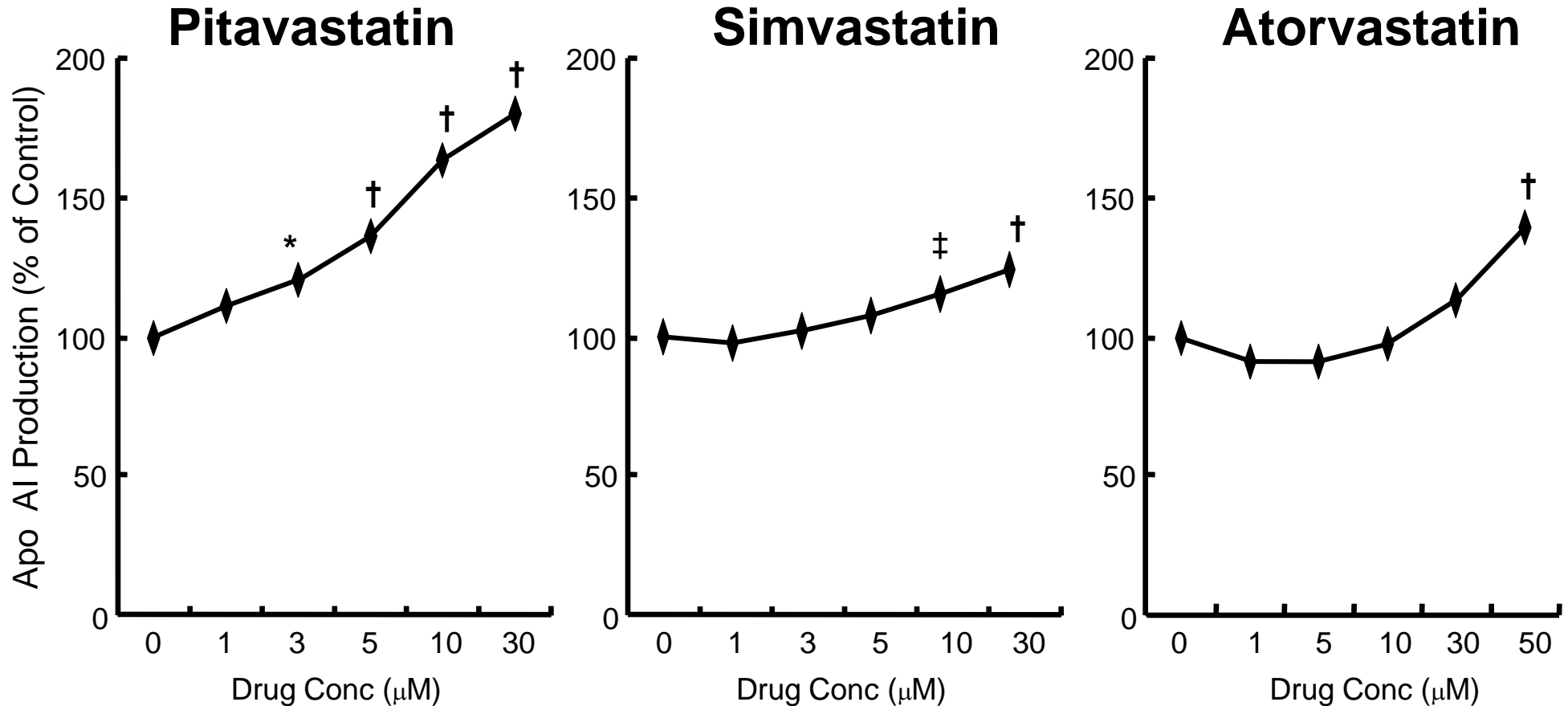
mmol/L

mmol/L

mmol/L



## Effect of Statins on Apo AI Production



Hep G2 cells were treated for 48h with various concentrations of statins (1-30 μM and 50 μM). The apo AI in the cultured medium was determined by ELISA kit.

\* $P < .05$ , † $P < .001$ , ‡ $P < .01$ , Dunnett's test.

Maejima. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;324:835.

# ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΡΙΤΑΒΑΣΤΑΤΙΝ (2mg/d) ΣΤΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΩΝ HDL ΣΩΜΑΤΙΔΙΩΝ

↓ LDL CHOL κατά 39%

↑ HDL CHOL κατά 9%

↑ της ικανότητας μεταφοράς χοληστερόλης κατά 8.6% ( $p < 0.05$ )

↑ δραστηριότητας της PON-1 (κατά 10%)



↑ αντιοξειδωτικής δράσης των HDL

Heart Vessels

DOI 10.1007/s00380-013-0466-3

---

ORIGINAL ARTICLE

## **High HDL cholesterol level after treatment with pitavastatin is an important factor for regression in carotid intima-media thickness**

**Kenji Okumura · Hideto Tsukamoto · Hideyuki Tsuboi · Haruo Hirayama ·  
Haruo Kamiya · Masato Watarai · Ryoji Ishiki · Toyoaki Murohara ·  
on behalf of the Samurai Study Investigators**

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΠΙΤΑΒΑΣΤΑΤΙΝ  
ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΩΝ ΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΙΩΝ  
(σε άτομα με TRG > 150mg/dl)

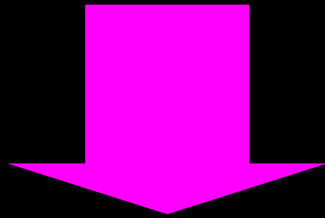
ΠΙΤΑΒΑΣΤΑΤΙΝ (2mg/d) -23%

J Clin Ther Med 2001;17: 829-855

ΠΙΤΑΒΑΣΤΑΤΙΝ (4mg/d) -42%

J Clin Ther Med 2001;17: 789-806

$\text{NON HDL CHOL} = \text{T CHOL} - \text{HDL CHOL}$



Η ΠΙΟ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΑΘΗΡΩΓΟΝΟΣ  
ΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΗ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ  
ΚΥΡΙΩΣ ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ↑ TRG

# ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΠΙΤΑΒΑΣΤΑΤΙΝ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΗΣ NON-HDL CHOL

**ΠΙΤΑΒΑΣΤΑΤΙΝ**

vs

**ΑΤΟΡΒΑΣΤΑΤΙΝ**

(2mg/d)

(10mg/d)

**-39%**

**-40.3%**

# ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΡΙΤΑΒΑΣΤΑΤΙΝ ΣΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΩΝ ΑΘΗΡΩΓΟΝΩΝ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΩΝ


n=34 ασθενείς με διαβήτη, ΡΙΤΑΒΑΣΤΑΤΙΝ  
(2mg/d)

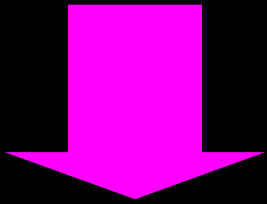
↓ sd LDL, ↑ διαμέτρου των LDL σωματιδίων  
↓ remnant-like particle cholesterol (RLP-C)

Life Sci 2002;7: 2403-2412

# ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΡΙΤΑΒΑΣΤΑΤΙΝ

Glucoronization

ΡΙΤΑΒΑΣΤΑΤΙΝ  ΡΙΤΑΒΑΣΤΑΤΙΝ LACTONE  
(αδρανής)



Πρόσληψη από τα ηπατοκύτταρα διαμέσου του organic anion transporter protein 2 (OATP 2)

+ ΚΥΚΛΟΣΠΟΡΙΝΗ  ↑↑ επίπεδα πιταβαστατίνης



# ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑ ΤΗΣ ΡΙΤΑΒΑΣΤΑΤΙΝ

Απουσία αλληλεπίδρασης με φάρμακα ή ουσίες (π.χ. χυμός grapefruit) που επηρεάζουν το μεταβολισμό του P4503A4

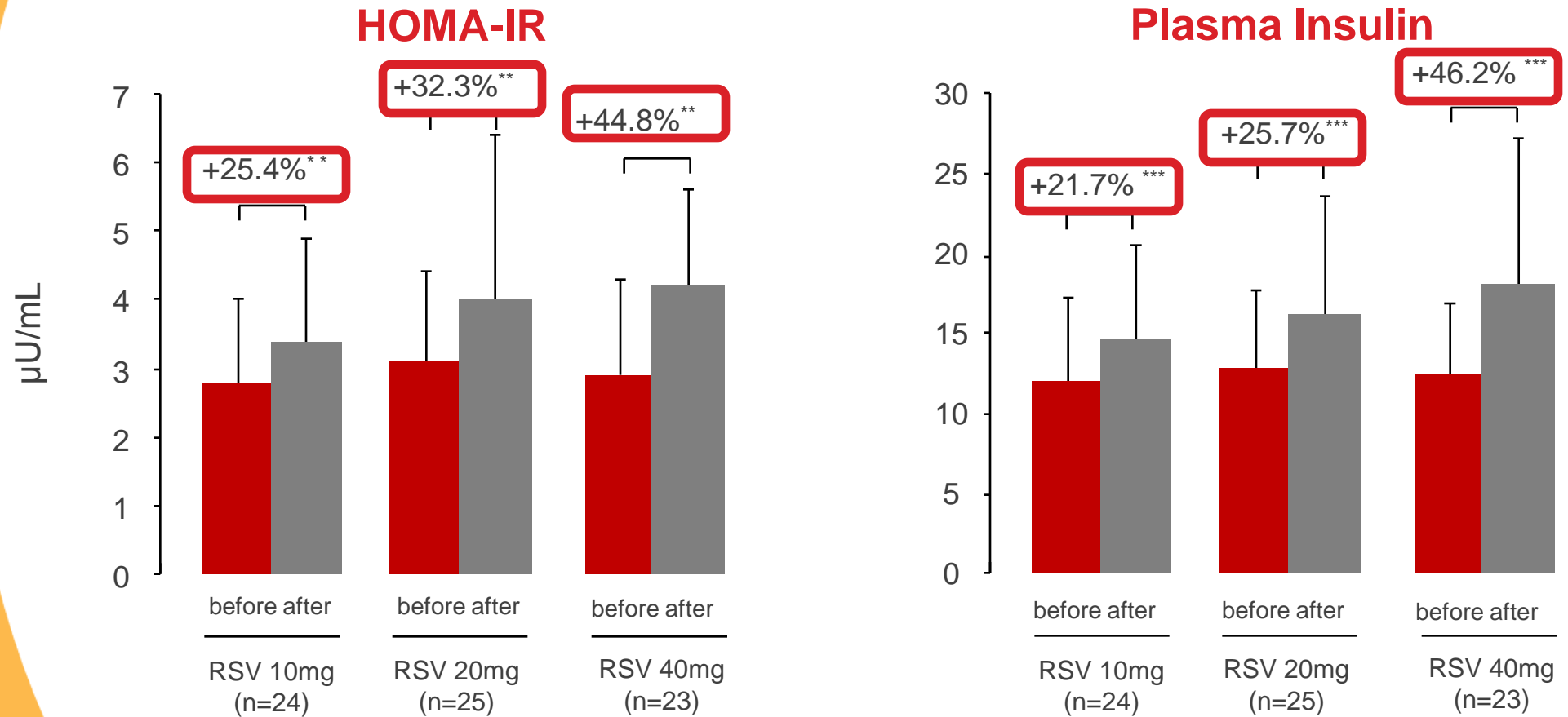
⇒ φάρμακο εκλογής σε ασθενείς που ταυτόχρονα παίρνουν πολλά φάρμακα

ORIGINAL PAPER

# Rosuvastatin treatment is associated with an increase in insulin resistance in hyperlipidaemic patients with impaired fasting glucose

M. S. Kostapanos, H. J. Milionis, A.-D. Agouridis, C. V. Rizos, M. S. Elisaf

# Rosuvastatin Causes Dose Dependent Insulin Resistance After 12 Weeks in Hyperlipidaemic Patients with Impaired Fasting Glucose



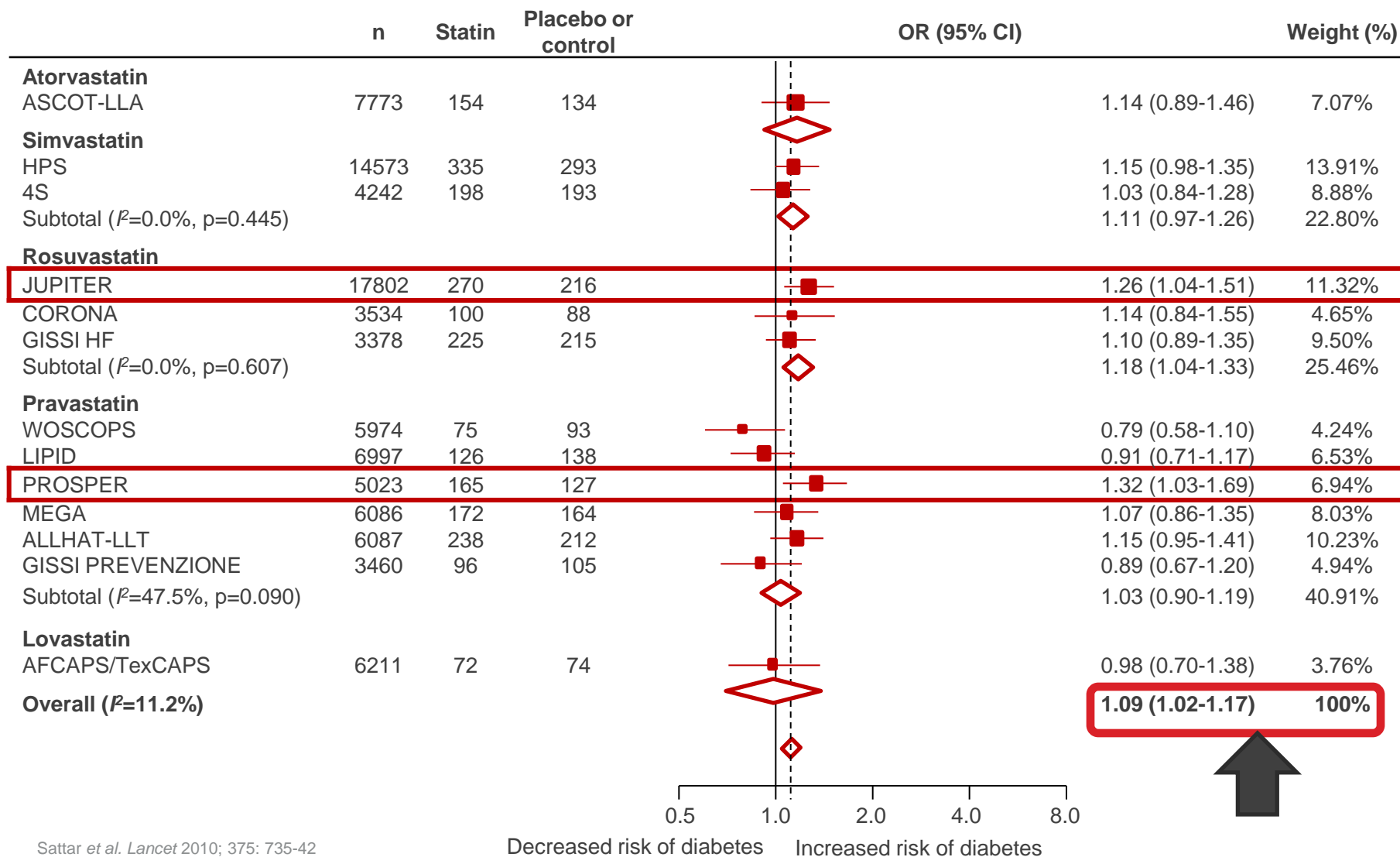
RSV: rosuvastatin; \*\*\* p<0.001; \*\* p<0.01 (vs. before)

HOMA-IR: Homeostatic Model of Insulin Resistance

Kostapanos et al. *Int J Clin Pract* 2009;63:1308-1313.

# Statins Increase the Risk of New Onset T2DM

## 9% risk of diabetes over 4 years (n=91,140)



# ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΡΙΤΑΒΑΣΤΑΤΙΝ ΣΤΗΝ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΙΑ ΤΩΝ ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΩΝ

ΡΙΤΑΒΑΣΤΑΤΙΝ (1mg-2mg/d), 79 ασθενείς με  
διαβήτη τύπου 2, 8 εβδομάδες

Γλυκόζη (mmol/L):  $8.2 \pm 2.7$    $8.3 \pm 2.1$

HbA<sub>1c</sub> (%):  $7.3 \pm 1.6$    $7.3 \pm 1.5$

# ΠΙΤΑΒΑΣΤΑΤΙΝ VS ΑΤΟΡΒΑΣΤΑΤΙΝ ΣΤΗΝ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΙΑ ΤΩΝ ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΩΝ

ΑΤΟΡΒΑΣΤΑΤΙΝ ΠΡΑΒΑΣΤΑΤΙΝ ΠΙΤΑΒΑΣΤΑΤΙΝ  
(10mg/d) (10mg/d) (2mg/d)

Επίπεδα γλυκόζης  
(mg/dl)

147 → 176

136 → 134

155 → 154

HbA<sub>1c</sub> (%)

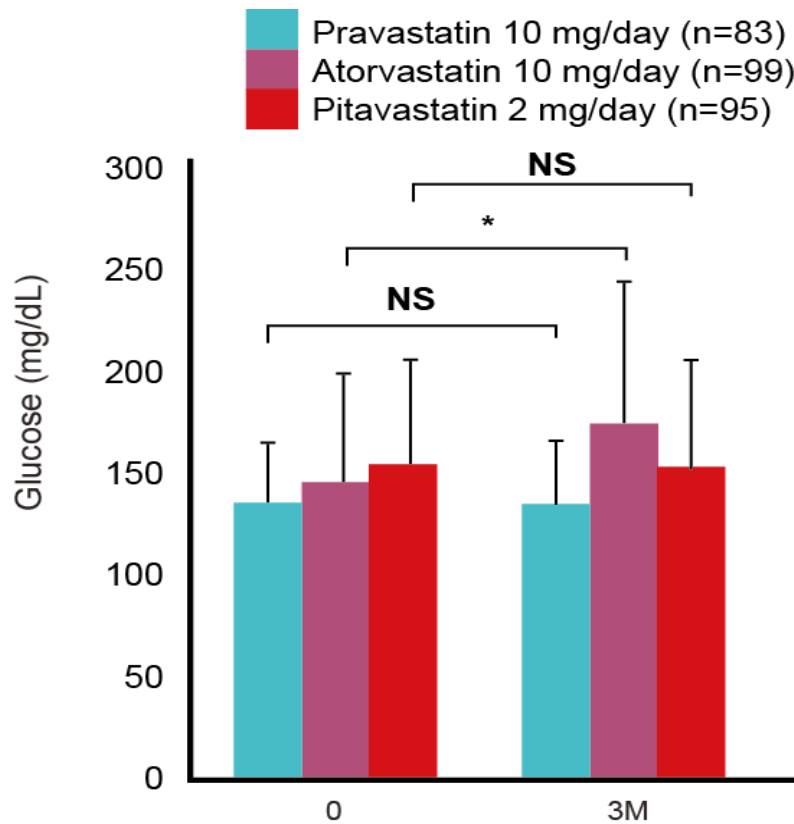
7 → 7.4

6.9 → 6.9

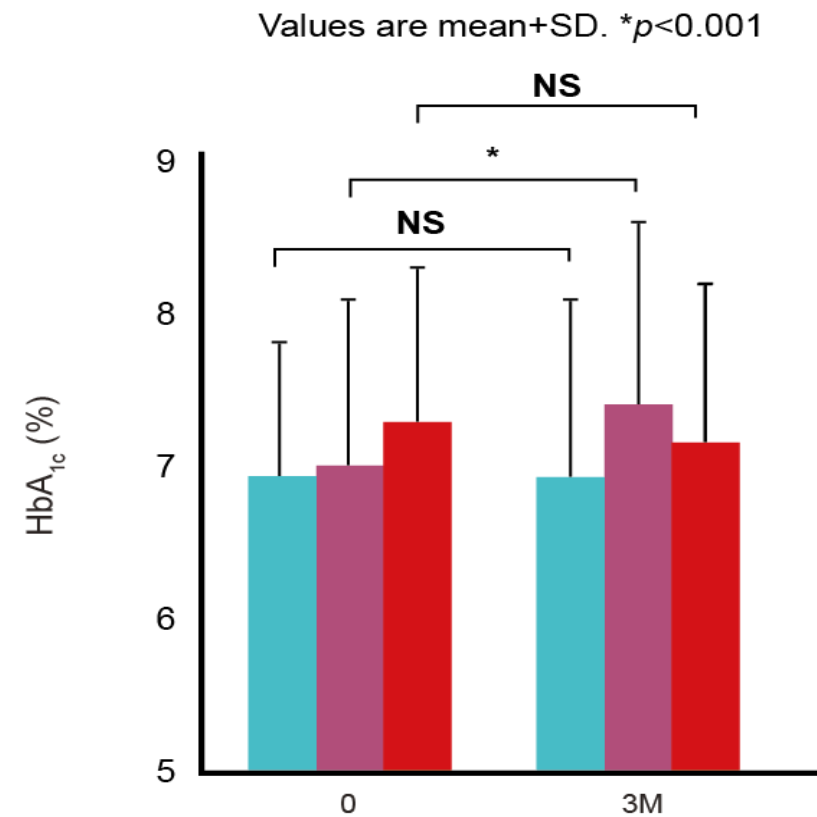
7.3 → 7.2

# Pitavastatin Does not Have an Adverse Effect on Glycaemic Control in People With Type 2 Diabetes

Changes in fasting plasma glucose levels before and after pitavastatin treatment

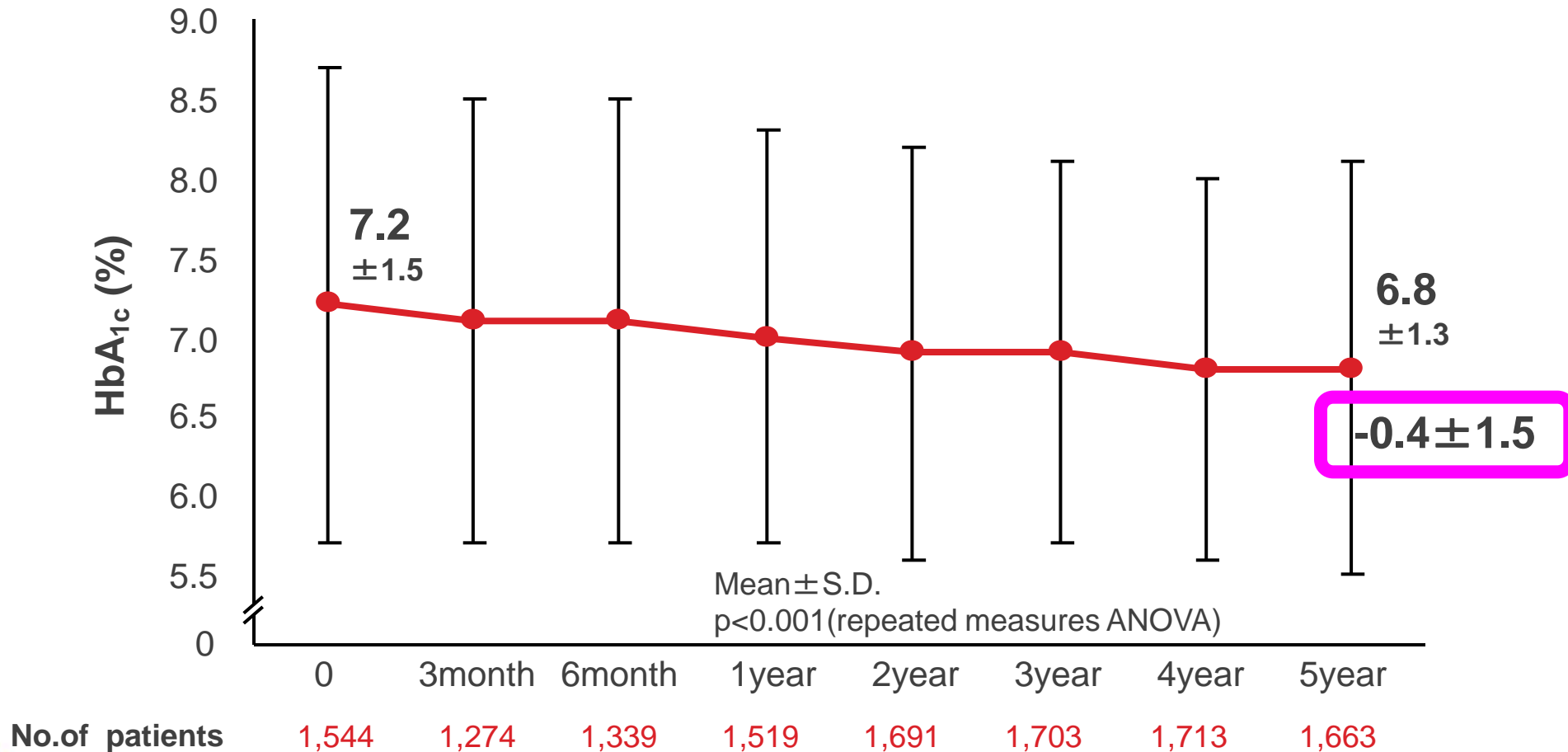


HbA<sub>1c</sub> levels at baseline and after 3 months of pitavastatin treatment



# LIVES Extension Study (DM Patients)

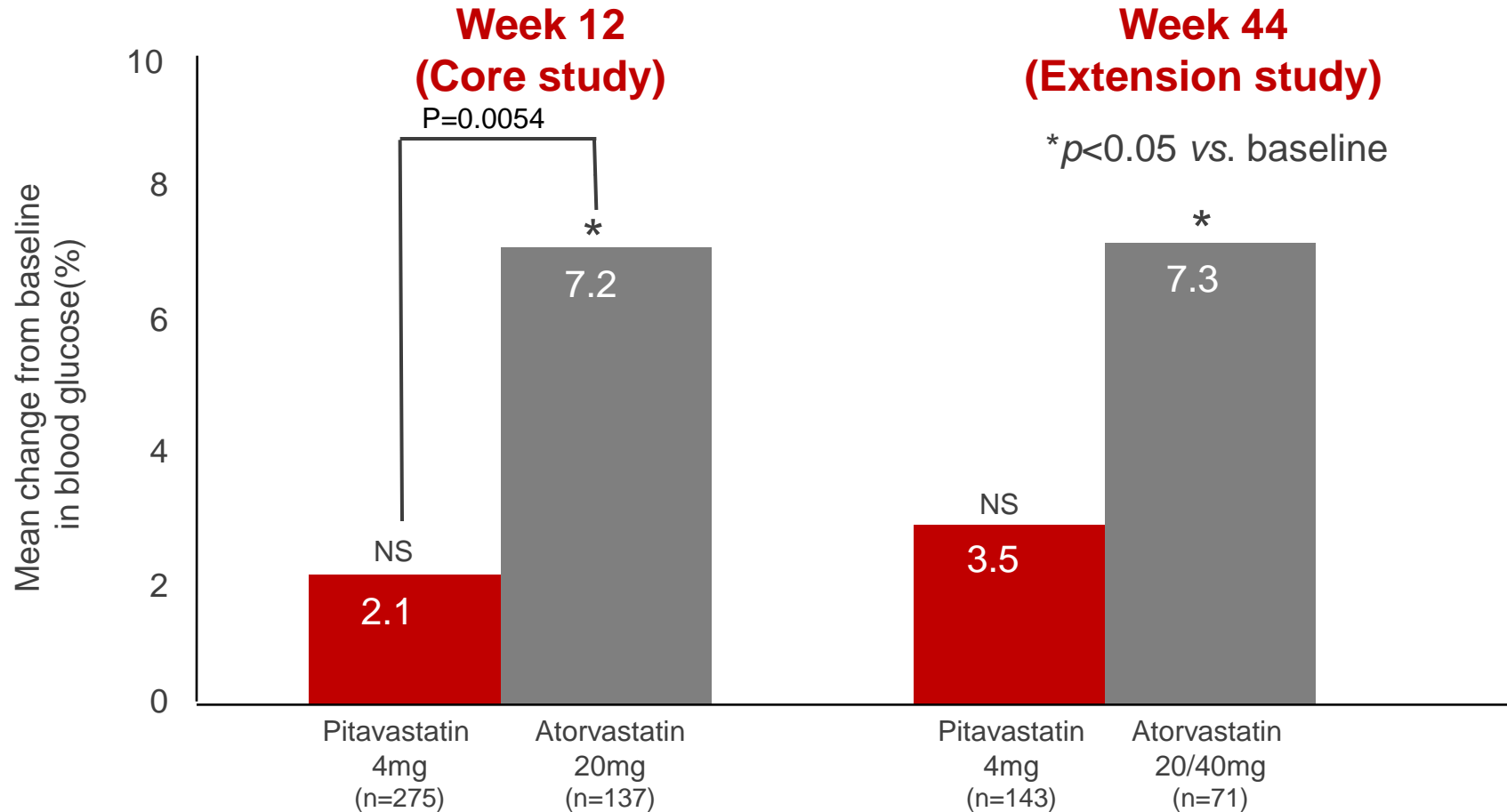
HbA<sub>1c</sub> levels significantly decrease over time with pitavastatin





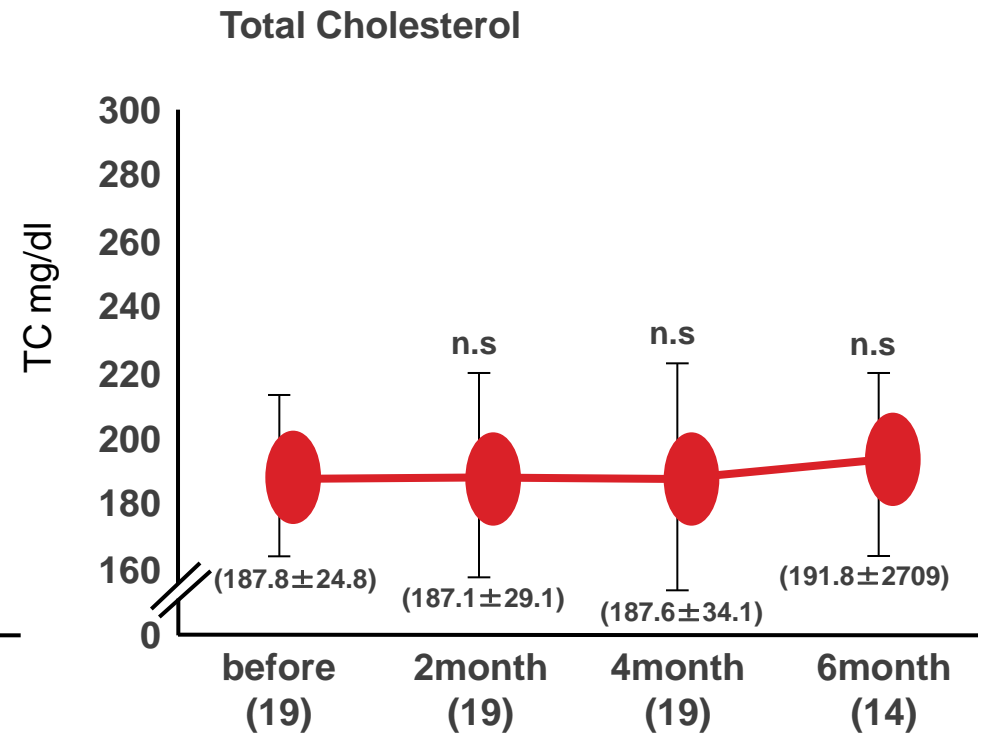
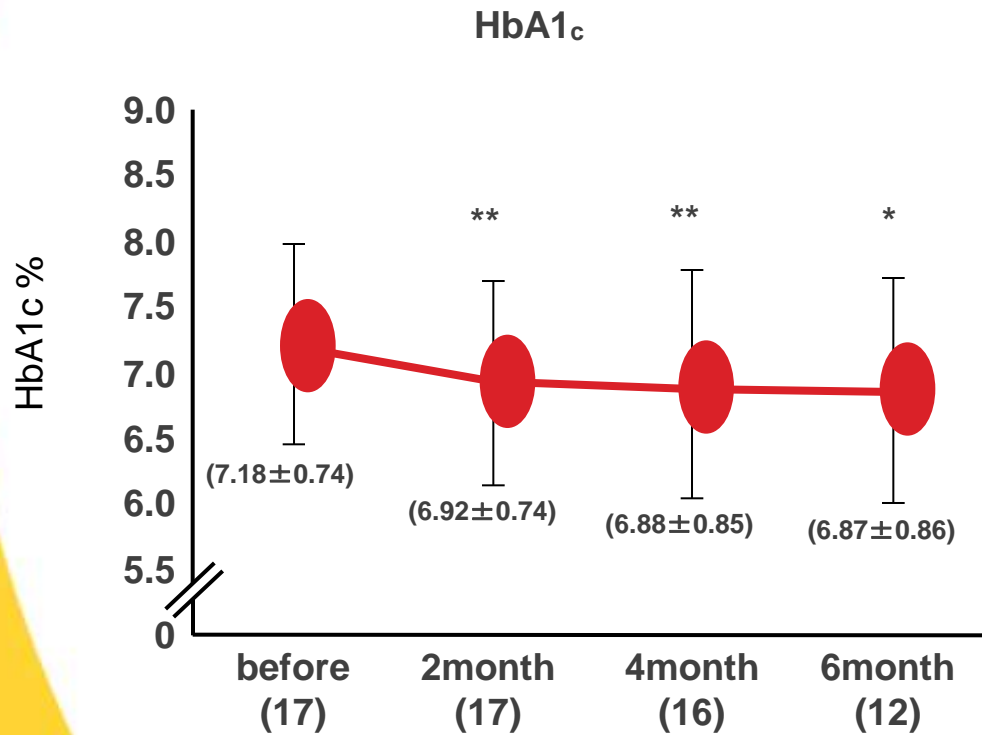
# Pitavastatin has No Effect on Blood Glucose After 12 or 44 Weeks Among Patients with T2DM and Mixed Dyslipidaemia

Prospective randomised trial



# HbA1c Levels Significantly Decreased in Patients with DM and HC Switching From Atorvastatin to Pitavastatin; Total Cholesterol Levels were Unaffected

Study endpoints included the absolute change from baseline in lipids, target goal attainment and safety (HbA1c, CK, AST, ALT)



\*  $p < 0.05$  \*\*  $p < 0.01$  (vs. before)  
n.s.: not significant (paired-t)

Kotani K et al: Prog Med 2006;26(10): 2537.

Type2 diabetes with HC (new 29, switching 39)  
Pitava 2mg/day for 6 months

# PITAVASTATIN (4mg/d) AND PARAMETERS OF GLUCOSE HOMEOSTASIS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME (D=180days)

**HbA<sub>1c</sub>** 5.4% vs 5.4%

**Quicki index** 0.15 vs 0.15

**HOMA-IR index** 2.2 vs 2.7

**INSULIN (pmol/L)** 55.9 vs 70.1

# **J-PREDICT**

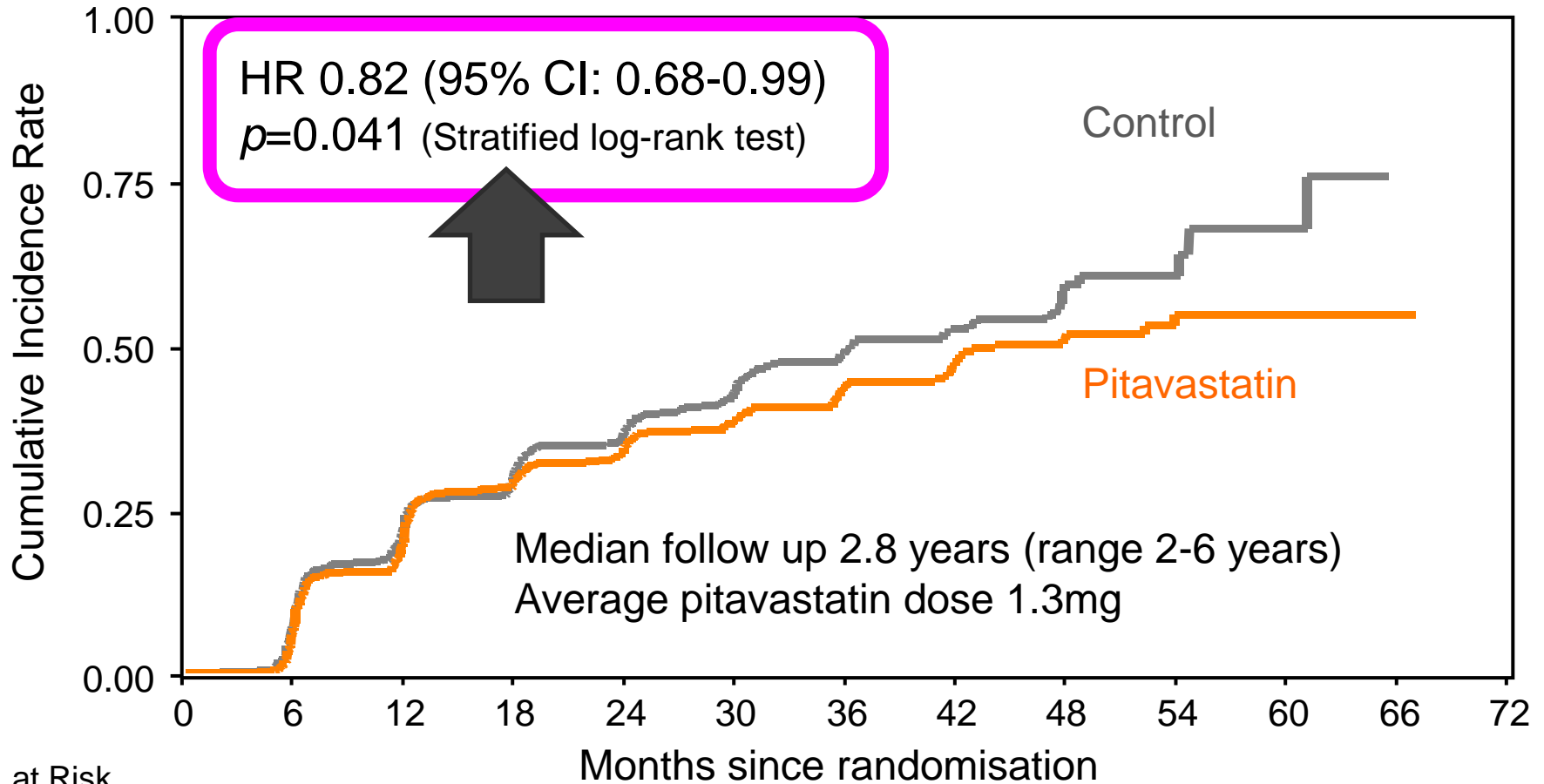
# Overview



## Japan PREvention trial of Diabetes by pitavastatin in patients with impaired gluCose Tolerance

<b>Population</b>	IGT
<b>Primary endpoint</b>	Cumulative incidence of diabetes (75g OGTT test)
<b>Study drug</b>	Pitavastatin 1–2 mg/day vs. control
<b>Target No. of patients</b>	1,240 (620 in each group)
<b>Duration</b>	5 year follow up
<b>Principal investigator</b>	Prof. Takashi Kadowaki (Tokyo University)

# Pitavastatin reduced the incidence of diabetes by 18% after a median of 2.8 years



No. at Risk

Control	556	500	405	350	277	190	123	77	42	15	5
Pitavastatin	534	475	385	320	263	178	124	101	68	30	23

# Conclusions

- This is the first report of a prospective intervention study to clarify the effect of statins on the incidence of diabetes
- In Japanese patients with IGT:

1) Pitavastatin reduced the incidence of diabetes by 18%, as a primary outcome, after a median of 2.8 years


2) Pitavastatin significantly reduced LDL cholesterol and triglycerides levels

Further data will be released in due course.

Drug Design, Development and Therapy

Dovepress

open access to scientific and medical research

 Open Access Full Text Article

REVIEW

# Place of pitavastatin in the statin armamentarium: promising evidence for a role in diabetes mellitus



Ray *Cardiovascular Diabetology* 2013, **12**(Suppl 1):S3  
<http://www.cardiab.com/supplements/12/S1/S3>



**REVIEW**

**Open Access**

# Statin diabetogenicity: guidance for clinicians

Kausik Ray\*

# PITAVASTATIN WOULD BE FAVOURED FOR THE TREATMENT OF METABOLIC SYNDROME

## PITAVASTATIN

Όχι αυξημένα επίπεδα LDL CHOL

Σημαντική μείωση

Αύξηση TRG/Μείωση HDL CHOL

↓ TRG, ↑ HDL CHOL

Πολλά συγχορηγούμενα φάρμακα

Απουσία

σημαντικών αλληλεπιδράσεων

# ΔΥΝΗΤΙΚΑ ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΡΙΤΑΒΑΣΤΑΤΙΝ ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

↓↓↓ LDL CHOL  
↑ HDL CHOL



Όχι μεταβολές της γλυκόζης, ινσουλίνης, HbA<sub>1c</sub>, ή του δείκτη HOMA

↓ HbA<sub>1c</sub> ? [ευνοϊκή επίδραση στην ομοιοστασία των υδατανθράκων]

Προστασία στη διαβητική νεφροπάθεια  
(↓ μικροαλβουμινουρίας, ↑ eGFR): αντιφλεγμονώδης,  
αντιοξειδωτική, αντιαθηρωγόνος δράση

Μικρή πιθανότητα αλληλεπίδρασης με άλλα φάρμακα

# ΠΛΕΙΟΤΡΟΠΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΡΙΤΑΝΑΣΤΑΤΙΝ

---

ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΔΡΑΣΕΙΣ (↓ hs CRP)

ΝΕΦΡΟΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ

(↓ πρωτεϊνουρίας / βελτίωση της νεφρικής  
λειτουργίας)

# JAPAN-ACS STUDY

## ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΞΕΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

ΠΙΤΑΒΑΣΤΑΤΙΝ

(4mg/d)

ΑΤΟΡΒΑΣΤΑΤΙΝ

(20mg/d)

Ποσοστιαία  
μεταβολή του όγκου των  
αθηρωματικών πλακών  
(με IVUS)

-16.9%

p=NS

-18.1%

# LOW-LONG TREATMENT WITH PITAVASTATIN IS EFFECTIVE AND WELL TOLERATED BY PATIENTS WITH PRIMARY HYPERCHOLESTEROLEMIA OR COMBINED DYSLIPIDEMIA

n=1353, pitavastatin 4mg/d, 52 εβδομάδες

LDL CHOL	-42.9%
Non HDL CHOL	-39.6%
TRG	-17.5%
HDL CHOL	14.3%
OX LDL	-30%
hsCRP	-30%

# ΠΙΤΑΒΑΣΤΑΤΙΝ

- ΝΕΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΣΤΑΤΙΝΗ (+ ↑ HDL CHOL)
- ΔΙΑΘΕΤΕΙ ΠΛΕΙΟΤΡΟΠΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ
- ΔΕΝ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑ ΜΕ ΑΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΑ
- ΔΕΝ ΑΣΚΕΙ ΔΥΣΜΕΝΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΙΑ ΤΩΝ ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΩΝ
- ΕΧΕΙ ΑΝΤΙΑΘΗΡΩΓΟΝΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ