

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
кафедра соціальної фармації**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: **«СОЦІАЛЬНО-ЕКОНОМІЧНІ ПІДХОДИ ЗАСТОСУВАННЯ
ГІПОЛІПДЕМІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ У ЛІКУВАННІ ШЕМІЧНОЇ
ХВОРОБИ СЕРЦЯ»**

Виконав: здобувач вищої освіти групи Фм19(3,10д)мед
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація

Анастасія КАВУН

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
соціальної фармації, к.фарм.н., доцент Юлія КОРЖ

Рецензент: професор закладу вищої освіти кафедри
організації та економіки фармації, д.фарм.н., професор
Ганна ПАНФІЛОВА

АНОТАЦІЯ

У кваліфікаційній роботі представлені результати аналізу соціально-економічні підходи застосування гіполіпідемічних препаратів у лікуванні ішемічної хвороби серця. Проведено фармакоеконічний аналіз ефективності застосування гіполіпідемічних препаратів у лікуванні ішемічної хвороби серця.

Робота представлена на 41 сторінці машинописного тексту та складається із анотації, вступу, трьох розділів, загальних висновків, переліку використаних літературних джерел, якій містить 48 пункти. Робота проілюстрована 3 рисунками та 10 таблицями.

Ключові слова: соціально-економічні підходи, лікарські препарати, статини, фармакоеконічний аналіз, ішемічна хвороба серця

ANNOTATION

The qualifying work presents the results of the analysis of socio-economic approaches to the use of hypolipidemic drugs in the treatment of coronary heart disease. A pharmacoeconomic analysis of the effectiveness of the use of hypolipidemic drugs in the treatment of coronary heart disease was carried out. The work is presented on 41 pages of typewritten text and consists of an abstract, an introduction, three sections, general conclusions, a list of used literary sources, which contains 48 items. The work is illustrated with 3 figures and 10 tables.

Key words: socio-economic approaches, drugs, statins, pharmacoeconomic analysis, coronary heart disease

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	4	
ВСТУП	5	
РОЗДІЛ I СЕРЦЕВО-СУДИННІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЯК МЕДИЧНА ТА СОЦІАЛЬНА ПРОБЛЕМА	8	
1.1.	Дослідження показників захворюваності та смертності населення від серцево-судинних захворювань в Україні та світі	8
1.2.	Аналіз факторів ризику виникнення ішемічної хвороби серця та ефективність гіполіпідемічної терапії	11
	ВИСНОВКИ ДО ПЕРШОГО РОЗДІЛУ	19
РОЗДІЛ II ОЦІНКА СУЧАСНОГО СТАНУ ДОСЛІДЖЕНЬ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ГІПОЛІПІДЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ЛІКУВАННІ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ	20	
2.1.	Характеристика досліджень ефективності використання статинів у лікуванні ішемічної хвороби серця	20
2.2.	Дослідження перспективних та сучасних підходів до гіполіпідемічної терапії	26
	ВИСНОВКИ ДО ДРУГОГО РОЗДІЛУ	30
РОЗДІЛ III ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ СТАТИНІВ ХВОРИМ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ	31	
3.1.	Фармакоєкономічний аналіз застосування статинів у лікуванні ішемічної хвороби серця методом «мінімізація витрат»	31
3.2.	Фармакоєкономічний аналіз застосування статинів у лікуванні ішемічної хвороби серця методом «витрати-ефективність»	37
	ВИСНОВКИ ДО ТРЕТЬОГО РОЗДІЛУ	40
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	41	
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	42	
ДОДАТКИ	49	

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ЗОЗ – заклад охорони здоров'я

ЗХС – загальний холестерин

ІМ – інфаркт міокарда

ІХС – ішемічна хвороба серця

ЛЗ – Лікарський засіб

ЛП – Лікарський препарат

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я

НІЗ – неінфекційні захворювання

ОЗ – охорона здоров'я

ТГ – тригліцериди

ХС – холестерин

ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїди високої щільності

ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїди низької щільності

ЦД – цукровий діабет

NCEP – National Cholesterol Education Program

WHO – World Health Organization

ВСТУП

Актуальність теми. Станом на сьогодні серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються однією з головних причин смертності в усьому світі. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, щорічно від кардіоваскулярної патології гинуть у середньому більш ніж 17 млн осіб населення земної кулі. Так, у розвинених країнах світу показники летальності від серцево-судинних хвороб знижуються, тоді як у країнах з низьким рівнем економічного розвитку – стрімко зростають. Україна входить у другу групу країн.

Дисліпідемія – одна з основних причин розвитку атеросклерозу та ішемічної хвороби серця (ІХС), що з часом призводять до інвалідизації та підвищують ризик ранньої смерті у всьому світі. Натепер встановлено прямий кореляційний зв'язок між захворюваністю і летальністю від серцево-судинних захворювань (ССЗ), з одного боку, і рівнем загального холестерину (ЗХС) в крові, ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) – з іншого. Своєю чергою гіперхолестеринемія, поряд із палінням, ожирінням, артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом (ЦД) і віком, визначена головним предиктором розвитку атеросклерозу і його ускладнень.

Статини займають стабільне положення в кардіології і донині залишаються найбільш розповсюдженим класом лікарських препаратів, що застосовуються для лікування гіперхолестеринемії. Зокрема, в наш час вони складають основу терапії, спрямованої на зниження ризику серцево-судинних ускладнень, пов'язаних з атеросклерозом. Ці препарати рекомендуються пацієнтам зі стабільною ІХС, у разі гострого коронарного синдрому, після інсультів, під час захворювань периферичних судин та ЦД. Означене й було змогу нам сформулювати мету та окреслити основні завдання проведення прикладних досліджень.

Мета дослідження – провести аналіз соціально – економічних підходів до застосування гіполіпідемічних препаратів у лікуванні ішемічної хвороби серця.

Завдання дослідження: Для досягнення вказаної мети необхідно було вирішити такі завдання:

- дослідити показники захворюваності та смертності населення від серцево-судинних захворювань в Україні та світі;
- провести аналіз факторів ризику виникнення ішемічної хвороби серця та ефективність гіполіпідемічної терапії;
- оцінити перспективні та сучасні підходи до гіполіпідемічної терапії;
- провести фармакоеконімічний аналізу застосування статинів у лікуванні ішемічної хвороби серця методом “мінімізація витрат” та “витрати - ефективність”.

Предмет дослідження. Стало удосконалення соціально-економічних підходів застосування гіполіпідемічних препаратів у лікуванні ішемічної хвороби серця.

Об’єкти дослідження. Показники захворюваності й смертності на ССЗ та, зокрема, ІХС; організація та стан забезпечення гіполіпідемічними препаратами хворих на ІХС у світі та в Україні; законодавчі та нормативно-правові акти, що регулюють організацію медичної та фармацевтичної допомоги хворим на ІХС в Україні.

Методи дослідження. У теоретичних та прикладних дослідженнях нами використовувалися такі методи, як історичний, ретроспективний, логічний та системно-аналітичний, порівняльний. Фармакоеконімічний аналіз використовувався для визначення найбільш ефективної та раціональної гіполіпідемічної фармакотерапії ІХС; математичне моделювання, а саме «побудова дерева рішень» – для прогнозування витрат при проведенні гіполіпідемічної терапії хворим на ІХС.

Практичне значення роботи. Результати представлених у роботі досліджень можуть бути використані у розробці підвищення рівня ефективності застосування гіполіпідемічних препаратів у лікуванні ІХС.

Елементи наукових досліджень – вперше проведений аналіз фармакоекономічний аналізу застосування статинів у лікуванні ІХС серця методом «мінімізація витрат» та «витрати–ефективність».

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Робота представлена на 41 сторінках машинописного тексту та складається із анотації, вступу, трьох розділів, загальних висновків, переліку використаних літературних джерел, якій містить 48 пункти. Робота проілюстрована 3 рисунками та 10 таблицями.

РОЗДІЛ I

СЕРЦЕВО-СУДИННІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЯК МЕДИЧНА ТА СОЦІАЛЬНА ПРОБЛЕМА

1.1. Дослідження показників захворюваності та смертності населення від серцево-судинних захворювань в Україні та світі

Неінфекційні захворювання (НІЗ) – це тривалі, повільно прогресуючі захворювання, яким приділяється найбільша увага стосовно профілактики та контролю. Ще наприкінці минулого століття НІЗ набули глобального епідемічного поширення і стали однією з найбільших загроз життю і здоров'ю людства. Так, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, щорічно від НІЗ помирає 40 мільйонів людей, що складає 70% усіх випадків смертей у світі, включаючи понад 14 мільйонів людей, які помирають занадто молодими у віці від 30 до 70 років [1, 2, 4].

До НІЗ, головним чином, відносяться серцево-судинні захворювання (ССЗ), онкологічні, хронічні респіраторні захворювання та цукровий діабет. Неінфекційні захворювання в Україні є причиною більш ніж 80% втрачених років потенційного життя через передчасну смертність та інвалідність, а також близько 90% усіх смертей з високим рівнем передчасної смертності, особливо від серцево-судинних захворювань [1, 12, 17]. Відомо, що серед усіх НІЗ провідне місце займають хвороби серцево-судинної системи, зокрема інфаркт міокарда.

За останні десятиліття ішемічна хвороба серця (ІХС), зокрема інфаркт міокарда (ІМ), є основною причиною смертності людей у більшості промислових країн світу і, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у віці 50-54 років складає 404-467 чоловік на 100 000 населення [2, 3]. В опублікованій спільній доповіді наукових кардіологічних товариств Сполучених Штатів Америки (США) повідомляється, що у США щорічно

хворіють та раптово помирають від інфаркту міокарда в середньому 1 млн людей.

На даний час, в економічно розвинених країнах, кількість хворих на коронарну патологію та інфаркт міокарда значно зростає, уражаючи людей більш молодого віку, що робить проблему діагностики, лікування та профілактики ішемічної хвороби соціально вагомою [5].

В Україні спостерігається несприятлива тенденція щодо поширеності серцево-судинних захворювань, зокрема інфаркту міокарда. За останні 25 років спостерігається ріст поширеності даної патології серед дорослого населення в три рази, а рівень смертності – вдвічі. Отже, вивчення поширеності як одного з основних медико-соціальних показників населення є актуальним, так як саме цей показник є одним із найбільш інформативних критеріїв діяльності органів і закладів охорони здоров'я та ефективності проведення лікувальних, профілактичних, соціальних та інших заходів.

Серцево–судинні захворювання є основною причиною зниження тривалості життя в нашому світі від якої по оцінкам кожен рік помирає 17.9 млн людей. Ураження судин атеросклерозом, яке призводить до ішемічної хвороби серця, можуть роками безсимптомно проходити і проявитися на стадії ускладнення – серцевої недостатності, інфаркту міокарду – або призвести до смерті. В Україні половина інфарктів і інсультів виникає у людей працездатного віку [2, 5. 6].

У національному масштабі смертність від серцево-судинних захворювань за останні 29 років зросла майже на 8%: до 449 376 у 2019 році і складає 64.3% від загальної кількості смертей.

Київська область є регіоном із найвищим в Україні рівнем смертності НПВ від ІХС (рис. 1.1). У 2019 р. у Київській у працездатному віці від ІХС померло 139,3 осіб у розрахунку на 100 тис. відповідного населення, що у 1,7 разів більше, ніж у середньому в Україні (80,7) і майже у 3 рази більше, ніж у Сумській області (49,9). Особливо високі рівні смертності у працездатному віці від ІХС встановлені у сільській місцевості Київської області

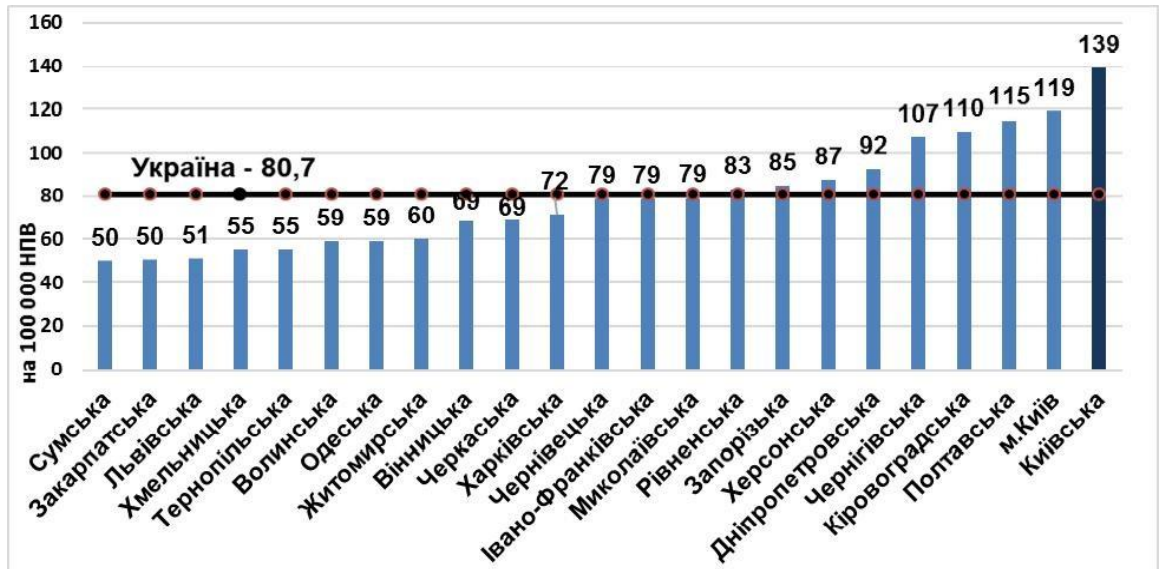


Рис. 1.1 Рівні смертності від ІХС населення працездатного віку в Україні та у її областях, 2019 р. на 100 тис.

ІХС відноситься до тих причин передчасної смертності, яким можна запобігти (avoidable mortality), як за рахунок заходів первинної профілактики, так і вторинної профілактики [12, 14]. Високі рівні та негативні тенденції у смертності НПВ від ІХС у Київській області засвідчують необхідність запровадження регіональної програми профілактики ІХС та удосконалення кардіологічної, кардіохірургічної та інтервенційної допомоги, а також збільшення її доступності для найбільш вразливих груп, у т.ч. сільського населення області.

Вивчення ІХС як причини інвалідизації НПВ у Київській області засвідчило, що у 2019 р. дане захворювання зумовило кожний третій (32,6%) випадок первинної інвалідності у працездатному віці, спричиненої ХСК, і посіло друге місце у її структурі, поступившись тільки цереброваскулярним хворобам (49,1%). Інтенсивний показник первинної інвалідності внаслідок ХСК становив 3,1 у розрахунку на 10 000 НПВ. Впродовж періоду спостереження рівні первинної інвалідності НПВ внаслідок ІХС коливались у Київській області у межах 2,9-3,4 випадків на 10 тис. відповідного населення і жодного року не перевищували показники у країні в цілому (рис. 1.2).

Таким чином, ІХС є не тільки домінуючою причиною передчасної смертності, а й другою за частотою (після цереброваскулярних захворювань) причиною інвалідизації населення працездатного віку, що обумовлює соціально-медичну та соціально-економічну вагомість ІХС, а також потребує ретельного моніторингу епідемічної ситуації щодо захворюваності та поширеності ІХС з метою обґрунтування можливостей удосконалення системи своєчасного виявлення, ефективного лікування та реабілітації хворих на ІХС з метою збереження трудового потенціалу країни [3, 7].



Рис. 1.2. Первинна інвалідність внаслідок ІХС населення працездатного віку Київської області та України у 2010, 2015, 2019 рр. (рівні на 10 000 відповідного населення)

1.2. Аналіз факторів ризику виникнення ішемічної хвороби серця та ефективність гіполіпідемічної терапії

За даними численних наукових досліджень встановлено, що зниження смертності від ССЗ у розвинутих країнах спостерігалось паралельно зниженню рівня холестерину (ХС) у крові дорослого населення. Так, у результаті реалізації Національної освітньої програми щодо зменшення рівня ХС (NCEP – National Cholesterol Education Program) у США було доведено, що зниження на 1% середнього рівня загального ХС у крові мешканця країни призводить до скорочення на 2% смертності від ССЗ [13, 17].

На сьогодні в результаті великих багатоцентрових досліджень, насамперед таких, як MRFIT “Multiple Risk Factor Intervention Trial” (1982 р.),

встановлено прямий кореляційний зв'язок між захворюваністю і смертністю від ІХС і рівнем ХС у крові, а гіперхолестеринемія, поряд з палінням, ожирінням, артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом і віком, є головним чинником ризику розвитку атеросклеротичного ураження коронарних судин і ускладнень [15, 17]. Визначальну роль у створенні концепції факторів ризиків зіграло Фремінгемське епідеміологічне дослідження, методологічні підходи якого послужили основою для розробки концепції заходів як первинної, так і вторинної профілактики ССЗ. Це дослідження проводилось у місті Фремінгем у штаті Массачусетс, жителі якого в 1948 році стали учасниками тривалого моніторингу здоров'я. У дослідженні взяли участь 4899 осіб віком 20-79 років, а на сьогодні проводиться моніторинг здоров'я вже третього покоління учасників дослідження [49, 25].

Під первинною профілактикою розуміють сукупність заходів, спрямованих на попередження дії факторів ризику, що приводять до виникнення клінічних симптомів ІХС й інших форм атеросклеротичних уражень коронарних судин. Фактори, які впливають на розвиток ІХС, наведені у табл. 1.1.

Таблиця 1.1

Аналіз факторів ризику, які впливають на розвиток ІХС

Незмінні фактори	Змінні фактори
Вік	Артеріальна гіпертензія
Стать	Гіперхолестеринемія
Раса	Цукровий діабет
Спадкова схильність	Паління
Сімейний анамнез	Порушення харчування
	Зловживання алкоголем
	Надлишкова маса тіла й ожиріння
	Низька фізична активність

Під вторинною профілактикою мається на увазі вся сукупність терапевтичних заходів, спрямованих на попередження ускладнень ІХС, поліпшення її клінічного перебігу і прогнозу. Такі заходи передбачають вплив на фактори шляхом модифікації способу життя й фармацевтичного забезпечення ЛЗ [3, 32, 44].

В Україні лікарі-кардіологи використовують модель визначення загального ризику, засновану на системі SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation – Систематична Оцінка Коронарного Ризику), уперше представлену в 2003 році [43]. Система SCORE базується на даних низки останніх проспективних європейських багатоцентрових досліджень і враховує усі варіанти фатальних атеросклеротичних кінцевих точок, тобто фатальних серцево-судинних подій на 10-річний період.

У системі SCORE розглядаються такі фактори ризику: стать, вік, паління, систолічний артеріальний тиск, загальний ХС або співвідношення ХС до ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ). Критерієм високого ризику був визначений ризик $\geq 5\%$ розвитку ССЗ (на відміну від попереднього $\geq 20\%$) у діаграмах з використанням комплексної коронарної точки [19, 18].

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів цільовий рівень ХС плазми в загальній популяції повинен бути нижче 5 mmol/l (190 mg/dl), а рівень ХС-ЛПНЩ повинен – 3 mmol/l (115 mg/dl). Для пацієнтів із клінічними проявами ССЗ і пацієнтів з цукровим діабетом цільові рівні ліпідознижуючих заходів повинні бути нижче: загального ХС < 4,5 mmol/l (175 mg/dl) і ХС-ЛПНЩ < 2,5 mmol/l (100 mg/dl) [15,33,136].

Як свідчать літературні дані, для ХС-ЛПВЩ і тригліцеридів (ТГ) цільові рівні не визначені, але концентрації ХС-ЛПВЩ і ТГ можуть використовуватися як маркери підвищеного ризику ССЗ. Рівні ХС-ЛПВЩ < 1,0 mmol/l (40 mg/dl) у чоловіків і < 1,2 mmol/l (46 mg/dl) у жінок, і рівні ТГ > 1,7 mmol/l (150 mg/dl) служать маркерами підвищеного серцево-судинного ризику і повинні враховуватися при визначенні тактики фармакотерапії [10, 12].

Основне послання Рекомендацій ESC «Дисліпідемії» (2019), розроблених у співпраці з Європейським товариством з атеросклерозу (EAS), – «чим нижчий, тим краще» для рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Рівень холестерину ХС ЛПНЩ повинен бути максимально знижений для профілактики серцево-судинних захворювань (ССЗ), особливо у пацієнтів високого та дуже високого ризику.

Проте на практиці в українських реаліях буде складно досягти деяких рекомендованих цільових рівнів ХС ЛПНЩ, наприклад, <1,4 ммоль/л (за попередніми Рекомендаціями ESC (2016) <1,8 ммоль/л) у пацієнтів з сімейною гіперхолестеринемією (СХ), атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями (АСССЗ), цукровим діабетом (ЦД) з дуже високим ризиком ССЗ [40, 30].

Актуальність нових Рекомендацій ESC (2019) пов'язана з тим, що ССЗ, більшість з яких складають АСССЗ, стають причиною понад чотирьох мільйонів смертей у Європі щороку. На сьогодні отримані надзвичайні докази експериментальних, епідеміологічних, генетичних та рандомізованих клінічних досліджень про те, що підвищений рівень ХС ЛПНЩ є провідною причиною інфаркту та інсульту. Тому його зниження зменшує ризик ССЗ незалежно від вихідної концентрації. Це означає, що у людей з дуже високим ризиком серцевого нападу або інсульту зниження рівня ХС ЛПНЩ є ефективним, навіть якщо він був невисоким на початку лікування [11, 15].

Не існує нижньої межі цільового рівня ХС ЛПНЩ, який, як відомо, є небезпечним. Нові методичні вказівки спрямовані на те, щоб забезпечити максимально ефективне використання наявних препаратів (статинів, езетимібу, інгібіторів пропротеїн конвертази субтилізин / кексин типу 9 (PCSK9, так званих кумабів: алірокумабу, еволокумабу, бокоцизумабу)) для зниження рівня ХС ЛПНЩ у пацієнтів з високим та дуже високим ризиком ССЗ. Таким пацієнтам, незалежно від базового рівня ХС ЛПНЩ, рекомендується досягати як його цільового рівня, так і зниження на 50 % від вихідного рівня за рахунок призначення інтенсивної терапії. Тобто, якщо у

таких пацієнтів не вдається досягти рівня ХС ЛПНЩ <1,4 ммоль/л, незважаючи на призначення максимально переносимої дози статинів, їм варто додати до основного лікування додаткове, яке забезпечить ще мінімум 50 % його зниження: статин + інгібітор всмоктування холестерину (езетиміб), якщо цільовий рівень не досягається на двох вищезгаданих препаратах + інгібітор PCSK9 [14, 29].

Статини дуже добре переносяться, і справжня їх непереносимість є рідкістю. У цієї групи препаратів дуже мало побічних ефектів. До них належать підвищений ризик розвитку ЦД та рідко – міопатія. Проте ефективність статинів значно переважає їх небезпечність, навіть у тих, хто має низький ризик АСССЗ.

Статини не рекомендуються жінкам у період менопаузи та дітородного віку з репродуктивним потенціалом. Хоча в офіційному дослідженні не доведено, що ці препарати викликають вади розвитку плода при ненавмисному застосуванні в першому триместрі вагітності, жінки, яким показані статини, повинні уникати їх у будь-який період, коли вони могли б завагітніти [22, 25].

На сьогодні не існує достовірних доказів безпечності терапії статинами у пацієнтів старше 75 років, попри її ефективність. Настанови радять брати до уваги рівень ризику, базовий рівень ХС ЛПНЩ, стан здоров'я та ризик взаємодії препаратів при вирішенні питання щодо доцільності призначення статинів у віці 75 років і старше.

Гіполіпідемічна терапія передбачає використання чотирьох груп препаратів: секвестрантів жовчних кислот (холестирамін, колестипол), ніотинової кислоти (ніацин, ендурацин), фібрів (гемфіброзил, безафібрат, фенофібрат, ципрофібрат), інгібіторів 3-гідрокси-3-метилглутарил коензим А (ГМГ-КоА) редуктази – статинів (ловастатин, симвастатин, флувастатин, правастатин, аторвастатин і найбільш активно блокуючий ГМГ-КоА редуктазу новий препарат розувастатин) [11, 12, 19, 14]. Характеристика цих груп препаратів наведена у таблиці 1.2.

Таблиця 1.2

Характеристика гіполіпідемічних ЛЗ

Група препаратів	Рівень зниження ЛПДНЩ та ТГ, підвищення ЛПВЩ	Побічні ефекти	Протипоказання
Інгібітори ГМК Ко-А редуктази (статины) *	ЛПДНЩ – знижуються на 18-55% у сировотці крові ТГ – 7-30% ЛПВЩ підвищуються на 5–15%	Міопатія, збільшення активності печінкових ферментів	Абсолютні: • гостра чи хронічна хвороба печінки; Відносні: • супутнє використання ЛЗ
Секвестрант и жовчних кислот	ЛПНЩ –15-30% ТГ – немає змін чи росту ЛПВЩ – 3-5%	Шлунково-кишкові захворювання, знижена засвоюваність інших препаратів, особливо вітамінів	Абсолютні: • дисліпопротеїнемія • ТГ > 400 mg/d Відносні: • ТГ > 200 mg/d
Нікотинова кислота	ЛПНЩ – 5-25% ТГ – 20-50% ЛПВЩ – 15-35%	Гіперглікемія, гіперурикемія подагра, гастрити, гепатити	Абсолютні: • хронічні хвороби печінки • тяжка подагра Відносні: • діабет • гіперурикемія • виразкова хвороба
Фібрати	ЛПНЩ – 5-20% ТГ – 20-50% ЛПВЩ – 10-20%	Диспепсія, жовчнокам'яна хвороба, міопатія, зниження потенції	Абсолютні: • тяжка хвороба нирок • тяжка хвороба печінки

До основних завдань гіполіпідемічної терапії належать:

- зниження в сировотці крові рівня загального холестерину, ХС ЛПНЩ та ТГ;

- підвищення в крові до нормальних показників зниженого рівня ХС ЛПВЩ;
- профілактика появи та прогресування різних клінічних форм атеросклеротичних уражень коронарних судин;
- профілактика ускладнень атеросклеротичних уражень коронарних судин (інсульту, інфаркту міокарда тощо.)

На рис. 1.3 подана схема механізмів позитивної дії ліпідкоригувальних методів лікування атеросклеротичних уражень коронарних судин [44].



Рис. 1.3. Характеристика позитивного впливу препаратів гіполіпідемічної дії

Зупинимось більш детально на характеристиці препаратів, що використовуються при гіполіпідемічній терапії хворим на ІХС. Інгібітори

ГМГ-КоА редуктази (стати́ни) та похідні фіброевої кислоти (фі́брати) вважаються в усьому світі препаратами вибору в терапії атеросклерозу як за частотою і тривалістю використання, так і за ефективністю. І все ж найбільш ефективними гіполіпідемічними препаратами вважаються статини [24, 29].

За даними наукової літератури, зниження смертності від ІХС і ризику розвитку інфаркту міокарда (ІМ) пов'язують не тільки зі здатністю статинів знижувати рівень ХС плазми, але й з так званими плеїотропними ефектами і особливо – їх протизапальною дією [9, 12]. Фахівці вважають, що ефект статинів реалізується головним чином у клітинах печінки, оскільки лише близько 5% препаратів надходить у загальний кровообіг і контактує із позапечінковими клітинами. На сьогоднішній день препарати, що розглядаються, на думку експертів, є найбільш сильнодіючими засобами у напрямку зниження рівня ХС. Для всіх препаратів з групи статинів властивим є дозо залежний ефект [36, 13].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ I

1. Аналіз показників захворюваності та смертності населення від ССЗ за 2010 – 2019 роки свідчить про значний темп їх росту. В структурі загальної смертності населення України, за даними 2019 року, смертність від ССЗ посідає перше місце і є причиною кожного другого випадку смерті населення працездатного віку. Виявлено, що кількість випадків захворюваності на ССЗ з кожним роком в Україні зростає, крім цього, відмічається значна регіональна розбіжність кількості випадків захворюваності на ССЗ (з найвищими показниками в областях центрального та західного регіону, найнижчими - північно-східного регіону).
2. На основі вивчення джерел наукової літератури з'ясовано, що використання сучасних гіполіпідемічних препаратів (статинів) дозволяє ефективно коригувати порушення ліпідного обміну, зменшувати ліпідне навантаження на судини, уповільнювати прогресування коронарного атеросклерозу, зменшувати частоту ускладнень і смертності при ІХС. З метою підвищення ефективності лікування хворих на ІХС в умовах дефіциту коштів системи охорони здоров'я необхідно розробляти та приймати дієві та фінансово забезпечені державні програми з профілактики та ранньої діагностики ІХС. Так, як свідчить закордонний досвід, у більшості розвинених країн (США, Фінляндії, Великобританії, Швеції) в останні десятиліття були прийняті державні програми з профілактики й лікування ССЗ, які дозволили знизити серцево-судинну смертність більш ніж на 50 % .

РОЗДІЛ II

ОЦІНКА СУЧАСНОГО СТАНУ ДОСЛІДЖЕНЬ ЕФЕКТИВНОСТІ ВИКОРИСТАННЯ СТАТИНІВ У ЛІКУВАННІ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

2.1. Характеристика досліджень ефективності використання статинів у лікуванні ішемічної хвороби серця

Статини в клінічній практиці використовуються понад 30 років. За цей час їхні позиції в різних клінічних рекомендаціях істотно зміцнилися. Якщо спочатку цю групу препаратів використовували виключно з метою лікування пацієнтів зі значним підвищенням рівнів атерогенних ліпопротеїнів, то з плином часу показання до їх призначення суттєво розширилися, а тактика використання змінилася [8, 41, 44].

Статини рекомендовано як препарати першого вибору для пацієнтів зі високим ризиком та гіпертригліцеридемією (рівень тригліцеридів крові $>2,3$ ммоль/л) для зниження ризику серцево – судинних ускладнень. Значення статинів у первинній профілактиці ССЗ особливо зросло після того, як при первинній ІХС протягом декількох років було отримано вірогідне зниження серцево – судинної смертності на 28 і 34% (при застосуванні ловастатину у дослідженні AFCAPS/TexCAPS і правастатину у дослідженні WOSCOPS відповідно) [10, 11]. Результати дослідження показали, що застосування розувастатину в дозі 20 мг дозволило 44% зменшити кількість значних серцево – судинних подій, таких як комбінований ризик розвитку інфаркту міокарда, інсульту, серцево – судинної смерті порівняно з плацебо. Переносимість лікувань була доброю. Згідно з додатковими результатами досліджень, у пацієнтів з низьким рівнем ХС ЛПНЩ, які отримували статини, рівень ХС ЛПНЩ не впливав на кардіоваскулярний ризик. У пацієнтів, які отримували плацебо і мали середній рівень ХС ЛПНЩ обернено корелював з кардіоваскулярним ризиком. Надалі для визначення ефективності втручання

була проведена оцінка числа осіб, які потребують лікування – (number needed to treat – NNT) для запобігання 1 випадку фатальних і нефатальних серцево – судинних подій [24, 26].

Багато років лікарям та пацієнтам розповідали про біохімічні та фармакологічні властивості статинів, але зважаючи на повільний механізм дії, переконати в потребі застосування їх було складно. Зі збільшенням і поширенням інструментальних сучасних методів оцінки атеросклеротичного ураження судин частіше діагностуються субклінічні ураження та наявність зменшення атером під дією статинів. Дослідження ASTEROID також показало зменшення ТІМ, об'єму атером і бляшок на тлі зниження середнього рівня ХС ЛПНЩ в середньому до 1,6 ммоль/л [21, 25, 27, 28]. ASTEROID доказав здатність розувастатину зменшувати розмір атеросклеротичної бляшки в осіб з ІХС і високим ризиком розвитку її ускладнень. 349 пацієнтам віком понад 18 років зі зменшенням просвіту коронарних артерій $\leq 50\%$ на протязі ≥ 40 мм за даними коронарографії було виконано внутрішньосудинне ультразвукове дослідження для визначення вихідної тяжкості атеросклеротичного ураження судин і його динаміки через 24 міс прийому розувастатину у добовій дозі 40 мг [25].

Отже з появою нових класів статинів та удосконаленням методик, що наочно оцінюють ефективність гіполіпідемічних засобів, інтерес до їх призначення став підвищуватися.

Давно був доведений прямий кореляційний зв'язок між концентрацією холестерину (ХС) і рівнем смертності від ІХС. Але у розвитку атеросклерозу відіграють і інші порушення ліпідного обміну. Для оцінки ліпідного профілю визначається загальний холестерин (ЗХС), тригліцериди (ТГ), ХС ліпопротеїди низької щільності (ХС ЛПНЩ), ХС ліпопротеїди високої щільності (ХС ЛПВЩ) які розраховуються при формулі Фрідвальда при концентрації ТГ, яка не перевищує 4,5 ммоль/л: $\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - [\text{ХС ЛПВЩ} + (\text{ТГ}/2,2)]$ у ммоль/л. $\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - [\text{ХС ЛПВЩ} + (\text{ТГ}/5)]$ у мг/дл. До третього перегляді Європейських рекомендацій із профілактики ССЗ,

значення ліпідів і ліпопротеїдів (ЛП) у клінічній практиці вважають нормальним у хворих з ІХС і периферичним атеросклерозом, атеросклерозом сонних артерій, цукровому діабеті – ЦД: ЗХС <4,5 ммол/л (175 мг/дл), ХС ЛПНЩ <2,6 ммол/л (100 мг/дл). Це відношення є чутливим показником наявності й прогресування атеросклерозу, і добре проведеної гіполіпідемічної терапії, і це відношення у хворих, або тих які схильні до ССЗ, не повинно перевищувати. ХС ЛПВЩ вважається негативним фактором ризику (ФР) [30, 36].

Таблиця 2.1

Характеристика категорії ризику та показників холестерину

Категорія ризику	Цільовий ХС ЛПНЩ	Рівень ХС ЛПНЩ для початку терапевтичних змін способу життя	Стартовий рівень ХС ЛПНЩ для застосування ліків
Високий ризик: ІХС або її еквіваленти	<100 (2,6)	≥100 (2,6)	≥100 (2,6)
(10-літній ризик >20%)	Альтернативна мета: <70 (1,81)*		[<100 (2,6): ліки можливі]
Помірно високий ризик:			
2 фактора ризику або більш**	<130 (3,36)	≥130 (3,36)	≥130 [100–129 (2,6–3,34):
(10-літній ризик 10–20%)			ліки можливі
Помірно високий ризик: 2 фактора ризику	<130 (3,36)	≥130 (3,36)	≥160 (4,14)
або більш (10-літній ризик ≤10%)	<130 (3,36)	≥130 (3,36)	≥160 (4,14)
Меньший ризик: 0–1 фактор ризику	<160 (4,14)	≥160 (4,14)	≥190 (4,9) (160–189: ліки можливі)

Спільною рисою всіх рекомендацій є класифікація статинів відповідно до вибору препарату й дози статинів залежно від інтенсивності терапії.

Розділяють високо-, помірно- та низькоінтенсивну терапію. Інтенсивність дії препарату визначається у здатності знижувати рівень ХС ЛПНЩ на 30; 30–50 і >50% відповідно. Класифікацію статинів описано в табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Лікарські препарати вибору й дози статинів залежно від інтенсивності терапії

Рекомендації	Терапія		
	низькоінтенсивна	помірноінтенсивна	високоінтенсивна
1	2	3	4
ACC/ANA	Зниження ХС ЛПНЩ менше ніж на 30%	Зниження ХС ЛПНЩ на 30–49%	Зниження ХС ЛПНЩ на $\geq 50\%$
	Флувастатин – 20–40 мг Ловастатин — 20 мг Правастатин — 10–20 мг Симвастатин — 10 мг Пітавастатин — 1 мг	Флувастатин – 40–80 мг Ловастатин — 40 мг Правастатин — 40–80 мг Симвастатин — 20–40 мг Пітавастатин — 2–4 мг Розувастатин — 5–10 мг	Розувастатин — 20–40 мг Аторвастатин — 80 мг
ESC/EAS	Зниження ХС ЛПНЩ на 20–30%	Зниження ХС ЛПНЩ на 31–40%	Зниження ХС ЛПНЩ на $\geq 40\%$
	Флувастатин — 40 мг Ловастатин — 10–20 мг Правастатин — 20–40 мг Симвастатин — 10 мг	Флувастатин — 80 мг Ловастатин — 40–80 мг Симвастатин — 20 мг Пітавастатин — 1 мг	Розувастатин — 40 мг Аторвастатин — 40 мг Пітавастатин — 2–4 мг
NICE	Зниження ХС ЛПНЩ на 20–30%	Зниження ХС ЛПНЩ на 31–40%	Зниження ХС ЛПНЩ на $\geq 40\%$
	Аторвастатин — 20 мг Флувастатин — 20–40 мг Правастатин — 10–40 мг Симвастатин — 10 мг	Флувастатин — 80 мг Симвастатин — 20–40 мг Аторвастатин — 10 мг Розувастатин — 5 мг	Симвастатин — 80 мг Аторвастатин — 20–80 мг Розувастатин — 10–40 мг
PoLA	Зниження ХС ЛПНЩ на менше ніж на 50%	Зниження ХС ЛПНЩ на 50% (для групи високого ризику*)	Зниження ХС ЛПНЩ на 50–60% (для групи дуже високого ризику**)

Продовження табл. 2.2

1	2	3	4
	Симвастатин — 20-40 мг Аторвастатин — 10-20 мг Розувастатин — 5-10 мг	Аторвастатин – 20-40 мг Розувастатин – 10-20 мг Симвастатин – 20-40 мг + езетиміб – 10 мг Аторвастатин – 10 – 20 мг+езетиміб – 10 мг Розувастатин – 5-10 мг + езетиміб-10 мг Аторвастатин – 40 мг + езетиміб – 10 мг Розувастатин – 20 мг + езетиміб- 10 мг	Аторвастатин – 40-80 мг Розувастатин – 20-40 мг Симвастатин – 40 мг + езетиміб — 10 мг Аторвастатин — 20 мг + езетиміб — 10 мг Розувастатин – 10 мг+ езетиміб – 10 мг Аторвастатин – 40-80 мг + езетиміб – 10 мг Розувастатин – 20-40 мг + езетиміб -10 мг
CCS	Орієнтуються на зниження рівня ХС ЛПНЦ, а не на інтенсивність дії статинів чи дозу препаратів		
	Аторвастатин — 10-80 мг, флувастатин — 20-80 мг, ловастатин — 20—80 мг, правастатин — 10—40 мг, розувастатин — 5-40 мг, симвастатин — 10-80 мг		
Китайські рекомендації	Зниження ХС ЛПНЦ на 25-50%		Зниження ХС ЛПНЦ на $\geq 50\%$
	Аторвастатин – 10-20 мг, флувастатин –80 мг, ловастатин – 40 мг, правастатин – 40мг, пітавастатин – 2-4 мг, розувастатин – 5-10 мг, симвастатин – 20-40 мг		Розувастатин –20 мг Аторвастатин – 40-80 мг

Важливо підкреслити, що практика доказової медицини вказує на необхідність використовувати комбінацію немедикаментозної і медикаментозної гіполіпідемічної терапії у хворих на ІХС і атеросклерозом [22, 35].

Оцінка рівня доказованості лікування гіполіпідемічними препаратами хворих на ІХС та ступеня обґрунтованості рекомендацій до їх застосування за оцінкою експертів робочої групи кардіологів наведена у табл. 2.3. Як бачимо, за даними літератури статини мають найвищий клас рекомендацій (I) та рівень доказовості (A) при застосуванні у хворих на ІХС, а саме: симвастатин у рекомендованій дозі 40 мг, правастатин – 40 мг та аторвастатин – 10 мг.

Таблиця 2.3

Оцінка рівня доказовості та ступеня обґрунтованості рекомендацій застосування гіполіпідемічних препаратів у хворих на ІХС

Група гіполіпідемічних препаратів	Стисла характеристика застосування препаратів	Клас рекомендацій (рівень доказовості)
Статини	Всім пацієнтам із коронарними захворюваннями	I (A)
Статини	У високих дозах пацієнтам із підтвердженою коронарною хворобою	II a (B)
Фібрати	Пацієнтам із низьким рівнем ХС ЛПВЩ та високим рівнем ТГ при наявності цукрового діабету або метаболічного синдрому	II b (B)
Фібрати або нікотинова кислота	Як додаткова терапія до статинів пацієнтам із низьким рівнем ХС ЛПВЩ, підвищеним рівнем ТГ та високим серцево-судинним ризиком	II b (C)

Незважаючи на загальний механізм дії, різні представники групи статинів відрізняються між собою за гідрофільністю, участю в їхньому метаболізмі системи Р450, силою гіполіпідемічного впливу (табл.2.4).

Таблиця 2.4

Основні характеристики статинів

Статин	Добова доза, мг	Натуральний або синтетичний	Гідрофільність	Метаболізм системою Р450	Шлях виведення	Біодоступність %
Ловастатин	10-80	Натуральний	Ні	Так	Нирки/ печінка	5
Симвастатин	5-80	Напівсинтетичний	Ні	Так	Нирки/ печінка	5
Флувастатин	20-80	Синтетичний	Ні	Ні	Переважаю печінка	24
Правастатин	10-40	Напівсинтетичний	Так	Ні	Нирки/ печінка	17
Аторвастатин	10-80	Синтетичний	Ні	Так	Переважаю печінка	14
Розувастатин	5-40	Синтетичний	Так	Ні	Нирки/ печінка	20

2.2. Дослідження перспективних та сучасних підходів до гіполіпідемічної терапії

Лікарських засобів, призначених для зниження ЛПНЩ, ліпопротеїнів А і ТГ, для зниження ризику атеросклеротичних серцево-судинних захворювань, прискорилося в останнє десятиліття. Деякі з цих методів лікування були схвалені як доповнення до терапії першої лінії. Основні рекомендації, в тому числі рекомендації Американського коледжу кардіологів / Американської кардіологічної асоціації (ACC / AHA) та Європейського товариства кардіологів / Європейського товариства атеросклерозу (ESC / EAS), продовжують рекомендувати статини, в якості препаратів першої лінії для досягнення більш низьких рівнів ЛПНЩ, а також додавання езетіміба для пацієнтів дуже високого ризику АСССЗ. На додаток до цих рекомендацій гайдлайни ACC / AHA і ESC / EAS в даний час підтримують використання інгібіторів пропротеїн-конвертази субтилізин/ кексіну типу 9 (PCSK9) для зниження рівня ЛПНЩ і ризику розвитку АСССЗ.

Є декілька додаткових методів лікування для обговорення. Дані клінічних досліджень в даний час підтверджують необхідність використання високих доз високоочищеної форми омега – 3 для пацієнтів з підвищеним рівнем ТГ. Крім того, кілька нових методів лікування з інноваційними механізмами націленими на гепатоцити і мінімізації побічних ефектів показали багатообіцяючі результати з дослідження 3 фаз [41, 45].

Основні 5 фактів, які потрібно знати про нові методи гіполіпідемічної терапії.

1. Необхідно розглянути інгібітор PCSK9 в якості додаткової терапії до статини + езетіміб у пацієнтів, у яких рівень ЛПНЩ залишається вище цільового рівня.

Інгібітори PCSK9 алірокумаб і еволокумаб представляє собою моноклональні антитіла, які націлені на білок PCSK9 і підвищують активність

рецептора ЛПНЩ, і було показано, що вони знижують рівні циркулюючого ЛПНЩ в середньому на 60% [32, 45].

Дослідження ODYSSEY OUTCOMES продемонструвало 15% відносне зниження (зниження абсолютного ризику [AP], 1,6%) серцево – судинних (СС) подій у пацієнтів, які отримують алірокумаб протягом середнього періоду спостереження 2, 8 року. Аналогічно в дослідженні FOURIER, еволокумаб значно знизив первинний результат ризику на 15% (відношення ризиків 0,85; 95% ДІ 0,79 – 0,92; $P < 0,001$; AP 1,59%) під час середнього періоду спостереження 2,2 роки [44, 47].

Хоча ESC / EAS і АНА / ACC підтримують використання інгібіторів PCSK9, клас рекомендацій/ сила рекомендацій відрізняються між двома рекомендаціями. Хоча в рекомендаціях ESC/ EAS викладена більш агресивна стратегія щодо використання інгібіторів PCSK9 у пацієнтів з АСССЗ, рекомендація щодо застосування інгібіторів PCSK9 в керівництві АНА/ACC заснована на міркуваннях щодо співвідношення витрат і користі (яке є проблемою, незважаючи на зниження вартості цих ліків на 60%) [47, 48].

2. Дані рандомізованих клінічних досліджень показали, що досліджуваний препарат інклісіран ефектно знижує рівні ЛПНЩ у пацієнтів з АСССЗ або гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією (ГСГ).

Інклісіран – маленька інтерферуюча молекула РНК, яка націлена на іРНК PCSK9 тим самим зменшуючи печінковий синтез PCSK9. Нещодавно опубліковані результати трьох випробувань фази 3 (ORION – 9, ORION – 10 і ORION – 11) продемонстрували ефективність інклісірана в зниженні рівня ЛПНЩ [40, 48].

У дослідженні ORION – 9 482 пацієнта з ГСГ були рандомізовані для отримання 300 мг інклісірана або плацебо в 1, 90, 270 і 450 дні дослідження. Результати цього дослідження показали зниження рівня ЛПНЩ на 39,7% у пацієнтів, які отримували інклісіран, в порівнянні зі збільшенням рівня ЛПНЩ на 8,2 % у пацієнтів, які отримували плацебо.

3. Необхідно розглянути питання про призначення високих доз ікосапенту естапу (ІПЕ) особам з високим ризиком, у яких підвищений рівень ТГ незважаючи на терапію статинами.

ІПЕ – це високоочищене синтетичне похідне ефкозапентаєнової кислоти, яке спочатку було схвалено для пацієнтів з тяжкою гіпертригліцеринемією. Однак дослідження ІПЕ продемонстрували інші переваги його використання.

У дослідженні REDUCE – ІТ було рандомізовано 8179 пацієнтів високого ризику з підвищеним рівнем ТГ, які отримують терапію статинами. Зниження серцево – судинних подій, що спостерігається при REDUCE – ІТ, було більше ніж прогнозувалося лише по зниженню рівнів ТГ, що свідчить про переваги ІПЕ крім зниження ТГ [11, 9].

Результати REDUCE – ІТ підкреслюють роль ТГ в розвитку АСССЗ і можуть значно змінити медичну практику для зниження холестерину. Незважаючи на те, що проводяться подальші випробування, рекомендації ESC / EAS 2019 року було оновлено, щоб рекомендувати розгляд ІПЕ у пацієнтів з високим ризиком, у яких рівні ТГ між 135 і 499 мг/дл, не дивлячись на лікування статинами.

4. Бемпедоева кислота може виявитися гарним варіантом у пацієнтів, що не переносять терапію статинами або в якості доповнення до такої терапії.

Схвалена FDA і ЕМА в лютому 2020 року, бемпедоева кислота є ще одним нестатиновим засобом, що знижує рівень ЛПНЩ. Інгібітор аденозинтрифосфатцитратліази, бемпедоева кислота знижує синтез холестерину і активує рецептори ЛПНЩ у печінці, сприяючи виведенню холестерину з крові [13, 26].

У дослідженнях CLEAR Harmony і Clear Wisdom, оцінювали безпеку і ефективність бемпедоевої кислоти в якості доповнення до максимально переносимої терапії статинами у пацієнтів з АСССЗ і/або ГСГ в порівнянні з плацебою. У дослідженні CLEAR Harmony оцінювали пацієнтів протягом 1 року, а в дослідженні CLEAR Wisdom – протягом 12 тижнів. Обидва

дослідження показали значне зниження рівня ЛПНЩ у пацієнтів, які отримували додатково бемпедоеву кислоту, в порівнянні з тими, хто приймав плацебо [6, 9].

У 12 – тижневому дослідженні CLEAR Tranquility оцінювали безпеку і ефективність бемпедоевої кислоти плюс езетіміб в порівнянні з езетіміб плюс плацебо у пацієнтів з непереносимістю статинів в анамнезі та підвищеними рівнями ЛПНЩ. Результати дослідження показали, що бемпедоева кислота і езетіміб знижували рівні ЛПНЩ на 28% краще, ніж плацебо і езетіміб.

5. Терапію сайлестінгу генів, яка націлена на рівні ліпопротеїну А і ТГ, розглядають в якості гіполіпідемічної стратегії [14, 20].

В даний час досліджують кілька нових олігонуклеотидних агентів, здатних пригнічувати ключові регуляторні білки в ліпопротеїні А і аполіпопротеїні СІІІ (апо СІІІ), особливо TQJ230 (AKCEA-APO (a) -LRx) і ISIS 678354 (AKCEA-APOCIII-LRx)). Подібно інклісірану, ці агенти специфічні до гепатоцитів завдяки наявності модифікації GalNAc.

Рандомізоване плацебо – контрольоване дослідження за участю 286 учасників з АСССЗ і підвищеними рівнями ліпопротеїну А продемонструвало зниження рівня ліпопротеїну А на 80% серед пацієнтів, які отримали TQJ2300 в порівнянні зі зниженням на 6% серед пацієнтів, які отримували плацебо. Подібне різке зниження було відзначено в рівнях апо СІІІ і ТГ в іншому рандомізованому контрольованому дослідженні, в якому оцінювався ISIS 678354 (AKCEA-APOCIII-LRx). Ці багатообіцяючі первинні дані привели до великого очікування результатів триваючих клінічних випробувань фази 3 для обох методів лікування [27].

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ II

1. Проведена характеристика досліджень ефективності використання статинів у лікуванні ІХС.
2. Були проведені дослідження перспективних та сучасних підходів до гіполіпідемічної терапії.
3. Проте Cochrane Heart Group (2012) на підставі проведеного огляду вважає що попри на клінічну ефективність і відносну безпечність застосування статинів, є поки що лише поодинокі роботи про їх економічну ефективність та вплив на якість життя. І враховуючи це, а також короткостроковість досліджень, необхідно з обережністю призначати статини особам із низьким ризиком.
4. Практичне значення статинів для профілактики активно обговорюється і, очевидно ще довго буде осмислюватися. Інтерпретація результатів надзвичайно складна. У роботі автори говорять про необхідність подальшого вивчення цього досвіду і про те, що найкращою повинна бути середньозважена, у контексті всіх інших випробувань оцінка статинів.

РОЗДІЛ III

ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ СТАТИНІВ ХВОРИМ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

3.1. Фармакоеконічний аналіз застосування статинів у лікуванні ішемічної хвороби серця методом «мінімізація витрат»

Однією з найважливіших складових у створенні ефективної системи фармацевтичного забезпечення в Україні є впровадження фармакоеконічно обґрунтованих схем фармакотерапії, що передбачає раціональне використання коштів за умови отримання максимального фармакологічного ефекту [4].

Особливо гостро проблема вибору ЛЗ постає в умовах обмеженого бюджетного фінансування. За умов значного дефіциту фінансування та наявності великої кількості ЛЗ, зареєстрованих на вітчизняному ринку, фармакоеконічні дослідження та їх результати сприяють оптимізації витрат та підвищенню ефективності фармацевтичної допомоги населенню.

Для вибору оптимальної за якістю та ціною медичної технології при застосуванні статинів хворим на ІХС вкрай важливим питанням є прогнозування витрат та кінцевих результатів від лікування за допомогою математичного моделювання [15, 5].

Моделювання – це сучасний метод дослідження в основу якого покладена методологія відображення ситуації при недостатніх інформаційних даних для вирішення поставлених задач у вигляді схеми, яка є максимально наближеною до реальності. Нами було використано методику математичного моделювання, а саме – “дерево рішень” – з метою визначення сучасних витрат при застосуванні трьох медичних технологій з використанням статинів.

Нами було побудовано “дерево рішень” на основі даних рандомізованого дослідження “Statin Therapies for Elevated Lipid Levels

compared Across doses to Rosuvastatin”. (STELLAR) та власно проведених розрахунків вартості застосування статинів залежно від їх дози [7].

Таблиця 3.1

Вартість схем використання статинів у лікуванні ІХС

Торгова назва препарату	Фірма - виробник	Форма випуску	Роздрібна вартість добової дози, грн	Вартість ЛЗ на 1 рік, грн
-------------------------	------------------	---------------	--------------------------------------	---------------------------

С10А А07 Розувастатин (медична технологія 1.1) 10 мг

Крестор	AstraZeneca	Табл., п/о 10 мг №28	18,56	6 774,40
Крестор	AstraZeneca	Табл., п/о 20 мг №28	26,02	9 497, 30

С10А А05 Аторвастатин (медичн технологія 1.2)

Аторвастерол	Польфарма С.А. ФЗ	Табл., п/о 10мг №30	6,37	2 325, 05
Аторвастерол	Польфарма С.А., ФЗ	Табл., п/о 40мг №30	12,22	4 460,30
Аторвастерол	Польфарма С.А., ФЗ	Табл., п/о 20мг №30	7,11	2 595,15

С10А А01 Симвастатин (медична технологія 1.3)

Ліпримар	Upjohn US 1 LLS	Табл., п/о 10мг №30	7,68	2 805,39
Ліпримар	Upjohn US 1 LLS	Табл., п/о 20мг №30	8,99	3 282,44

Згідно з даними дослідження STELLAR, в якому взяв участь 2431 пацієнтів з рівнем ХС ЛПНЩ в межах 160 – 250 мг/дл., для досягнення

цільових рівнів ХС ЛПНЩ (відповідно до рекомендації експертів Національної освітньої програми з холестерину на початку дослідження пацієнти приймали розувастатин, аторвастатин, симвастатин у дозі 10мг.

За умови якщо пацієнт не досягав цільових рівнів ХС ЛПНЩ дози статинів підвищувалися а 10мг. Дослідження тривали 1 рік.

Вірогідність отримання ефекту від лікування з використанням статинів в початковій дозі та вірогідність переходу на інші дози статинів наведена на табл. 3.1.

Рахунок вартості використання статинів з урахуванням вірогідності переходу на інші дози при лікуванні хворих на ІХС на рік:

1. З використанням медичної технології 1.1 (лікування розувастатином) для досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ:

$$(0,39 * 9497,30) * 0,18 = 666,71 \text{ грн}$$

$$(0,61 * 9497,30) * 0,18 = 1\,042,80 \text{ грн}$$
2. Сума витрат при застосуванні медичної технології 1.1 хворих на ІХС:

$$6774,40 + 666,71 + 1\,042,80 = 8\,483,91 \text{ грн}$$
3. З використанням медичної технології 1.2 (з ЛЗ аторвастатином) для досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ:

$$(0,19 * 4\,460,30) * 0,31 = 262,71 \text{ грн}$$

$$(0,81 * 4\,460,30) * 0,31 = 1\,119,98 \text{ грн}$$

$$(0,36 * 2\,595,15) * 0,81 = 756,74 \text{ грн}$$

$$(0,64 * 2\,595,15) * 0,81 = 1\,345,32 \text{ грн}$$
4. Сума витрат при застосуванні медичної технології 1.2 хворих на ІХС:

$$2\,325,05 + 262,71 + 1\,119,98 + 756,74 + 1\,345,32 = 5\,809,80 \text{ грн}$$
5. З використанням медичної технології 1.3 (з ЛЗ симвастатином) для досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ:

$$(0,24 * 3\,282,44) * 0,49 = 385,77 \text{ грн}$$

$$(0,76 * 3\,282,44) * 0,49 = 1\,222,38 \text{ грн}$$
6. Сума витрат при застосуванні медичної технології 1.3 хворих на ІХС:

$$1332,25 + 194,96 + 617,37 + 98,78 + 1135,96 = 3379,32 \text{ грн.}$$

Аналіз мінімізації витрат (Cost minimization analysis (CMA)) лікарських засобів здійснено на основі роздрібної вартості лікарських препаратів за даними аналітичної системи дослідження ринку «Фармстандарт» компанії «Моріон» за 2023 рік. У межах однієї міжнародної непатентованої назви (МНН) розглядаються препарати генерики, при створенні яких забезпечується однакова ефективність відповідно до оригінального препарату. Дана характеристика створює умови для використання методу мінімізації витрат при проведенні фармакоеконічного аналізу в ряду генеричних ЛЗ [4].

Аналіз застосування альтернативних ЛЗ з групи статинів проводиться нами за методом фармакоеконічного аналізу “мінімізації витрат” (cost minimization analysis – CMA). Розрахунки показників за методом CMA здійснювались за формулою:

$$CMA = (DC1 + IC1) - (DC 2 + IC2)$$

Таблиця 3.2

Фармакоеконічна оцінка застосування схем фармакотерапії хворих на ІХС з використанням статинів

Торгова назва препарату	Фірма – виробник	Форма випуску	Роздрібна вартість добової дози, грн	Вартість ЛЗ на 1 років, грн
1	2	3	4	5

C10A A01 Симвастатин

Вазостат – Здоров’я	ТОВ ФК “Здоов’я”	Табл., п/о 40мг №30	2,21	806,65
Симастатин	Тева Україна	Табл., п/о 40мг №30	2,10	766,50
Симвастатин	Сандоз	Табл., п/о 40мг № 30	2,07	755,55

Продовження табл. 3.2

1	2	3	4	5
Вазиліп	KRKA	Табл., п/о 40 мг № 84	2,61	952,65
Аллеста	Alkaloid AD Skopje	Табл., п/о 40мг № 30	1,43	521,95

C10A A05 Аторвастатин

Торвакард	Санофі	Табл., п/о 20мг №90	5,30	1 934,50
Аторвастатин - дарниця	ЗАТ “дарниця”	Табл., п/о 20мг №28	3,36	1 226,40
Аторвастерол	Польфарма	Табл., п/о 20мг №30	7,59	2 770,35
Аторвастерол	Польфарма	Табл., п/о 40мг №30	12,22	4 460,30
Аторис	KRKA.d.d	Табл., п/о 20мг №30	7,99	2 916,35
Лівостор	Київський вітамінний завод	Табл., п/о 40мг №30	6,99	2 551,35
Триномія	Firrer International	Табл., п/о 100мг/20мг/5мг №28	17,97	6 559,05
Аторис		Табл., п/о 40мг №30	12,50	4 562,50
Лімістин	Ananta Medicare Ltd	Табл., п/о 20мг №30	6,92	2 525,80

Продовження табл. 3.2

1	2	3	4	5
Ліпримар	Pfizer Inc.	Табл., п/о 20 мг №30	13,31	4 858,15
Астин	Micro Labs	Табл., п/о 10мг №30	9,84	3 591,60
Кадует	Pfizer Inc.	Табл., п/о 10мг №30	40,27	14 698,55
Толевас	Nobel Pharma	Табл., п/о 10мг №30	21,49	7 843,85
Торвакард		Табл., п/о 10мг №90	45,17	16 487,05

C10A A02 Ловастатин

Роксера	KRKA d.d.	Табл., п/о 20мг № 90	28,30	10 329,50
Розістер	КВЗ, АО	Табл., п/о 20мг №30	7,9	2 774
Озалекс	Kusum Pharm	Табл., п/о 20мг №28	6,36	2 321,40
Ромазик	Польфарма, С.А., ФЗ	Табл., п/о 10мг №30	17,59	6 420,35
Ровамед	Medochemie LTD	Табл., п/о 10мг №30	12,45	4 544,25
Превентор	Дарниця, ФФ, ЧАО	Табл., п/о 20мг № 30	8,80	3 212
Розарт	Teva Pharmaceutical Indastries Ltd	Табл., п/о 10мг №30	24,98	9 117,70

За даними аналізу (табл 3.2) нами було встановлено, що найменші витрати на курс лікування хворих на ІХС протягом 1 року з групи статинів припадають для симвастатину на препарат Симвастатин Сандоз табл., п/о 40мг №30 (Сандоз), із аторвастатинів – на препарат Аторвастатин – Дарниця табл., п/о 20мг №28 (ЗАТ Дарниця).

3.2. Фармакоеконічний аналіз застосування статинів у лікуванні ішемічної хвороби серця методом «витрати-ефективність»

Визначення клінічних та економічних переваг застосування статинів неможливе без проведення фармакоеконічного аналізу методом “витрати-ефективність”. Тому метою наших подальших досліджень було проведення фармакоеконічних досліджень схем застосування препаратів гіполіпідемічної дії, а саме статинів, що застосовуються при лікуванні хворих на ІХС. Ефективність застосування статинів (симвастатину, аторвастатину, розувастатину) визначалась за показниками відсотка зниження ХС ЛПНЩ у сировотці крові (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Показники ефективності застосування статинів
в залежності від призначеної дози

Статини, доза в мг			%, зниження	
аторвастатин	Симвастатин	розувастатин	ХС	ХС ЛПНЩ
-	10	-	22	27
10	20	5	27	34
20	40	10	32	41
40	-	20	37	48
80		40	42	52
		-	52	58

Під час фармакоеконімічних досліджень нами були використані такі дози: симвастатину – 40 мг, аторвастатину – 10 мг, розувастатину – 20 г. Для вартісної оцінки використовувались середньозважені роздрібні ціни торгових назв препаратів з однієї цінової групи із групи симвастатину: Вазиліп («KRKA d.d») табл. 40 мг № 84 – 952,65 грн, аторвастатину: Ліпримар («Pfizer Inc») табл. 20 мг № 30 – 4 858,15 грн, розувастатину: Роксера («KRKA d.d») табл., п/о 20 мг № 30 – 2 690,29 грн. Таким чином, вартість добової дози для Ліпримару склала 13,31 грн, для Вазиліпа цей показник дорівнював 2,61 грн, а для Роксери – 7,37 грн.

Таблиця 3.4

Аналіз вартості схем лікування ІХС з використанням статинів

Торгова назва, форма випуску	Грн.	Дол. США	Грн	Дол. США
Ліпримар табл., 20мг №30	4 858,15 грн	134,94	151, 81	134,94
Вазиліп тпбл., 40мг №84	952,65 грн	26,46	29,77	26,46
Крестор табл., 10мг №28	552,98 грн	15,36	1,71	15,36

Перерахунок здійснювався згідно з курсом Нацбанку станом на 2023 р.

1 дол. = 36,5 грн.

Далі нами був розрахований обсяг коштів, що зменшують рівень ХС ЛПНЩ на 1% відсоток протягом зазначених років згідно зі статевою приналежністю хворих (табл. 3.4). З цією метою нами був розрахований коефіцієнт витратної ефективності (cost-effectiveness ratio, CER) за формулою [26]:

$$CER = \frac{DC}{Ef}, \quad (3.1)$$

де DC - сума витрат на застосування препаратів статинів;

Ef - кількісне вираження ефективності лікарських засобів.

Отже, CER (Ліпримар) становив 151,81 грн. на 1% ХС ЛПНЩ протягом вказаних років, CER (Вазиліп) 29,77 грн, В свою чергу, CER (Крестор) 15,36 грн, Таким чином, застосування Крестору («AstraZeneca») при лікуванні хворих на ІХС протягом зазначених років є більш ефективним і менш витратним ЛЗ.

Далі нами було розраховано коефіцієнт приросту ефективності витрат ($ICER$) залежно від вказаних років при застосуванні статинів за формулою [109]:

$$ICER = \frac{DC_1 - DC_2}{Ef_1 - Ef_2}, \quad (3.2)$$

де DC_1 – прямі витрати за 1-ою медичною технологією;

DC_2 – прямі витрати за 2-ою медичною технологією;

Ef_1 та Ef_2 – показники ефективності лікування для першої та другої медичної технології.

Як відомо, $ICER$ показує, скільки коштує досягнення однієї додаткової одиниці ефективності. При аналізі збільшення ефективності витрат різниця між витратами двох схем лікування відноситься на різницю їх ефективності. Для розрахунків $ICER$ були відібрані ті препарати, які мали найменший показник CER, тобто Вазиліп та Крестор. Отже, $ICER$ при застосуванні Вазиліпа та Крестору становить 79,93 грн.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ III

1. Розроблена нами модель «дерево рішень» дозволила встановити, що вартість застосування препарату Крестору («AstraZeneca») (2753,90 грн) є значно меншою у порівнянні з використанням препаратів Ліпримару («Pfizer Inc») (4199,99 грн) та Вазиліп («Merck Sharp & Dohme Idea») (3379,32 грн).
2. За даними результатів фармакоеконічного аналізу мінімізація витратними було встановлено, що найменші витрати на курс лікування хворих на ІХС протягом 1 року з групи статинів припадають для симвастатину на препарат Симвастатин Сандоз табл., п/о 40мг №30 (Сандоз), із аторвастатинів – на препарат Аторвастатин – Дарниця табл., п/о 20мг №28 (ЗАТ Дарниця).
3. Фармакоеконічний аналіз методом «витрати-ефективність» показав, що застосування Крестору («AstraZeneca») при лікуванні хворих на ІХС є більш ефективним і менш витратним ЛЗ у порівнянні з використанням препаратів Ліпримару («Pfizer Inc») чи Вилізип («KRKA»).

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Проведено аналіз показників захворюваності та смертності населення від ССЗ за 2010 – 2019 роки в Україні та світі. Встановлено, що у структурі загальної смертності населення України, за даними 2019 року, смертність від ССЗ посідає перше місце і є причиною кожного другого випадку смерті населення працездатного віку.
2. Проаналізовані фактори ризику виникнення ішемічної хвороби серця та ефективність гіполіпідемічної терапії.
3. Визначений та проаналізований сучасний стан досліджень ефективності застосування гіполіпідемічної терапії у лікуванні ішемічної хвороби серця
4. Визначені та проаналізовані фармакоеконімічні показники ефективності застосування статинів у лікуванні ІХС.
5. Окреслені основні соціально-економічні підходи до застосування гіполіпідемічних препаратів у лікуванні ІХС.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Агеев Ф. Т. Аторвастатин: классические исследования и их современная интерпретация. Доказательная база аторвастатина для практического врача. Атмосфера. Новости кардиологии. 2015. № 2. С. 26–30.
2. Аторвастатин: классические исследования и их современная интерпретация. Доказательная база аторвастатина для практического врача. Атмосфера. Новости кардиологии. 2015. № 2. С. 26–30.
3. Березин А.Е. Роль статинов в современной стратегии лечения кардиоваскулярных заболеваний: фокус на аторвастатин. Український медичний часопис. 2017. № 2. С. 89–93.
4. Боцюрко Ю.В. Сучасна гіполіпідемічна терапія (огляд літератури). Прикарпатський вісник наукового товариства імені Шевченка ПУЛЬС, [S. 1.], п. 18 (66), р. 120–125, 2022. DOI: 10.21802/2304-7437-2022-18(66)-120-125
5. Бронцель М. Розувастатин на фоні інших статинов. Польща: Клиника (кафедра) внутрішніх захворювань і клінічної фармакології Медичного університету в г. Лодзь, 2011. 7 с.
6. Долженко М.М., Базілевич А.Я., Сімагіна Т.В. Застосування статинів у хворих на ІХС. Київ : НМАПО ім.П.Л.Шупика спільно з ЛМДУ ім. Данила Галицького, 2011. 8 с.
7. Думенко Т.М., Парій В.Д., Яковлева Л.В., Зіменковський А.Б. Вивчення доступності основних лікарських засобів в Україні: результати спільного проекту ВООЗ, НАІ та МОЗ України. Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку: матер. VI наук.-практ. конф. (Харків, 22 листопада 2013 р.). Харків : НФаУ, 2013. С. 180–281.
8. Европейский региональный комитет. 61-я сессия ВОЗ. Баку, 12–15 сент. 2011 г. План действий по Европейской стратегии профилактики и борьбы с неинфекционными заболеваниями, 2012–2016 гг. ВОЗ, 2011. С. 2–5.

9. Мурашко Н.К., Матяш М.М., Парнікоза Т.П. та ін. Дисліпопротеїнемії в неврологічній практиці : навч.-метод. рекомендації. Київ : Міністерство охорони здоров'я України, 2013.
10. Пузік С.Г. Статини у профілактиці цереброваскулярних хвороб при артеріальній гіпертензії. У фокусі – аторвастатин. Семейная медицина. 2015. № 3. С. 110–111.
11. Серцево-судинні захворювання в Україні: прогнози – невтішні. Всеукраїнська медична газета “Ваше здоров'я”. 2015. URL: <https://www.vz.kiev.ua/sercevo-sudinni-zaxvoryuvannya-v-ukrayiniprognози-nevtishni/> (дата звернення: 20.01.2020). 676
12. Сусеков А.В., Хохлова Н.В. ЛИПРИМАР®. Пятнадцать лет убедительных доказательств. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2011. № 7. С. 231–240.
13. Трагедія, якої можна уникнути: Подолання в Україні кризи здоров'я людини. Досвід Європи. Світовий Банк. Київ, 2009. 72 с.
14. Уніфікований клінічний протокол «Стабільна ішемічна хвороба серця». Наказ МОЗ України № 152 від 02.03.2016 року / В. В. Кравченко та ін. 2016. URL: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20150716_1dod.pdf.
15. Фадєєнко Г. Д., Чернишов В. А. Коморбідна патологія, що впливає на серцево-судинний ризик у постінфарктних хворих. Український терапевтичний журнал. 2014. № 2. С. 11–20.
16. Яковлєва Л.В., Бездітко Н.В., Герасимова О.О. Фармакоекономіка : навч. посібник для студентів вузів. Вінниця : Нова Книга, 2009. 208 с.
17. Amarenco P., Callahan A. 3rd, Campese V.M., Goldstein L.B., Hennerici M.G., Messig M., Sillesen H., Welch K.M., Wilson D.J., Zivin J.A. Effect of high-dose atorvastatin on renal function in subjects with stroke or transient ischemic attack in the SPARCL trial // Stroke. — 2014. — Vol. 45. — P. 2974–2982.
18. Banach M., Jankowski P., Józwiak J. et al. PoLA/CFPiP/PCS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias for Family Physicians. Arch. Med. Sci. 2016. 13(1). P. 1–45.

19. Bangalore S., Fayyad R., Hovingh G.K., Laskey R., Vogt L., DeMicco D.A., Waters D.D.; Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. Statin and the risk of renal-related serious adverse events: Analysis from the IDEAL, TNT, CARDS, ASPEN, SPARCL, and other placebo-controlled trials // *Am. J. Cardiol.* — 2014. — Vol. 15. — P. 2018–2020.
20. Bezerra D.G., Mandarim-de-Lacerda CA. Beneficial effect of simvastatin and pravastatin treatment on adverse cardiac remodelling and glomeruli loss in spontaneously hypertensive rats // *Clin. Sci. (Lond).* — 2015. — Vol. 108. — P. 349–355.
21. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* 2012. Vol. 378.
22. Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N., Hitman G.A., Neil H.A., Livingstone S.J., Thomason M.J., Mackness M.I., Charlton-Menys V., Fuller J.H.; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial // *Lancet.* — 2014. — Vol. 21–27, № 364(9435). — 685–696.
23. Drapala A., Sikora M., Ufnal M. Statins, the renin-angiotensin-aldosterone system and hypertension — a tale of another beneficial effect of statins // *J. Renin. Angiotensin. Aldosterone Syst.* — 2014. — Vol. 15. — P. 250–258.
24. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology.* 2016. Vol. 64 (6). P. 1388–1402.
25. Farrell G. Should We Lower Lipids in Nonalcoholic Fatty Liver Disease? *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2014. Vol. 12. P. 152–155.
26. Francque S. M., van der Graaff D., Kwanten W. J. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications. *Journal of Hepatology.* 2016. Vol. 65. P. 425–443.

27. Golomb B.A., Dimsdale J.E., White H.L., Ritchie J.B., Criqui M.H. Reduction in blood pressure with statins: results from the UCSD Statin Study, a randomized trial // *Arch. Intern Med.* — 2008. — Vol. 14. — P. 721–727.
28. Grip O., Janciauskiene S., Lindgren S. Atorvastatin activates PPAR-gamma and attenuates the inflammatory response in human monocytes // *Inflamm. Res.* — 2020. — Vol. 51. — P. 58–62.
29. Heart Protection Study Collaborative Group, Bulbulia R., Bowman L., Wallendszus K., Parish S., Armitage J., Peto R., Collins R. Effects on 11-year mortality and morbidity of lowering LDL cholesterol with simvastatin for about 5 years in 20,536 high-risk individuals: a randomised controlled trial // *Lancet.* — 2011. — Vol. 10. — P. 2013–2020.
30. Kassan M., Montero M.J., Sevilla M.A. Chronic treatment with pravastatin prevents early cardiovascular changes in spontaneously hypertensive rats // *Br. J. Pharmacol.* — 2019. — Vol. 158. — P. 541–547.
31. Krader C.G. American Diabetes Association. Diabetes clinical practice recommendations focus attention on individualization of care // *Med. Econ.* — 2014. — Vol. 25. — P. 22–24.
32. Leenen F.H. Actions of circulating angiotensin II and aldosterone in the brain contributing to hypertension // *Am. J. Hypertens.* — 2018. — Vol. 27. — P. 1024–1032.
33. Lopez-Jimenez F., Simha V., Thomas R.J., Allison T.G., Basu A., Fernandes R., Hurst R.T., Kopecky S.L., Kullo I.J., Mulvagh S.L., Thompson W.G., Trejo-Gutierrez J.F., Wright R.S. A summary and critical assessment of the 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: filling the gaps // *Mayo. Clin. Proc.* — 2014. — Vol. 89. — P. 1257–1278.
34. Mancini G.B, Tashakkor A.Y., Baker S., Bergeron J., Fitchett D., Frohlich J., Genest J., Gupta M., Hegele R.A., Ng D.S., Pearson G.J., Pope J. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian

- Working Group Consensus update // *Can. J. Cardiol.* — 2019. — Vol. 29. — P. 1553–1568.
35. Mora S., Ridker P.M. Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) — can C-reactive protein be used to target statin therapy in primary prevention? // *Am. J. Cardiol.* — 2016. — Vol. 16(2A). — P. 33A–41A.
36. Nissen S.E., Tuzcu E., Schoenhagen P. et al.; REVERSAL Investigators. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 352. P. 29–38.
37. Priscilla Y. Hsue, Vera A. Bittner, John Betteridge, Rana Fayyad, Rachel Laskey, Nanette K. Wenger, David D. Waters Impact of Female Sex on Lipid Lowering, Clinical Outcomes, and Adverse Effects in Atorvastatin Trials // *Am. Journal of Cardiol.* — 2015. — Vol. 115. — P. 447–453.
38. Rabar S., Harker M., O’Flynn N., Wierzbicki A.S.; Guideline Development Group. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance // *BMJ.* — 2018. — Vol. 17. — 349.
39. Reiner Z., Catapano A. L., De Backer G. 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 677 European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2011. Vol. 32. P.1769–1818.
40. Rubba P., Marotta G., Gentile M. Efficacy and safety of rosuvastatin in the management of dyslipidemia. *Vasc. Health Risk Manag.* 2009. 5(1). P. 343–352.
41. Sarnak M.J., Bloom R., Muntner P., Rahman M., Saland J.M., Wilson P.W., Fried L. KDOQI US Commentary on the 2013 KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD // *Am. J. Kidney Dis.* — 2015. — Vol. 65. — P. 354–366.
42. Stone N.J., Robinson J.G., Lichtenstein A.H., Bairey Merz C.N., Blum C.B., Eckel R.H. et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College

of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2016. — Vol. 1. — P. 2889–2934.

43. Ufnal M., Drapala A., Sikora M., Szczepanska-Sadowska E. Oral simvastatin reduces the hypertensive response to air-jet stress // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* — 2018. — Vol. 39. — P. 350–356.

44. Wang P., Liu Y., Wang Z., Wang Z., Zhao N., Ye H., Ren L. Effects of rosuvastatin on arterial stiffness in hyperlipidemia patients // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* — 2019. — Vol. 19. — P. 2452–2454.

45. Wang Z.G., Chen B.W., Li N.Q., Cheng Y.M., Dang A.M. Relationships between use of statins and arterial stiffness in normotensive and hypertensive patients with coronary artery disease // *Chin. Med. J. (Engl).* — 2018. — Vol. 126. — P. 3087–3092.

46. Wanner C., Tonelli M.; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient // *Kidney Int.* — 2014. — Vol. 85. — P. 1303–1309.

47. Williams B., Lacy P.S., Cruickshank J.K., Collier D., Hughes A.D., Stanton A., Thom S., Thurston H.; CAFE and ASCOT Investigators. Impact of statin therapy on central aortic pressures and hemodynamics: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation-Lipid-Lowering Arm (CAFE-LLA) Study // *Circulation.* — 2019. — Vol. 6. — P. 53–61.

48. Zelvyte I., Dominaitiene R., Crisby M., Janciauskiene S. Modulation of inflammatory mediators and PPAR γ and NF κ B expression by pravastatin in response to lipoproteins in human monocytes in vitro // *Pharmacol. Res.* — 2020. — Vol. 45. — P. 147–154.

ДОДАТКИ



MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY
DEPARTMENT OF SOCIAL PHARMACY



VIII INTERNATIONAL SCIENTIFIC AND
PRACTICAL DISTANCE CONFERENCE
"SOCIAL PHARMACY:
STATE, PROBLEMS AND PROSPECTS"

CERTIFICATE OF PARTICIPATION №194

Anastasia KAWUN

participated in the roundtable
"Current issues of social pharmacy"
according to the program of 7 hours / 0.2 ECTS credits

Achieved learning outcomes:
the use in professional activity of knowledge of the basic principles of
the concept of social pharmacy as a component of the effective sphere
of health care, as well as the peculiarities of the regulatory and legal
regulation of pharmaceutical provision of the population

Acting rector of the National University of Pharmacy,
Doctor of Pharmaceutical Sciences,
Professor, Honored Worker of Science and
Technology of Ukraine

Alla KOTVITSKA

Vice-Rector for scientific and
pedagogical work,
Doctor of Pharmaceutical
Sciences, professor

Inna VLADYMYROVA

Head of the department
of Social Pharmacy,
Candidate of Pharmaceutical
Sciences, Associate Professor

Alina VOLKOVA

Kharkiv,
April 27, 2023

Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
Кафедра соціальної фармації
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувачка кафедри
соціальної фармації

Аліна ВОЛКОВА

«28» вересня 2022 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Анастасії КАВУН

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Соціально-економічні підходи застосування гіполіпідемічних препаратів у лікуванні ішемічної хвороби серця»
керівник кваліфікаційної роботи: Юлія КОРЖ, к.фарм.н., доцент
затверджений наказом НФаУ від «06» березня 2023 року № 58.
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: квітень 2023 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: показники захворюваності й смертності на ССЗ та, зокрема, ІХС; організація та стан забезпечення гіполіпідемічними препаратами хворих на ІХС у світі та в Україні; законодавчі та нормативно-правові акти, що регулюють організацію медичної та фармацевтичної допомоги хворим на ІХС в Україні.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): дослідити показники захворюваності та смертності населення від серцево-судинних захворювань в Україні та світі; провести аналіз факторів ризику виникнення ішемічної хвороби серця та ефективність гіполіпідемічної терапії; оцінити перспективні та сучасні підходи до гіполіпідемічної терапії; провести фармакоеконічний аналізу застосування статинів у лікуванні ішемічної хвороби серця методом «мінімізація витрат» та «витрати – ефективність».
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): таблиць – 10, рисунків – 3.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Юлія КОРЖ, доцент закладу вищої освіти кафедри соціальної фармації	28.09.2022	28.09.2022
2	Юлія КОРЖ, доцент закладу вищої освіти кафедри соціальної фармації	06.11.2022	06.11.2022
3	Юлія КОРЖ, доцент закладу вищої освіти кафедри соціальної фармації	16.01.2023	16.01.2023

7. Дата видачі завдання: «28» вересня 2022 року.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1.	Огляд літературних джерел з означеної тематики та окреслення актуальності досліджень.	вересень-жовтень 2022 р.	виконано
2.	Серцево-судинні захворювання як медична та соціальна проблема.	листопад-грудень 2022 р.	виконано
3.	Дослідження показників захворюваності та смертності населення від серцево-судинних захворювань в Україні та світі.	січень 2023 р.	виконано
4.	Фармакоеконічний аналіз застосування статинів у лікуванні ішемічної хвороби серця методом «мінімізація витрат».	лютий-березень 2023 р.	виконано
5.	Фармакоеконічний аналіз застосування статинів у лікуванні ішемічної хвороби серця методом «витрати – ефективність».	квітень 2023 р.	виконано

Здобувач вищої освіти

Анастасія КАВУН

Керівник кваліфікаційної роботи

Юлія КОРЖ

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 58
по Національному фармацевтичному університету
від 06 березня 2023 року

Про затвердження тем кваліфікаційних робіт

1. Затвердити теми кваліфікаційних робіт, керівників-консультантів та рецензентів здобувачам вищої освіти 4 курсу, спеціальність – 226 Фармація, промислова фармація, освітня програма – Фармація (для осіб, що мають ОКР «молодший спеціаліст» за напрямом «Медицина»), ступінь вищої освіти – магістр, термін навчання – 3 р. 10 міс., очна (денна) форма здобуття освіти.

Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
Кафедра соціальної фармації				
Кавун Анастасія Миколаївна	Соціально-економічні підходи застосування гіполіпемічних препаратів у лікуванні ішемічної хвороби серця	Socio-economic approaches to the use of hypolipidemic drugs in the treatment of coronary heart disease	к. фарм.н., доцент ЗВО кафедри соціальної фармації Корж Ю.В.	д. фарм.н., професор ЗВО кафедри організації та економіки фармації Панфілова Г.Л.

В.о. ректора

Алла КОТВИЦЬКА

Вірно:

Декан факультету фармацевтичних технологій та менеджменту



Наталія ЖИВОРА

ВИСНОВОК

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти**

№ 113543 від « 17 » травня 2023 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Кавун Анастасія Миколаївна, 4 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Соціально-економічні підходи застосування гіполіпідемічних препаратів у лікуванні ішемічної хвороби серця / Socio-economic approaches to the use of hypolipidemic drugs in the treatment of coronary heart disease», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

2%

22%

ВІДГУК

**наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти
магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація**

Анастасії КАВУН

**на тему: «Соціально-економічні підходи застосування гіполіпідемічних
препаратів у лікуванні ішемічної хвороби серця».**

Актуальність теми. Ішемічна хвороба серця (ІХС) населення є найактуальнішою медичною та соціально-економічною проблемою як для вітчизняної охорони здоров'я так і для спільноти в цілому. На сучасному етапі розвитку клінічної фармакології встановлений прямий кореляційний зв'язок між захворюваністю і смертністю від ІХС та рівнем холестерину в крові. Як свідчать літературні джерела, використання у хворих на ІХС статинів є високоякісним, а процес лікування не можна зупинити навіть у періоди стабілізації холестерину в крові, тому організація ефективної медичної допомоги й фармацевтичного забезпечення гіполіпідемічними препаратами хворих на ІХС за умов обмеженого бюджетного фінансування має певну актуальність, теоретичне і прикладне значення. Тому представлена робота має актуальність та практичне значення.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. За результатами проведених досліджень можуть бути сформовані практичні рекомендації щодо підвищення рівня ефективності застосування гіполіпідемічних препаратів у лікуванні ІХС.

Оцінка роботи. Робота виконана на високому науковому рівні, з використанням сучасного інструментарію, який застосовуються в організаційно-економічних дослідженнях у фармації. Матеріал представлений послідовно та логічно, висновки є обґрунтованими та відповідають меті й завданням дослідження.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Робота відповідає всім вимогам, що представлені у «Положенні про порядок підготовки та захисту кваліфікаційних робіт НФаУ» та може бути представлена до розгляду у Екзаменаційну комісію.

Науковий керівник _____

Юлія КОРЖ

«06» квітня 2023 р.

РЕЦЕНЗІЯ

**на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності 226
Фармація, промислова фармація**

Анастасії КАВУН

на тему: «Соціально-економічні підходи застосування гіполіпідемічних препаратів у лікуванні ішемічної хвороби серця».

Актуальність теми. В умовах обмеженого бюджетного фінансування системи охорони здоров'я й фармації, низької платоспроможності населення України, а також враховуючи високу вартість гіполіпідемічних препаратів, які застосовуються у лікуванні ішемічної хвороби серця (ІХС) дуже гостро постає питання визначення організаційно-економічних напрямків підвищення рівня ефективної фармакотерапії ішемічної хвороби серця. Тому представлена робота має соціально-економічне значення та практичну значущість.

Теоретичний рівень роботи. У роботі використаний сучасний інструментарій, які використовуються у організаційно-економічних роботах. Застосовуються сучасні методичні підходи та методики, які дозволяють у повному обсязі досягти поставленої мети та завдань дослідження.

Пропозиції автора з теми дослідження. Запропоновані напрямки підвищення рівня ефективності застосування гіполіпідемічних препаратів у лікуванні ІХС формують підґрунтя задля оптимізації фармацевтичної допомоги.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Представлені у роботі результати фармакоеконічного аналізу застосування статинів методом «мінімізація витрат» та «витрати–ефективність». досліджень можуть використанні для розробки практичних рекомендацій з підвищення ефективності надання фармацевтичної допомоги хворим на ІХС.

Недоліки роботи. За текстом зустрічаються помилки, невдалі вислови, русизми, але вони не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

Загальний висновок і оцінка роботи. Робота є актуальною, має елементи наукової новизни та практичного значення, а також відповідає всім вимогам та може бути представлена до розгляду у Екзаменаційну комісію.

Рецензент _____

проф. Ганна ПАНФІЛОВА

«13» квітня 2023 р.

ВИТЯГ
з протоколу засідання кафедри соціальної фармації
№ 12 від «20» квітня 2023 року

ПРИСУТНІ: зав. каф. доц. Волкова А. В., доц. Кубарева І.В., доц. Овакімян О.С., доц. Болдарь Г.Є., доц. Корж Ю.В., доц. Терещенко Л.В., доц. Гавриш Н.Б., доц. Калайчева С.Г., ас. Пилюга Л.В., ас. Сєврюков О.В., ас. Сурікова І.О., ас. Тарасенко Д.Ю., ас. Ноздріна А.А.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ: Про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії кваліфікаційних робіт.

СЛУХАЛИ: завідувачку кафедри доц. Волкову А. В. з рекомендацією представити до захисту в Екзаменаційній комісії кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти спеціальності 226 Фармація, промислова фармація на Кавун Анастасії Миколаївни на тему: «Соціально-економічні підходи застосування гіполіпідемічних препаратів у лікуванні ішемічної хвороби серця».

Науковий керівник: к. фарм. н., доцент кафедри СФ Корж Ю.В.

Рецензент: д. фарм. н., професор кафедри ОЕФ Панфілова Г.Л.

ВИСТУПИЛИ: доц. Волкова А. В., доц. Овакімян О.С., доц. Терещенко Л.В. висловили рекомендації до кваліфікаційної роботи Кавун Анастасії Миколаївни

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту в Екзаменаційній комісії кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти Кавун Анастасії Миколаївни на тему: «Соціально-економічні підходи застосування гіполіпідемічних препаратів у лікуванні ішемічної хвороби серця»

Завідувачка каф. СФ, доцент _____

Аліна ВОЛКОВА

Секретар, асистент _____

Альміра НОЗДРІНА

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувач вищої освіти Анастасія КАВУН до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Соціально-економічні підходи застосування гіполіпідемічних препаратів у лікуванні ішемічної хвороби серця».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Наталія ЖИВОРА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Анастасія КАВУН за результатами проведеної роботи проявила себе як професійний, грамотний та підготовлений фахівець. Виконала поставлені завдання досліджень на високому науковому рівні, що дозволило досягти у повному обсязі мету досліджень. Робота оформлена у відповідності до діючих вимог, тому може бути представлена до розгляду в Екзаменаційну комісію.

Керівник кваліфікаційної роботи

Юлія КОРЖ

«06» квітня 2023 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Анастасія КАВУН допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувачка кафедри
соціальної фармації

Аліна ВОЛКОВА

«20» квітня 2023 р.

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

«13» червня 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

_____ / Володимир ЯКОВЕНКО /