

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**фармацевтичний факультет**  
**кафедра фармакології та фармакотерапії**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

на тему: «**АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНИХ  
ХАРАКТЕРИСТИК ГІПОЛІПДЕМІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ГРУПИ  
СТАТИНІВ**»

**Виконала:** здобувачка вищої освіти групи Фс18(4,5з)-016  
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація  
освітньої програми Фармація

Марія СТІБИШ

**Керівник:** доцент закладу вищої освіти кафедри  
фармакології та фармакотерапії, к.фарм.н., доцент  
Андрій ТАРАН

**Рецензент:** завідувачка кафедри біологічної хімії,  
д. фарм. н., професор

Віра КРАВЧЕНКО

## АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота присвячена дослідженням асортименту, аналізу мінімізації витрат, доказовій базі клінічної ефективності лікарських засобів групи статинів, аналізу побічних ефектів статинів. У роботі проведено розрахунки витрат на курс лікування статином IV покоління – пітавастатином хворих на гіперлідемію.

Робота викладена на 64 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, чотирьох розділів, загальних висновків, списку використаних джерел, додатку. Робота ілюстрована 4 рисунками і 9 таблицями, містить 71 джерело літератури.

*Ключові слова:* фармацевтичний ринок, гіполіпідемічні засоби, статини, побічні реакції, метод «мінімізації витрат», доказова база клінічної ефективності.

## ANNOTATION

The qualification work is devoted to the research of the assortment, the analysis of cost minimization, the evidence base of the clinical effectiveness of drugs of the statin group, and the analysis of the side effects of statins. In the work, the cost calculations for the course of treatment with a statin of the IV generation – pitavastatin for patients with hyperlipidemia were carried out.

The work is laid out on 64 pages of printed text and consists of an introduction, four chapters, general conclusions, a list of used sources, and an appendix. The work is illustrated with 4 figures and 9 tables, contains 71 sources of literature.

*Key words:* pharmaceutical market, hypolipidemic agents, statins, side effects, "cost minimization" method, evidence base of clinical effectiveness.

## ЗМІСТ

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. ЗАСТОСУВАННЯ СТАТИНІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГІПЕРЛІПІДЕМІЇ ПРИ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ.	8
1.1. Статини: класифікація, механізм дії, проблемні питання, пов'язані із застосуванням статинів.....	8
1.2. Атеросклероз: рекомендації лікування дисліпідемій на основі принципу доказової медицини.....	15
1.3. Проблемні питання фармакотерапії статинами: фокус на побічну дію статинів.....	24
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	28
РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ, ВАРТОСТІ КУРСУ ЛІКУВАННЯ ТА ДОКАЗІВ КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ СТАТИНІВ.....	30
3.1. Аналіз асортименту статинів на фармацевтичному ринку України протягом 2022 року .....	30
3.2. Аналіз доказової бази клінічної ефективності та безпеки статину IV покоління – пітастатину.....	33
3.3. Розрахунок витрат на курс лікування гіперліпідемії аторвастатином за допомогою методу «мінімізації витрат».....	45
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ СТАТИНІВ.....	51
4.1. Аналіз кількості повідомлень побічних реакцій на статини. Моніто- торинг побічних реакцій статинів.....	51
ВИСНОВКИ.....	56
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	57
ДОДАТКИ	

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ACC/AHA	– The American College of Cardiology & American Heart Association;
CCS	– The Canadian Cardiovascular Society;
ESC/EAS	– The European Society of Cardiology & The European Atherosclerosis Society;
NICE	– The National Institute for Health and Care Excellence;
PoLA	– The Polish Lipid Association;
SCORE	– Systematic Coronary Risk Evaluation – систематична оцінка коронарного ризику;
АГ	– артеріальна гіпертензія;
АлАТ	– аланін амінотрансфераза;
АС	– атеросклероз;
АсАТ	– аспартат амінотрансфераза;
ГКС	– гострі коронарні синдроми;
ГЛЗ	– гіполіпідемічні лікарські засоби;
ГМГ-КоА- редуктаза	– 3-гідроксил-3-метилглутарил-коферменту А – редуктаза;
ЗХС	– загальний холестерин;
ІМ	– інфаркт міокарда;
ІМТ	– індекс маси тіла;
ІХС	– ішемічна хвороба серця;
ЛЗ	– лікарські засоби;
ЛПНЩ	– ліпопротеїни низької щільності;
МНН	– міжнародна непатентована назва;
ПР	– побічні реакції
ССЗ	– серцево-судинні захворювання;
ССУ	– серцево-судинні ускладнення;
ТН	– торгова назва;
ХС	– холестерин.

## ВСТУП

**Актуальність теми.** На сьогоднішній день серцево-судинні захворювання (ССЗ), займають основні позиції в структурі захворюваності та смертності в розвинених країнах світу. За даними ВООЗ, щорічно від кардіоваскулярної патології гинуть в середньому більш 17 млн. чоловік населення земної кулі. Близько 30 % чоловіків та 15 % жінок у нашій країні не доживають до пенсійного віку, а після виходу на пенсію тривалість життя чоловіків складає в середньому 15,5 років, а жінок – 20 років [1]. При цьому смертність від ССЗ серед працездатного населення України в цілому та за окремими нозологічними формами значно вища, ніж в США, Японії та інших європейських країнах.

Згідно з даними Державної служби статистики в Україні, найбільше смертей минулого року сталося саме через хвороби, пов'язані з кровоносною системою (інфаркти, інсульти, ішемічну хворобу серця, гострий коронарний синдром), що у відсотковому співвідношенні склало 66,7% [2, 3]. Очікуване підвищення показника смертності до 2030 року складатиме 23,5 млн. осіб на рік [4]. Високу смертність від хвороб серця пояснюють відсутністю профілактики захворювань в Україні і розвалом системи загальної диспансеризації населення. Фактично лікують людей хворих, забуваючи про збереження здоров'я здорових.

У 95% випадків причиною ССЗ є процес утворення бляшок в артеріях, який називається атеросклероз [2]. Часто хвороба підкрадається без симптомів або з відчуттями, на які не звертають уваги. Розв'язка захворювання драматична: статистика розвитку інфарктів загрозлива – інфаркти «помолоділи», почастишали випадки їх розвитку в 35-45 років, в Україні щороку реєструється близько 50 тисяч випадків інфаркту міокарда (ІМ).

Чи можна вплинути на ситуацію, що склалася? Можна, якщо з певного віку (з 30-35 років і більше) і на ранніх стадіях захворювання усунути причини, що його викликають. Всім відомо, що високий рівень холестерину в крові – це погано. За даними ВООЗ зниження його рівня на 10% знижує ризик

виникнення інфаркта на 20%. Але далеко не всі цікавляться своїм рівнем холестерину, а тим паче не замислюються, як його знизити.

Фактично щодня ми стикаємося із стресовими ситуаціями, що часто призводять до збільшення АТ, прискорення серцевих скорочень. Адже стрес і гіпертонія значно підвищують ризик серцево-судинних ускладнень. Провідну роль в розвитку захворювання грає також так званий «окислювальний стрес», тобто утворення окислених ліпідів і холестерину при атаці агресивних кисневих радикалів [5, 6].

Слід зазначити, що одним із чинників, який обумовлює труднощі широкого застосування статинів для профілактики і лікування ССЗ, є висока вартість цих препаратів. Тому обґрунтуванням доцільності їх вживання є результати даного дослідження.

**Мета дослідження:** проаналізувати асортимент, побічні реакції та доказову базу клінічної ефективності статинів, а також розрахувати вартість місячного курсу лікування гіперліпідемії аторвастатином у двох дозах з вибором найменш витратного препарату.

**Завдання дослідження:**

1. Провести аналіз асортименту статинів на фармацевтичному ринку протягом 2022 рр.
2. В базах даних доказової медицини за результатами систематичних оглядів проаналізувати доказову базу клінічної ефективності статину IV покоління – пітавастатину.
3. Розрахувати вартість курсу лікування аторвастатином з вибором найменш витратного препарату на місячний курс лікування гіперліпідемій при ССЗ захворюваннях.
4. Провести аналіз побічних реакцій статинів у м. Харків та Харківській області за період 2017-2021 рр.

**Об'єкти дослідження.** Асортиментний перелік статинів у 2022 році, їх кількість, ціни, виробники, побічні реакції за результатами моніторингового аналізу карт-повідомлень на статини.

**Предмет дослідження.** Гіполіпідемічні лікарські засоби групи статинів для лікування гіперліпідемій при серцево-судинних захворюваннях, картиповідомлення про випадки побічних реакцій статинів.

**Методи дослідження:** метод системного підходу та системного аналізу, методи маркетингового аналізу, метод пасивного фармаконагляду, метод спонтанних повідомлень.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Статини добре вивчені лікарські засоби, але їх побічні реакції, наявність їх на фармацевтичному ринку України, ціни та рівень доступності є динамічними показниками. У зв'язку з цим, необхідно систематично досліджувати та аналізувати асортимент статинів на ринку та вибирати ЛЗ з найменшою вартістю за курс лікування. Результати даної магістерської роботи несуть в собі новизну, так як характеризують статини на ринку України за сучасний період: 2022 рік. Таких даних ми не знайшли в періодичній науковій літературі.

**Практичне значення результатів магістерської роботи.** Результати, отримані в роботі, опубліковані у відкритому доступі для медичної та фармацевтичної спільноти і можуть бути використані як практичними фахівцями, так і науковцями в своїй роботі.

**Апробація результатів дослідження і публікації.** За результатами кваліфікаційної роботи опубліковані 1 тези доповідей.

**Структура та обсяг кваліфікаційної роботи.** Кваліфікаційна робота викладена на 64 сторінках комп'ютерного тексту, містить 9 таблиць, 4 рисунка. Робота складається зі вступу, огляду літератури, розділу Матеріали та методи, розділів власних досліджень, загальних висновків, списку використаних джерел, додатку. Перелік джерел літератури містить 71 найменування, з них 34 – іноземних джерел.

## РОЗДІЛ І

### ЗАСТОСУВАННЯ СТАТИНІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГІПЕРЛІПІДЕМІЇ ПРИ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ

#### 1.1. Загальна характеристика статинів: класифікація, механізм дії

В наш час серед методів медикаментозної профілактики ССЗ в Україні, мабуть, жоден не супроводжується з такими труднощами, як терапія статинами, хоча саме в цій області отримані найбільш переконливі докази її ефективності. Статини займають стабільне положення в кардіології і донині залишаються найбільш розповсюдженим класом лікарських засобів, що застосовуються для лікування гіперхолестеринемії. Зокрема, в наш час вони складають основу терапії, направленої на зниження ризику серцево-судинних ускладнень, пов'язаних з атеросклерозом. Ці препарати рекомендуються пацієнтам зі стабільною ІХС, при гострому коронарному синдромі, після інсультів, при захворюваннях периферичних судин та ЦД [7, 8].

За механізмом дії гіполіпідемічні засоби групи статинів належать до інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази – фермента, який визначає швидкість синтезу ХС в клітині, перетворюючи 3-гідрокси-3-метилглутарилкоензим А в мевалонову кислоту. В результаті пригнічення ГМГ-КоА-редуктази знижується внутрішньоклітинний вміст ХС та збільшується експресія рецепторів до ХСЛНЩ, вміст ХСЛНЩ в крові відповідно знижується [9].

Гіполіпідемічні засоби є предметом дослідження багатьох наукових центрів у всьому світі. Систематично здійснюється синтез нових сполук з метою отримання речовин, що будуть наділені відповідними гіполіпідемічними властивостями, будуть характеризуватись значною активністю у відношенні

3 - гідрокси - 3 - метилглутарил - кофермент А редуктази (HMG - CoA - редук-тази) може одночасно виявляти селективність, що допомагає зменшити побічні ефекти [10, 11].

Ефективність статинів по відношенню до зниження смертності від ССЗ, (інфаркт міокарда, мозковий інсульт та ін.) вважається абсолютно доведеною.



Так, результати досліджень 4S, LIPID, AFCAPS/TexCAPS переконливо підтвердили ефективність статинів у корекції дисліпідемій. Сприятливий вплив статинів на клінічні кінцеві точки встановлено як у хворих на ІХС (4S, LIPID, CARE), так і у осіб без ознак даного захворювання (WOSCOPS, AFCAPS/TexCAPS), причому не тільки при вираженій гіперхолестеринемії, але й при відносно невисокому рівні ХС ЛПНЩ [12].

Всього протягом останніх 20 років було зареєстровано 8 МНН статинів. За класифікацією статини поділяються на чотири покоління препаратів (таблиця 1.1).

На даний час в терапевтичній кардіологічній практиці використовують 4 МНН статинів, що відрізняються один від одного за хімічною структурою, фармакокінетичними властивостями та виразністю гіполіпідемічної дії [11]. За АТС кодом статини відносяться до групи «С10А Препарати, які знижують концентрацію холестерину та тригліцеридів у сироватці крові». Виділяють наступні МНН Інгібітори ГМГ КоА-редуктази:

С10АА01 Симвастатин

С10АА05 Аторвастатин

С10А А07 Розувастатин

С10А А08 Пітавастатин

## Класифікація статинів по мірі їх розробки

№	Статини	Виробник оригінального статину	Добова доза, мг	Походження	Метаболізм за системою Р450	Біодоступність (%)	Шлях елімінації
1	Ловастатин <i>I</i> покоління	Мерк Шарп і Доум	10 – 80	Натуральний	Так	5	Нирки/печінка
2	Симвастатин <i>I</i> покоління	Мерк Шарп і Доум	5 – 80	Напівсинтетичний	Так	5	Нирки/Печінка
3	Правастатин <i>I</i> покоління	Брістол-Майерс Сквібб	10 – 40	Напівсинтетичний	Ні	17	Нирки/печінка
4.	Флувастатин <i>II</i> покоління	Новартіс	20 – 80	Синтетичний	Ні	42	Більше печінка
5	Аторвастатин <i>III</i> покоління	Пфайзер	10 – 80	Синтетичний	Так	14	Більше печінка
6	Розувастатин <i>IV</i> покоління	Астра-Зенека	5 – 40	Синтетичний	Ні	20	Нирки/печінка
7	Пітавастатин <i>IV</i> покоління	Рекордаті Груп	1-4	Синтетичний	Частково	51	В незмінному вигляді з жовчю

Основні ефекти статинів [12-14]:

- зниження синтезу холестерину та концентрації ЛПНЩ;
- підвищення рівня ЛПВЩ;
- зниження рівня тригліцеридів;
- підвищення стабільності атеросклеротичної бляшки.

*Плейотропні (додаткові, не ліпідні) ефекти статинів:*

- стабілізація атеросклеротичної бляшки;
- пряма судинорозширювальна й антиішемічна дія, зниження периферичного опору, протидія вазоспазму;
- гальмування міграції та інгібування проліферації гладком'язових клітин;
- антитромботичні ефекти: зменшення агрегації тромбоцитів, зниження синтезу тромбіну, збільшення фібринолізу, зниження активності тканинного фактора моноцитів і концентрації фрагментів тромбіну, зниження в'язкості крові;
- зменшення рівня інгібітора активатора плазміногену 1 при збільшенні виробництва тканинного активатора плазміногену в ендотеліальних клітинах і зниження вираженості тканинного фактора, зменшення ризику тромбозу глибоких вен;
- вплив на ендотелій: збільшення синтезу NO, вазодилатація за рахунок нормалізації властивостей ендотелію, збереження і/або відновлення бар'єрної функції ендотелію відносно окислених ЛПНЩ, зменшення інфільтрації артеріальної стінки макрофагами;
- протизапальна дія: зниження активності асептичного запалення незалежно від ліпідного фактора, протизапальна дія на макрофаги, інфіковані хламідією;
- зниження рівня С-реактивного білка, зменшення рівнів реактивних різновидів кисню (тобто супероксидні і гідроксильні радикали), прояв протизапальної активності;
- імуносупресивна дія: зменшення ризику відторгнення під час пересадки органів; синергізм в імуносупресивній дії з циклоспорином;

За останні п'ять років загальний рівень споживання статинів виріс майже в 2 рази, але при порівнянні обсягів споживання та рівня захворюваності у нашій країні на ССЗ слід зазначити, що тільки частка хворих, яким показаний прийом даної групи препаратів, щоденно споживає необхідну дозу статинів [25].

Сила гіполіпемічного впливу у групі статинів розподіляється таким чином [13-14]: *розувастатин* > *аторвастатин* > *симвастатин*.

Існують певні відмінності серед представників статинів щодо особливостей і механізмів зв'язування з активним центром ГМГ-КоА-редуктази. Так, найпотужнішими інгібіторами синтезу ХС вважають аторвастатин і розувастатин [14, 15, 16], які добре взаємодіють з активним центром ферменту-мішені за рахунок щільних водневих зв'язків, однак розувастатин виявляє додаткову унікальну афінність до субстрату через потужні полярні з'єднання та високу стереоізомеричну відповідність молекули [17].

Статини покращують клінічний перебіг ССЗ та інших хвороб. Серед доведених позитивних клінічних ефектів [14, 14, 16]: пряма вазодилатуюча та антиішемічна дія; зменшення гіпертрофії міокарда лівого шлуночка; антиаритмічні ефекти (зниження ризику епізодів шлуночкової тахікардії та/або фібриляції шлуночків); зниження ризику розвитку деменції, інсульту, остеопорозу та жовчнокам'яної хвороби; зменшення випадків онкологічних захворювань тощо.

Беручи до уваги той факт, що профілактичне застосування статинів має проводитися щодня впродовж усього життя, використання цих препаратів в Україні на теперішній час вважається дуже низьким і не відповідає необхідному рівню профілактики та лікуванню, незважаючи на наявність затверджених уніфікованих клінічних протоколів ведення хворих відповідного профілю [13, 15].

Отже, на сьогодні фармацевтичний ринок України пропонує чималий асортимент статинів. Яким з них віддати перевагу, вирішувати лікарю, враховуючи дані доказової медицини, власний досвід та фінансові можливості

пацієнта. Це саме та група препаратів, на прийомі якої ми повинні зараз особливо наголошувати нашим пацієнтам, оскільки, на жаль, в Україні призначення статинів залишається традиційно низьким. Більше того, в оновлених рекомендаціях запропоновано більш низькі цільові рівні ліпідного профілю, а отже, прийом більш потужних статинів з їх подальшою титрацією зараз є особливо актуальним.

Залишається відкритим питання: чому в наш час попри те, що в численних дослідженнях було підтверджено безумовну користь і потужну протективну ефективність статинів, статистика призначень залишається доволі низькою? Поперше, відіграють роль побоювання як пацієнтів, так і лікарів щодо появи побічних ефектів, а особливо гепатотоксичності. На сьогодні такі побоювання можна назвати необґрунтованими, адже описані негативні ефекти з боку печінки, м'язового апарату, взаємозв'язок з розвитком цукрового діабету або онкологічних захворювань, очевидно, були притаманні раннім генераціям статинів (ловастатин, флувастатин і правастатин), які в наш час використовуються набагато рідше [18]. Нові дані продемонстрували, що побічні ефекти сучасних статинів порівнянні з такими в плацебо [19], а тому навіть регулярний контроль біохімічних показників крові в наш час використовують все рідше. Однак навіть зараз продовжують з'являтися нові метааналізи, у яких начебто повідомляється про часті побічні ефекти статинів [20]. Однак до таких робіт слід ставитися критично, зокрема, у такі метааналізи продовжують включати «старі» статини, які відповідають за велику частку побічних ефектів [18]. З іншого боку, оскільки зараз готуються до виходу на фармацевтичний ринок нові нестатинові молекули, стосовно яких існує набагато менше доказів, імовірно, що подібних робіт, які намагаються дискредитувати статини, буде з'являтися чимало. Однак, щоб остаточно поставити крапку в дискусії стосовно безпеки статинів, можна як доказ навести той факт, що статини тепер використовуються гастроентерологами з метою лікування неалкогольної жирової хвороби печінки [21]. Варто згадати, що холестерин утворюється в печінці, тому печінка стає першою мішенню для

накопичення ліпідів, що призведе до її жирового переродження. Зокрема, окремі європейські експерти виділяють жировий гепатоз як один з компонентів метаболічного синдрому і наслідок дисліпідемії [22]. І це стало ключовим моментом для того, щоб гастроентерологи й кардіологи об'єднали свої зусилля й визнали користь статинів. По-друге, не останню роль у формуванні ставлення до медикаментозної терапії відіграє реклама на провідних телеканалах. Чомусь так склалося, що серед усіх препаратів кардіологічної групи, яку рекламують на телебаченні, провідне місце посідають антиагреганти (і найчастіше це аспірин), тобто препарати більш небезпечні, які мають значні побічні ефекти й пов'язані з ризиком кровотеч, а тому можуть бути рекомендовані набагато меншому контингенту пацієнтів, ніж, наприклад, статини. Якщо взяти до уваги той факт, що поширеність АГ в українській популяції досить висока, а обізнаність щодо артеріального тиску (АТ) дуже низька, і навіть серед тих, хто знає про наявність у себе АГ і приймає антигіпертензивну терапію, частота поганого контролю АТ залишається досить високою, то рекомендація приймати аспірин, який можна придбати без рецепта, широкому колу пацієнтів в рекламі по телебаченню є вкрай шкідливою! Крім того, в оновлених європейських рекомендаціях рівень доказовості аспірину був дещо знижений, причому аспірин більше не радять приймати пацієнтам низького ризику або з метою первинної профілактики серцево-судинних подій [23], тому більшість пацієнтів, які можуть вирішити розпочати прийом аспірину, взагалі не мають клінічних показань до його призначення й можуть зіткнутися з укр. негативними наслідками. З іншого боку, статини є більш безпечними, не викликають тяжких, загрозливих для життя реакцій, мають важливі плейотропні ефекти й показані до застосування більшій кількості пацієнтів. Здавалося б, такий препарат є потенційним кандидатом для активної реклами, що покращило б обізнаність пацієнтів і, як наслідок, прихильність до терапії.

## **1.2. Атеросклероз: рекомендації лікування дисліпідемій на основі принципу доказової медицини**

Атеросклероз – це хронічне запальне захворювання артерій, що характеризується утворенням характерних змін у стінці судини із запальними інфільтратами, накопиченням ліпідів та фіброзом [24].

Різні артерії в однієї людини і навіть одна і та ж артерія мають атеросклеротичні ураження різного ступеня тяжкості. Швидкість їх розвитку мінлива і проявляє схильність до періодичного прискорення. Найбільш ранні зміни, що вже спостерігаються у дітей, це безсимптомна жирова інфільтрація, яка може регресувати або посилюватися та призвести до утворення атеросклеротичних бляшок (атером).

### *Етіологічні чинники [25, 26]*

Атеросклероз викликається щонайменше кількома співіснуючими факторами, включаючи генетичні та середовищні. Частка генетично обумовлених спадкових факторів оцінюється у 40–60 %. Ідентифіковано  $\approx 60$  локусів, пов'язаних із клінічно явними проявами атеросклерозу, включаючи деякі, пов'язані з ліпідним обміном, внутрішньоклітинною сигналізацією та метаболічним синдромом. Ці дані дозволили краще зрозуміти патогенез атеросклерозу, а також запровадити нові методи лікування (наприклад, інгібітори PCSK9).

*На розвиток атеросклерозу можуть вплинути такі фактори:*

- куріння. Нікотин травмує ендотелій капілярів. Пошкоджені клітини не виробляють NO (речовина, що розширює просвіт судини), виникає спазм периферичної частини судинного русла. Це призводить до підвищення цифр артеріального тиску.
- зайва вага. Ожиріння часто супроводжується порушеннями раціону, відсутністю необхідного фізичного навантаження, цукровим діабетом і артеріальною гіпертензією.

- нестача фізичної активності – сповільнюються всі процеси в організмі, в тому числі і біохімічні реакції, спрямовані на зменшення відкладення ліпідів в тканинах.
- вік – задовго до глибокої старості (чоловіки старше 45, жінки – після 55 років) стінки артерій поступово втрачають еластичність і ущільнюються.
- стать – атеросклероз частіше виникає у чоловіків.
- спадковість – якщо у кровного родича першої лінії чоловічої статі у віці до 55 років (жіночого – до 65 років) було діагностовано захворювання серця або судин, це підвищує ризик виникнення атеросклерозу. У такому випадку необхідна рання профілактика.
- стрес. Під час переживання сильних негативних емоцій гормони надниркових залоз провокують гіперглікемію. Для нормалізації рівня глюкози підвищується продукція інсуліну підшлунковою залозою. Обидва ці речовини пошкоджують стінку судин, сприяючи агрегації ліпідів.
- алкоголь – в організмі метаболізується в ацетальдегід, який сприяє утворенню холестерину в надмірних кількостях. Етиловий спирт пошкоджує гепатоцити, а саме в печінці відбуваються реакції знешкодження небезпечних фракцій ліпідів.
- ішемічна хвороба серця, гострий коронарний синдром – проявляються періодичними давлять, іноді пекучими болями за грудиною в моменти фізичного та емоційного перенапруження.

При вираженому атеросклерозі, можлива затримка внутрішньопросвіт-ного потоку крові в коронарних судинах чи мозкового кровообігу, що призводить до ІХС та цереброваскулярного захворювання (ЦВЗ) [27, 28]. З прогресуванням атеросклеротичного процесу можливе стоншення фіброзного потовщення з кінцевим його розривом, що спричинює виток фрагментів ліпідів і продуктів розпаду клітин в просвіт кровоносних судин, що призводить до утворення тромбу. Якщо тромб досить великий, можливе цілковите перекриття

току крові в судині, що призводить до серцевого нападу чи інсульту [28, 29, 30].



Виділяють різні види атеросклерозу в залежності від локалізації процесу [29-30]:

- 1) *атеросклероз артерій серця (коронарних артерій)*. Виявляється у вигляді ішемічної хвороби серця (стенокардії, інфаркту міокарда).
- 2) *атеросклероз артерій головного мозку*. При його розвитку спостерігається: швидка стомлюваність; головний біль; труднощі; зосередження уваги; шум у вухах; зниження пам'яті на поточні події при збереженій професійній пам'яті; роздратування, неухважність.
- 3) *атеросклероз грудної аорти*. При його розвитку спостерігається: за грудинний біль, який іррадіює (віддає) в обидві руки, шию, спину, верхню частину живота; біль тривалий, зберігається впродов декількох годин чи діб, періодично слабшаючи та посилюючись; утруднення ковтання; охриплість голосу; запаморочення, непритомність; судоми при різкому повороті голови; болі в животі, які приймають характер нападів.
- 4) *атеросклероз ниркових артерій*. Виявляється клінічно хронічною ішемією нирки з виходом в атеросклеротичний нефросклероз і хронічну ниркову недостатність. При його розвитку спостерігається: синдром переміжної кульгавості; сильний біль у ногах при ходьбі; судорожний спазм [45].

При розвитку атеросклерозу пацієнт відчуває такі симптоми: пропадає чутливість половини тіла, нестабільний і поганий сон, регулярний головний біль, відчуття тривоги, емоційні скачки, дратівливість; слабкість, неухважність; кидання в жар, пітливість; поява асиметрії; порушення пам'яті; погіршення зору у вигляді миготливих мошок; шум у вухах; збільшені показники холестерину в крові; порушення координації і зміна ходи [31].

Виразність цих проявів безпосередньо залежить від стадії атеросклерозу (виділяють 3 етапи). Перша стадія супроводжується втомуо, неухважністю, появою головного болю, погіршенням пам'яті. Нерідко пацієнти скаржаться на те, що минуле вони пам'ятають добре, а ось нова інформація тримається в пам'яті недовго.

### *Види лікування атеросклерозу*

В першу чергу в процесі лікування атеросклерозу необхідно строго дотримуватися рекомендацій щодо способу життя, до яких відносяться: відмова від шкідливих звичок; дотримання дієти з обмеженням ліпідів; рухливий спосіб життя; контроль хронічних захворювань і відповідно своєчасне їх лікування; знизити можливості стресів.

Період лікування атеросклерозу судин головного мозку залежить від стадії хвороби. Він включає дотримання правил способу життя, вживання призначених препаратів.

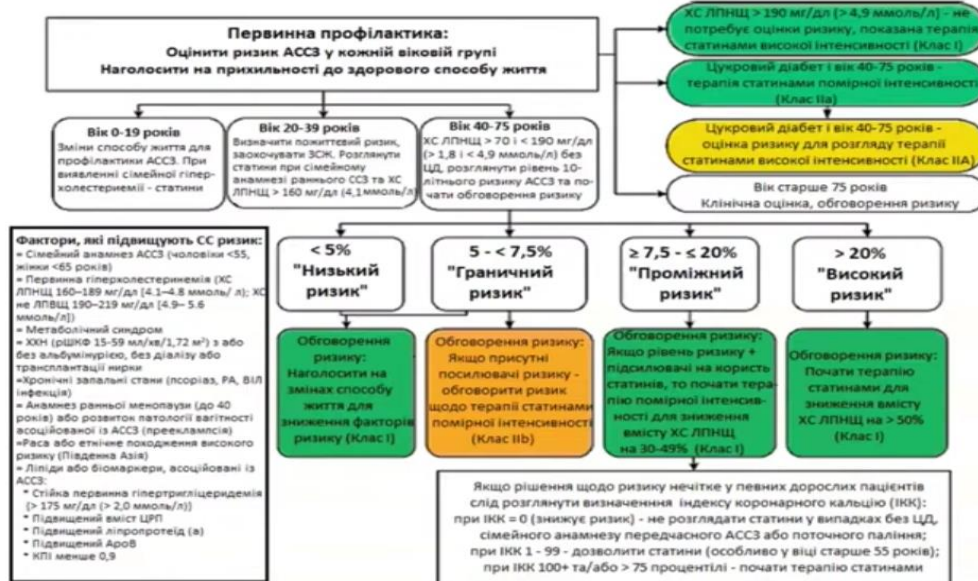
Як уже було зазначено раніше, дисліпідемія – досить актуальна проблема та вагома патологічна завада на шляху успішної терапії для лікарів різних спеціальностей. Провідні світові профільні установи займаються вивченням цієї проблеми та розробляють різні клінічні настанови та рекомендації. Фахівці повинні розуміти як схожість, так і відмінності в гайдлайнах, аби приймати правильні рішення щодо призначення статинів для кожного з пацієнтів. Дослідники відзначають необхідність створення універсальної настанови щодо дисліпідемії, щоб мати одні узагальнені керівні принципи, які спрощують процес лікування пацієнта. У лютому 2019 р. в журналі «Current Cardiovascular Risk Reports» («Поточні звіти щодо ризиків серцево-судинних захворювань») опублікована стаття [32-33], в якій вчені Польщі та Великобританії провели порівняння основних клінічних рекомендацій з менеджменту дисліпідемії.

#### *Рекомендації щодо оцінки кардіоваскулярного ризику*

Усі гайдлайни розглядають статини як медикаментозну терапію першої лінії для первинної профілактики серцево-судинних захворювань (ССЗ), проте рекомендуються різні шкали для оцінки кардіоваскулярного ризику.

*The American College of Cardiology & American Heart Association* (далі АСС/АНА) використовують метод сумарних групових порівнянь для оцінки ризику (*Pooled Cohort Risk Equations*) [32-35]. Первинна профілактика атеросклерозу включає вплив на рівень холестерину (рис. 1.1).

## Первинна профілактика: вплив на холестерин



2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease

Рис. 1.1. Алгоритм первинної профілактики атеросклерозу.

*The Canadian Cardiovascular Society* (далі *CCS*) рекомендує Фремінгемську шкалу 10-річного ризику (*Framingham Risk Score – FRS*). Щодо прогнозованих результатів *FRS* – це найбільш комплексна шкала, що прогнозує 10-річний ризик розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС), захворювання периферичних артерій, серцевої недостатності або цереброваскулярних подій [36-38].

У Європі *The European Society of Cardiology & The European Atherosclerosis Society* ( далі *ESC/EAS*) рекомендують оцінювати кардіоваскулярний ризик пацієнта за шкалою *SCORE* [35-36]. Шкала *SCORE* – найбільш специфічна, що прогнозує 10-річний ризик першої фатальної атеросклеротичної події, включаючи інсульт, інфаркт міокарда, раптову серцеву смерть [32].

Експертами Європейської спілки лікарів-кардіологів був введений термін «сумарний серцево-судинний ризик» (ССР) – сумарний ризик розвитку ССЗ та їх ускладнень, які визначаються з використанням шкали *SCORE* (Systematic Coronary Risk Evaluation – систематична оцінка коронарного ризику). *SCORE* є надійним інструментом скринінгу для виявлення осіб з підвищеним ризиком розвитку кардіоваскулярних ускладнень. Сумарний ССР за шкалою *SCORE*

менше 1% вважається низьким, в діапазоні від >1 до 5% вважається середнім чи помірно підвищеним, в діапазоні від >5% до 10% вважається високим, а >10% вважається дуже високим [36].

Вчені наголошують: для зниження кардіоваскулярного ризику важливо провести корекцію способу життя: припинити тютюпаління, зменшити масу тіла, виконувати фізичні вправи та модифікувати дієту. Більше того, у всіх рекомендаціях чітко зазначено, що статини необхідно розглядати як лікарські засоби першої лінії. Рекомендації ACC/АНА (American College of Cardiology & American Heart Association) свідчать про необхідність застосування помірно- чи високоінтенсивної терапії статинами для пацієнтів з  $\geq 7,5\%$  10-річним ризиком розвитку атеросклеротичних серцево-судинних подій [37].

В залежності від дози статинів здатні зменшувати ступінь ліпопротеїнів холестерину низької щільності (ЛХНЩ) (рис. 1.2).

Daily dose of different statins					
	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Pravastatin	15%	20%	24%	29%	33%
Simvastatin	23%	27%	32%	37%	42%
Atorvastatin	31%	37%	43%	49%	55%
Rosuvastatin	38%	43%	48%	53%	58%

Рис. 1.2 . Вплив статинів на здатність зменшувати ступінь ЛХНЩ.

### *Вторинна профілактика атеросклерозу*

При вторинній профілактиці ACC/АНА рекомендують максимально переносиму терапію статинами. Необхідно розглянути додаткове застосування езетимібу, якщо рівень ХС ЛПНЩ не знижується до цільового рівня – 70 мг/ммоль [37].

Для пацієнтів із тяжкою первинною гіперхолестеринемією, у яких рівень ХС ЛПНЩ >190 мг/ммоль, не потрібно розраховувати 10-річний ризик – вони потребують максимально переносимої терапії статинами. Якщо рівень ХС ЛПНЩ не знижується щонайменше на 50% і залишається >100 мг/ммоль, тоді

рекомендовано спочатку призначити езетиміб, а потім розглянути інгібітори PCSK9, якщо цільовий рівень ХС ЛПНЩ ще не досягнутий [35, 37].

Пацієнти віком старше 75 років, які не мають протипоказань, повинні отримувати високоінтенсивну терапію статинами, тоді як інші – терапію помірної інтенсивності [35]. Водночас ESC/EAS (European Society of Cardiology & European Atherosclerosis Society) і CCS (Canadian Cardiovascular Society) обирають дозу статину на основі терапевтичних цілей. В усіх рекомендаціях зазначено, що основні побічні ефекти (гепатит, цукровий діабет і міопатія) не часто виникають у пацієнтів, які отримують статини. Результати систематичних оглядів показали, що справжня поширеність побічних ефектів невідома і не може бути точно виміряна [32-37]. Проте загалом довгостроковий профіль безпеки ліпідознижувальної терапії хороший. Крім того, у всіх рекомендаціях наголошують на необхідності базового та періодичного аналітичного моніторингу для раннього виявлення несприятливих ефектів. З урахуванням низької частоти побічних ефектів статинів рекомендується проведення моніторингу лише пацієнтам із наявністю ризику їх розвитку або з клінічними проявами.

Позитивні щодо прогнозу можливості терапії статинами були продемонстровані у широкому спектрі клінічних досліджень з первинної (AFCAPS/ТехCAPS, ASCOT-LLA) і вторинної (4S, LIPID, CARE, HPS, ASTEROID) профілактики атеросклерозу та його ускладнень у хворих з високим, середнім і низьким серцево-судинним ризиком, з різними рівнями ХС, у пацієнтів різної статі і віку, з ЦД та іншими еквівалентами ІХС [39]. Статини знижують ризик атеросклеротичних серцево-судинних ускладнень у середньому на 30% [40-43]. Скандинавське дослідження 4S [44] було першим масштабним дослідженням, яке радикально змінило ставлення клініцистів до терапії дисліпідемій. У ньому взяли участь 4444 пацієнтів з ІХС та гіперхолестеринемією. Пацієнти були рандомізовані в 2 групи: плацебо та симвастатину. Початкова доза препарату становила 20 мг на добу, під контролем показників ліпідного обміну у частини хворих її підвищували до 40

мг. Спостереження за хворими тривало в середньому до 5,4 року. Основним результатом дослідження стало зниження під впливом терапії симвастатином показника загальної смертності на 30% і серцево-судинної – на 42%.

Через 10 років після завершення Скандинавського дослідження його автори [41-43] представили віддалені результати спостереження за хворими, що брали участь у 4S. Додатковий період спостереження після завершення основного дослідження склав у середньому 2 роки. Виявилось, що 82,2% хворих, які почали прийом симвастатину під час 4S, в подальшому його продовжили. Важливим виявився також той факт, що понад 70% пацієнтів з групи плацебо після завершення основного дослідження почали приймати симвастатин. Разом з тим показник смертності в основній групі за період після завершення дослідження виявився достовірно нижчим, ніж у контрольній: 3,6% проти 4,9% відповідно.

Беззаперчним досягненням у вивченні терапевтичних властивостей статинів стало дослідження HPS (Heart Protection Study) [45]. Його результати, окрім розширення доказової бази для використання статинів взагалі і симвастатину зокрема та масштабності самого дослідження (в ньому взяли участь 20 536 осіб) дали підстави для перегляду сучасних стандартів лікування пацієнтів з високим ризиком розвитку ускладнень атеросклерозу. Суттєва особливість HPS полягала в тому, що дослідження було виконано під керівництвом Ради медичних наукових досліджень Великої Британії (MCR) і Британського кардіологічного фонду (BHF) і мало незалежні джерела фінансування. До дослідження залучали хворих у віці 40-80 років з високим ризиком ускладнень ІХС, зокрема осіб, які перенесли інфаркт міокарда (ІМ), пацієнтів з іншими проявами ІХС чи ознаками атеросклеротичного ураження некоронарних артерій, з ЦД 2-го типу і АГ. Основним показанням до призначення симвастатину в HPS був високий ризик серцево-судинних ускладнень, а не високий рівень ХС, як у більшості інших таких досліджень. У результаті серед учасників HPS виявилось достатньо пацієнтів з відносно низьким рівнем ХС (до 33% пацієнтів з ІХС), жінок, осіб старших вікових груп (>70

років), хворих на ЦД і атеросклероз некоронарної локалізації.

Важливим результатом клінічного вивчення статинів, включаючи ловастатин, симвастатин, аторвастатин, є їхній вплив на прогресування атеросклерозу [46-48]. Причому, за даними мета-аналізу досліджень різних статинів, попередження прогресування атеросклерозу потребує суттєвого зниження рівня ХС ЛПНЩ (не менше ніж на 45% від початкового). Для прикладу: агресивна гіполіпідемічна терапія з використанням аторвастатину в максимальній добовій дозі (80 мг) виявилась більш ефективною для попередження прогресування атеросклеротичних змін коронарних судин у порівнянні з «м'яким» зниженням рівня ліпідів за допомогою правастатину (40 мг/добу) [49]. Збільшення об'єму атеросклеротичних бляшок було призупинено у хворих, які приймали аторвастатин (-0,4%), на відміну від групи правастатину, в якій спостерігався їх приріст (+2,7%;  $p=0,02$ ).

Фармакотерапія статинами призводить до суттєвого зниження ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) та до стабілізації самої атеросклеротичної бляшки в просвіті судин. Основний аргумент для призначення цих препаратів – це доведений сприятливий прогноз у пацієнтів високого та дуже високого серцево-судинного ризику [34].

За результатами великих клінічних досліджень (4S, CARE, LIPID, WOSCOPS, TexCAPS/AFCAPS та ін.) СС смертність при тривалому лікуванні статинами знижується в середньому на 30%, насамперед за рахунок зменшення частоти розвитку інфаркту міокарда (ІМ) та інших ускладнень ІХС [41]. Згідно з висновками цих досліджень виявлено зниження кількості основних ускладнень ССЗ (ІМ, інсультів, загальної та серцевої смертності) більше ніж на 25–40%. Мета-аналіз 18 досліджень (56 934 учасника) з Кокранівської бази даних, у більшості з яких під спостереженням перебували пацієнти із ГХС, АГ, ЦД 2-го типу, мікроальбумінурією (МАУ), засвідчив, що статини є необхідним компонентом ефективною первинної профілактики ССЗ [41-42].

Порівняно з плацебо статинотерапія знижує фатальні і нефатальні ССЗ, коронарні події та інсульти відповідно на 25%, 27% і 22%, ризик ревазуляризації – на 38%, смертність від усіх причин – на 14%, а також покращує якість життя у хворих. У дослідженні HPS (Heart Protection Study) [45] абсолютне скорочення ризику виявилось найбільшим у пацієнтів з найвищим СС ризиком. Для досягнення цільових рівнів по-казників ліпідного обміну у більшості пацієнтів достатньою є монотерапія статинами з можливістю їх використання: від середньотерапевтичних до максимально рекомендованих чи максимально переносимих [41, 45]. Накопичена на сьогоднішній день доказова база вказує на незаперечний ефект статинів у попередженні фатальних і нефатальних серцево-судинних ускладнень і дозволяє віднести ці ЛЗ до розряду базових прогноз-модифікуючих засобів для первинної та вторинної профілактики ССЗ.

### **1.3. Проблемні питання фармакотерапії статинами: фокус на побічну дію статинів**

При лікуванні статинами гіперліпідемії та атеросклерозу у хворих можуть мати місце такі побічні ефекти:

з боку ЦНС – периферична нейропатія, гарячка, розлади сну, депресія, парестезії, судоми; запаморочення [67, 68, 69, 70, 71].

З боку серцево-судинної системи та крові – еозинофілія, підвищення рівня швидкості осідання еритроцитів, васкуліт, тромбоцитопенія, гемолітична анемія [67, 68, 69, 70, 71].

З боку ШКТ, печінки – диспепсія, зниження апетиту, блювання, підвищення лужної фосфатази та гамма-глутатіонтранспептидази, холестатична жовтяниця, утворення каменів у жовчному міхурі, внутрішньопечінковий холестаза, гепатит [67, 68, 69, 70, 71].

З боку сечовидільної системи – порушення функції нирок, затримка рідини в організмі [67, 68, 69, 70, 71].



Шкірні та алергійні реакції – дерматоміозит, екзема, фотосенсибілізація, ангіоневротичний набряк, вовчакоподібний синдром, гіперемія шкіри [67, 68, 69, 70, 71].

Інші – міалгія, міопатія, рабдоміоліз [67, 68, 69, 70, 71].

При аналізі побічних реакцій статинів найбільш значимими є вплив на печінку та м'язи. Приблизно у 1% хворих рівень трансаміназ підвищується більш чим в 3 рази, причому цей ефект залежить від дози. Якщо спостерігається така реакція, то застосування препарату повинно бути призупинено, після цього концентрація трансаміназ нормалізується через 2-3 місяці.

Головний небажаний ефект статинів – міопатія: біль або слабкість у м'язах в поєднанні з підвищенням креатинкінази (КК) більш чим у 10 раз у порівнянні з верхньою границею норми. Міопатія при монотерапії статинами зустрічається приблизно в 1 із 1000 хворих і пов'язана з дозою. При цьому іноді відмічається лихоманка і загальна слабкість. Якщо хворий з міопатією буде продовжувати приймати препарат, то може розвинути лизіс поперечно-полосатої м'язової тканини та гостра печінкова недостатність. Якщо міопатія діагностується вчасно і препарат відмінюється, то патологія м'язової тканини має оборотний характер і виникнення малоїмовірне [67, 68, 69, 70, 71].

Поєднання статинів з препаратами, які є інгібіторами цитохрому Р450 (цикроспорин, еритроміцин, кларитроміцин та ін.), підвищує ризик міопатії. Серед інших факторів ризику розвитку міопатії, пов'язаною із прийомом статинів, можна назвати дисфункцію печінки, ниркову недостатність, гіпотиреоз, похилий вік, тяжкі інфекції [67, 68, 69, 70, 71].

Рекомендується проводити аналізи на трансамінази печінки до початку лікування та періодично під час його. Доцільно також визначати вихідну концентрацію КК. Хворих необхідно попереджати, що їм слід звертатися до лікаря при виникненні болю або слабкості в м'язах, при грипоподібних симптомах. При таких скаргах терапію статинами необхідно припинити та слід визначити концентрацію КК [67, 68, 69, 70, 71].

Серед статинів найчастіше застосовують при гіперліпідемії та атеросклерозу такі препарати як Ловастатин, Симвастатин, Флувастатин, Аторвастатин. При тривалому застосуванні цих препаратів можуть виникати побічні реакції, які наведені в таблиці 1.2.

Таблиця 1.2

### Побічні реакції статинів

Препарати	Побічні реакції
Ловастатин	Нудота, діарея або закреп, метеоризм, анорексія, безсоння, запаморочення, судоми, парестезії, міалгія, міопатія, набряк Квінке
Симвастатин	Порушення функції печінки, нудота, блювання, міалгія, міопатія, алергічна реакція
Флувастатин	Підвищення активності печінкових трансаміназ, біль у шлунку, нудота, розлади сну, синусити, гіперестезії
Аторвастатин	Тахіфілаксія

З урахуванням побічних ефектів статинів необхідно пам'ятати, що основними протипоказаннями до їх застосування є гострі та хронічні захворювання печінки, підвищення активності печінкових трансаміназ нез'ясованого генезу, порфірія, індивідуальна непереносимість препаратів, вагітність, годування грудьми.

Статини приймають 1 раз на добу увечері, що забезпечує пригнічення синтезу ХС в нічний час, коли цей процес є найбільш активним.

Для підвищення ефективності лікування гіперліпідемії клініцистами запропоновані раціональні комбінації лікування, які наведені в таблиці 1.3.

**Раціональні комбінації статинів**

<b>Вміст ліпопротеїнів</b>	<b>Комбінації груп</b>
ХС □ ТГ < 2,3 ммоль/л	Статини + нікотинова кислота
ХС □ ТГ 2,3-4,5 ммоль/л	Статини + нікотинова кислота
	Статини + фібрати

Статини у поєднанні з фібратами, циклоспорином, еритроміцином, вітаміном РР, протигрибковими засобами підвищують ризик міопатії. Комбінація статинів із пропранололом посилює їх побічні дії. Поєднання статинів з непрямими антикоагулянтами призводить до розвитку кровотеч.

**Висновки до розділу 1**

1. Доказова база вказує на незаперечний ефект статинів у попередженні фатальних і нефатальних серцево-судинних ускладнень і дозволяє віднести ці ЛЗ до розряду базових прогноз-модифікуючих засобів для первинної та вторинної профілактики серцево-судинних захворювань.
2. Знання побічних ефектів, умов раціональної фармакотерапії статинів дозволить оптимізувати індивідуальний вибір цих препаратів для лікування гіперліпідемії та атеросклерозу.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дана робота включала 4 етапа дослідження. На першому етапі було проаналізовано фармацевтичний ринок гіполіпідемічних лікарських засобів групи статинів для українського споживача протягом 2022 року.

Основними інформаційними джерелами, що допомогли провести аналіз асортименту статинів на фармацевтичному ринку України, стали:

- Державний реєстр лікарських засобів (ЛЗ) України [50]
- Compendium Online.
- Ціни на статини у 2022 році, що аналізували за даними сайту [Tabletki.ua](http://Tabletki.ua) по всій Україні станом на 30.11.2022 [51].

Другим етапом в ході дослідження було проведено аналіз доказової бази ефективності та безпеки новітнього гіполіпідемічного препарату представленому на фармацевтичному ринку. Об'єктом даного дослідження став представник групи гіполіпідемічних лікарських засобів, присутній на українському фармацевтичному ринку, а саме Пітавастатин. Для аналізу клінічної ефективності та безпеки була використана відома база даних доказової медицини: PubMed - міжнародної медико-фармацевтичної електронної бібліотеки.

Третім етапом нашого дослідження став аналіз «мінімізації» витрат. Було обрано найвживаніший статин на фармацевтичному ринку України – аторвастатин, що застосовували у двох дозах – початковій 10 мг та середній – 20 мг.

Аналіз мінімізації витрат (cost minimization analysis, CMA) лікарських засобів здійснено на підставі роздрібної вартості лікарських засобів за даними реєстр оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на серпень 2022 р.

Методом «мінімізації» витрат порівнюють вартість витрат на фармакотерапію захворювання (прямих та непрямих) препаратами з однаковою клінічною ефективністю. Цей метод дозволяє вибрати більш економічно

доцільну фармакотерапію серед лікарських засобів різних ТН однієї МНН, зокрема, серед препаратів генериків.

Розрахунок витрат на фармакотерапію аторвастатином проводився за схемою лікування, що наведена в інструкції до медичного застосування з урахуванням ціни за упаковку ЛЗ, добової дози ЛЗ з визначенням вартості однієї одиниці лікарської форми (таблетки, капсули), одного дня лікування та курсу лікування. В нашому випадку, це статини двох МНН, що порівнювались в межах різних доз препаратів.

Розрахунки за методом «мінімізації витрат» проводили на місячний курс лікування, враховуючи тільки прямі витрати на фармакотерапію [52, 53].

Четвертий етап включав проведення моніторингу побічних реакцій статинів, на які надішли карти-повідомлення про побічну реакцію у закладах охорони здоров'я у м. Харків та Харківській області за 2017-2021 рр.

За цей період в Управління фармаконагляду ДУ «Державний експертний центр МОЗ України» (далі – ДЕЦ МОЗ України) було відправлено 9512 карт-повідомлень про усі випадки побічних реакцій препаратів з лікувальних закладів м. Харків та Харківській області.

Інформація про побічні реакції була зібрана шляхом пасивного фармаконагляду за допомогою методу спонтанних повідомлень з карт-повідомлень про побічну реакцію лікарського засобу при його медичному застосуванні з даних, що були надані лікарями, фельдшерами, акушерами, фармацевтами, медичними сестрами всіх закладів охорони здоров'я незалежно від форм власності.

## РОЗДІЛ 3

### АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ, ВАРТОСТІ КУРСУ ЛІКУВАННЯ ТА ДОКАЗІВ КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ СТАТИНІВ

#### 3.1. Аналіз асортименту статинів на фармацевтичному ринку України протягом 2022 року

Згідно з міжнародною АТС-класифікацією монокомпонентні гіполіпідемічні лікарські засоби (ГЛЗ) групи інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази можна віднести до класифікатора С10А.

Особливості фармакокінетики ГЛЗ припускають застосування в клінічній практиці лише таблетованих форм ЛЗ. Передусім, це пов'язано з високим ступенем зв'язування препаратів даної групи з білками плазми крові та високою біодоступністю препаратів.

За результатами проведеного дослідження було встановлено, що на фармацевтичному ринку України станом на 2022 рік було зареєстровано 257 ТН статинів, на основі 5 МНН. Широкий асортимент ГЛЗ налічував біля 13% препаратів вітчизняного виробництва та 87% – іноземного.

Структурний аналіз асортименту ГЛЗ 2022 року показав, що найбільший асортимент за ТН був притаманний для МНН: С10А А07 Розувастатин, на ринку нараховувалось 169 ТН (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

#### Аналіз асортименту статинів на фармацевтичному ринку України за 2022 рік

№	АТС код, МНН	Кількість торгових найменувань (ТН)	Співвідношення вітчизняні/зарубіжні ТН	Діапазон цін за упаковку min.- max., грн.
1.	С10А А01 Симвастатин	27	3/24	27,10 – 100,39

2.	С10А А05 Аторвастатин	59	5/54	92,00 – 1240,00
3.	С10А А07 Розувастатин	168	25/143	98,00 – 789,00
4.	С10А А08 Пітавастатин	3	0/3	497,00 – 2890,00
Всього		257	33/224	27,10 – 2890,00

Діапазон цін на ГЛЗ протягом 2022 рр. варіював від 27,10 до 2890,00 грн. Це давало змогу пацієнтам не лише обрати доступний за вартістю препарат статину згідно з фінансовими можливостями, а й досягнути позитивної динаміки та значних результатів у лікуванні та поліпшенні загальної клінічної картини серцево-судинного захворювання (табл. 3.1).

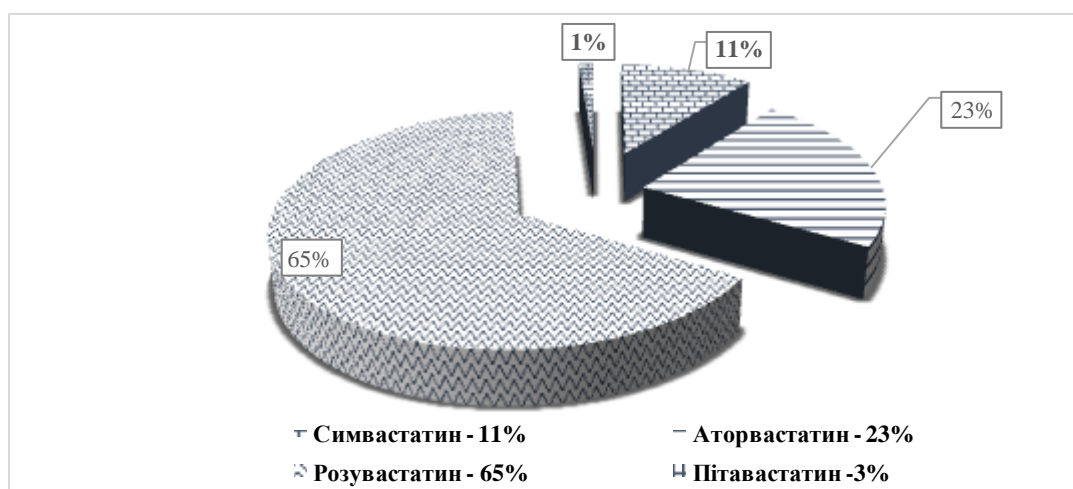


Рис. 3.1. Структура асортименту ГЛЗ групи інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази на фармацевтичному ринку України у відсотковому співвідношенні за 2022 р.

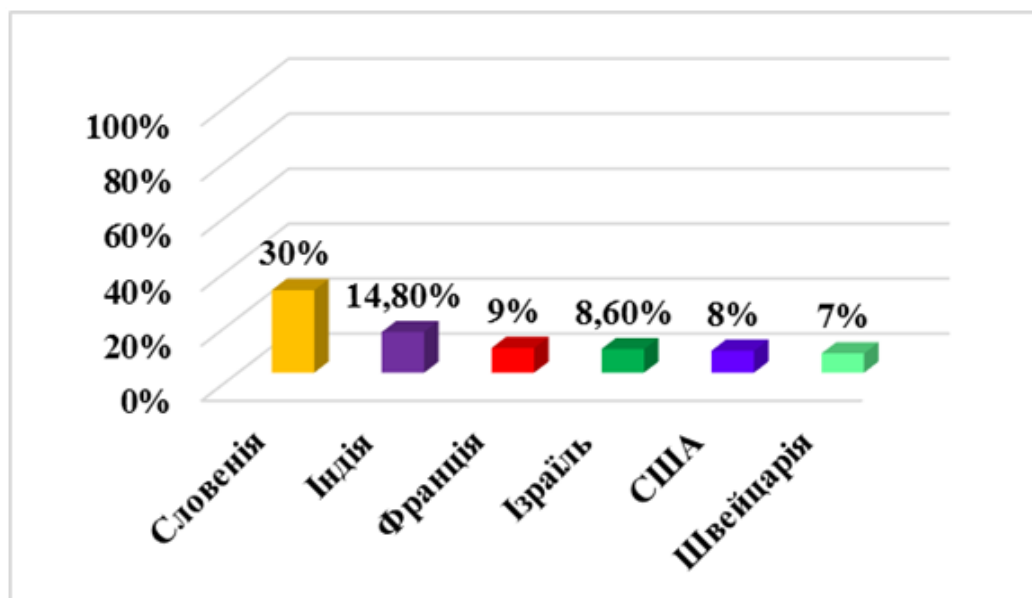


Рис. 3.2. Структурний аналіз ГЛЗ за іноземними країнами виробниками у 2022 р.

Найбільш дешевшим у 2022 р. виявився препарат, Симвастатин 20 Ананта, таблетки, в/плів. обол. по 20 мг №28 (14x2), а найбільш дорогавартісним ЛЗ, брендний ЛЗ - Лівазо®, Рекордати Індастріа Хіміка е Фармасевтіка С.п.А., Італія, табл. в/плівк. обол. 2 мг блістер №100.

Головні лідерські місця серед закордонних виробників посіли Словенія (30 ТН -16%), Індія (27 ТН – 14,8%), Франція (17 ТН – 9%), Ізраїль (16 ТН – 8,6%), США (15 ТН – 8%), Швейцарія (13 ТН – 7%) тощо. Всі інші виробники імпортували менше 5% від загальної кількості. До них можна віднести: Польщу – 3,8%, Угорщину, Македонію та Італію – по 2,7%, Великобританію – 2,2%, Кіпр та Турцію – по 1%.

Деякі країни взагалі були представлені на фарм. ринку України лише 1 ТН. Наприклад, оригінальний препарат розувастатину – КРЕСТОР®, Astra-Zeneca (Великобританія), табл. вкр./плів. оболонкою в дозуванні 5,10, 20 та 40 мг, чи оригінальний ГЛЗ з підгрупи пітавастатину – ЛІВАЗО, Recordati Group (Італія), табл. вкр./плів. оболонкою по 1,2 та 4 мг. Передусім, це можна пояснити тим, що ЛІВАЗО відноситься до статинів IV покоління, які порівняно не-



давно з'явилися на фармацевтичному ринку України, мають патентний захист на 20 років та не мають генеричних аналогів, доступних за ціною. Клінічні фармакоепідеміологічні дослідження ефективності та безпечності пітавастатину ще досі тривають у різних країнах світу.

Про те, що аторвастатин – один із добре вивчених на сьогодні статинів, свідчать результати багаточисельних рандомізованих досліджень, ретроспек-

Підгрупа розувастатину C10A A07 протягом досліджуваного періоду за чисельністю ТН значно перевищила аторвастатин, оскільки з кожним роком вибір розувастатину для українців розширювався за рахунок нових генериків. На даний момент, розувастатин є більш ефективним статином за зниженням рівнів ЗХС та ХС ЛПНЩ, що було показано в дослідженні STELLAR [54], в якому порівнювали ефект різних доз розувастатину, аторвастатину, симвастатину та правастатину на ліпідний профіль хворих на гіперліпідемію. Застосування розувастатину дозволило досягнути цільового рівня ХС ЛПНЩ у більшості пацієнтів у порівнянні з іншими статинами. Існуючі переваги розувастатину, скоріш за все, асоційовані з його здатністю в більшій мірі взаємодіяти с ГМГ-КоА-редуктазою.

### **3.2. Аналіз доказової бази клінічної ефективності та безпеки статину**

#### **IV покоління – пітастатину**

На сьогоднішній день накопичений значний досвід застосування пітавастатину при лікуванні атеросклерозу, а також і при супутніх патологіях [55]. Був проведений аналіз доказової бази застосування пітавастатину у порівнянні з іншими представниками групи статинів. Для аналізу були використана відома база даних доказової медицини PubMed.

Ефективність і безпека пітавастатину в порівнянні з плацебо та іншими гіпохостеринемічними препаратами вивчена у значному числі клінічних досліджень, проведених протягом 2016-2022 років та наведених у вигляді 10 систематичних оглядів (СО) в таблиці 3.2. Загальна кількість пацієнтів,

включених в систематичні огляди, склала більше 62 тис. осіб різної раси, різної вікової категорії і також різної статі.

Таблиця 3.2

**Результати аналізу доказової бази клінічної ефективності та безпеки  
пітавастатину для лікування атеросклерозу за даними систематичних  
оглядів**

№ з/п	Назва систематичного огляду, рік	Отримані результати клінічних досліджень, представлені в систематичних оглядах
1	Comparative Lipid-Lowering/Increasing Efficacy of 7 Statins in Patients with Dyslipidemia, Cardiovascular Diseases, or Diabetes Mellitus: Systematic Review and Network Meta-Analyses of 50 Randomized Controlled Trials, 2020 [56]	<p><b>Мета СО та результати:</b> огляд спрямований на порівняння ліпідознижувальних/підвищуючих ефектів 7 статинів у пацієнтів з дисліпідемією, ССЗ або цукровим діабетом шляхом проведення систематичного огляду та систематичного метааналізу (NMA) змін ліпідів після застосування певних статинів.</p> <p>У результаті для аналізу було використано сім монотерапії статинами в 50 дослідженнях (51956 учасників). Статини включали симвастатин (SIM), флувастатин (FLU), аторвастатин (АТО), розувастатин (ROS), ловастатин (LOV), правастатин (PRA) і пітавастатин (PIT). Що стосується зниження холестерину ЛПНЩ, розувастатин посів 1-е місце зі значенням 93,1% загального рейтингу поверхні (SUCRA). Порівняльна ефективність лікування щодо зниження холестерину ЛПНЩ становила ROS&gt;АТО&gt;PIT&gt;SIM&gt;PRA&gt;FLU&gt;LOV&gt;PLA</p> <p><b>Висновок:</b> Згідно з дослідженням, можна зробити висновок, що розувастатин посів 1-е місце за</p>

		<p>рівнем контролювання ЛПНЩ, ефективністю зниження АроВ та ефективністю підвищення АроА1. Ловастатин посів 1 місце за ефективністю зниження ОХ та ТГ, а флувастатин посів 1 місце за ефективністю підвищення ХС ЛПВЩ. Результати слід інтерпретувати з обережністю через деякі обмеження в нашому огляді. Однак вони можуть надати довідкові матеріали та доказову основу для вибору препаратів як для монотерапії статинами, так і для комбінованої терапії статинами.</p>
2	<p>Improvement of endothelial function by pitavastatin: a meta-analysis, 2018 [57]</p>	<p><b>Мета і результати СО:</b> пітавастатин знижує загальний холестерин і холестерин ліпопротеїнів низької щільності, підвищує рівень і покращує функцію ЛПВЩ. Крім того, кілька досліджень досліджували його вплив на опосередковану потоком дилатацію (FMD) як індекс ендотеліальної функції.</p> <p>Для цього мета-аналізу було відібрано шість відповідних досліджень із 7 груп лікування. Загалом, потоко-опосередкована ділятація була значущою для впливу пітавастатину (2,45%, 95% ДІ: 1,31, 3,60, <math>p &lt; 0,001</math>), а розмір ефекту був надійним в аналізі чутливості без жодного виключення.</p> <p><b>Висновок:</b> Цей мета-аналіз усіх доступних клінічних досліджень виявив значне збільшення потоко-опосередкованої ділятації, індукованої пітавастатином.</p>
3	<p>Pitavastatin for lowering lipids, 2020</p>	<p><b>Мета СО та результати:</b> кількісно визначити вплив різних доз пітавастатину на сурогатні</p>

[58]	<p>маркери: холестерин ЛПНЩ, загальний холестерин, холестерин ЛПВЩ і тригліцериди в учасників із ССЗ та без них. Порівняти вплив пітавастатину на сурогатні маркери з іншими статинами. Допоміжні цілі: кількісно оцінити вплив різних доз пітавастатину на відклик через побічні ефекти.</p> <p>Сорок сім досліджень (п'ять РКД і 42 дослідження до і після) оцінювали дозозалежну ефективність пітавастатину у 5436 учасників. Учасники були будь-якого віку з ССЗ та без них, і ефекти пітавастатину вивчалися протягом періоду лікування від трьох до 12 тижнів. Доза-відповідь для доз від 1 мг до 16 мг виявили сильні лінійні дозозалежні ефекти на загальний холестерин крові та холестерин ЛПНЩ і тригліцериди. Не було виявлено дозозалежного ефекту пітавастатину на рівень холестерину ЛПВЩ у крові, який підвищувався в середньому на 4% пітавастатином. Пітавастатин у дозі від 1 мг/день до 16 мг/день знижував рівень холестерину ЛПНЩ на 33,3% до 54,7%, загальний холестерин на 23,3% до 39,0% і тригліцериди на 13,0% до 28,1%. При кожному двократному збільшенні дози спостерігалось зниження рівня холестерину ЛПНЩ у крові на 5,35% (95% ДІ від 3,32 до 7,38), зниження загального холестерину в крові на 3,93% (95% ДІ від 2,35 до 5,50) і 3,76% (95% ДІ від 1,03 до 6,48) зниження рівня тригліцеридів у крові. Достовірність доказів цих ефектів була оцінена як</p>
------	--

		<p>висока. У порівнянні з іншими статинами щодо його впливу на зниження рівня холестерину ЛПНЩ пітавастатин приблизно в 6 разів сильніший за аторвастатин, у 1,7 разів сильніший за розувастатин, у 77 разів сильніший за флувастатин і в 3,3 рази менш сильний за церивастатин.</p> <p><b>Висновок:</b> Пітавастатин знижує рівень загального холестерину в крові, холестерину ЛПНЩ і тригліцеридів залежно від дози лінійно. Виходячи з впливу на рівень холестерину ЛПНЩ, пітавастатин приблизно в 6 разів сильніший за аторвастатин, у 1,7 разів сильніший за розувастатин, у 77 разів сильніший за флувастатин і в 3,3 рази менш сильний за церивастатин. Не було достатньо даних для визначення ризику відміни через несприятливі ефекти викорис-тання пітавастатину.</p>
4	<p>A systematic review of randomized clinical trials on the efficacy and safety of pitavastatin, 2022 [59]</p>	<p><b>Мета СО та результати:</b> систе-матична оцінка впливу пітавастатину на первинні серцеві події у суб'єктів, які отримували пітавастатин, у порівнянні з іншими чотирма представниками статинів. Пітавастатин підвищував рівень холестерину ЛПВЩ і знижував рівень холестерину ЛПНЩ у більшості з одинадцяти досліджень. Що стосується профілю безпеки, пітавастатин довів свою переносимість і безпечність.</p> <p><b>Висновок:</b> Доведеними FDA показаннями до застосування пітавастатину є первинна дисліпідемія та змішана дисліпідемія, як допоміжна терапія до змін дієти для зниження рівня загаль-</p>

		<p>ного холестерину, холестерину ЛПНЩ, аполіпропротеїну В (Аpo В), тригліцеридів (TG) і підвищення рівня холестерину ЛПВЩ. Пітавастатин може бути придатним для суб'єктів із цукровим діабетом, зниженою реваскуляризацією, метаболічним синдромом, ХНН, ВІЛ та суб'єк-там із низьким рівнем холестерину ЛПВЩ. Ми наполегливо рекомендуємо раціональну індивідуалізацію підбору статину.</p>
5	<p>Effect of pitavastatin and atorvastatin on regression of atherosclerosis assessed using intravascular ultrasound: a meta-analysis, 2018 [60]</p>	<p><b>Мета СО та результати:</b> Метою цього СО є порівняння ефективності та безпеки пітавастатину та аторвастатину з використанням даних рандомізованого контро-льованого дослідження, об'єднаних за допомогою мета-аналізу, та прийняття рішення про те, що краще. Було визначено 11 випробувань із загальною кількістю 1733 учасників. Порівняно з аторвастатином зміни середніх різниць ХС-ЛПНЩ та ХС-ЛПВЩ становили 2,51 [95% довірчий інтервал (ДІ): 1,17-3,86; I=48%; P=0,0003] і 2,17 (95% ДІ: 1,42-2,91; I=40%; P&lt;0,00001), відповідно, для пітавастатину. Зміни середніх різниць глікованого гемоглобіну становили -0,15 (95% ДІ: -1,44-1,15; I=0%; P=0,83) для пітавастатину порівняно з аторвастатином. Для об'єму бляшки, об'єму просвіту та зовнішньої еластичної мембрани зміни становлять -0,93 (95% ДІ: -3,04-1,19; I=50%; P=0,39), 0,17 (95% ДІ: -2,91-3,26; I= 0%; P=0,91) і -0,43 (95% ДІ: -1,96-1,11; I=4%; P=0,58), відповідно, для пітавастатину проти аторвастатину.</p>

		<p><b>Висновок:</b> У цьому СО пітавастатин менш ефективний у зниженні рівня холестерину ЛПНЩ і підвищенні рівня холестерину ЛПВЩ порівняно з аторвастатином. Крім того, немає суттєвої різниці в змінах глікованого гемоглобіну та оцінці внутрішньосудинного ультразвуку між пітавастатином і аторвастатином.</p>
6	<p>A systematic review on pharmacokinetics, cardiovascular outcomes and safety profiles of statins in cirrhosis, 2021 [61]</p>	<p><b>Мета СО та результати:</b> Існує підвищений інтерес до терапевтичного використання статинів при цирозі печінки, але бажані статини та результати безпеки все ще недостатньо відомі. У цьому систематичному огляді ми мали на меті розглянути фармакокінетику (ФК), безпеку та вплив на серцево-судинну систему застосування статинів при цирозі печінки.</p> <p>Розувастатин і пітавастатин продемонстрували мінімальні зміни ФК при цирозі А за Чайлд-П'ю. У фармакокінетичному дослідженні повторного дозування оцінювали лише розувастатин. Аторвастатин продемонстрував виражені ФК зміни при цирозі печінки. ФК даних для симвастатину, статину, який найчастіше використовують у дослідженнях цирозу печінки, не знайдено. Було недостатньо даних для оцінки серцево-судинних ефектів статинів при цирозі печінки. Клінічні випробування цирозу печінки обмежувалися симвастатином, аторвастатином і правастатином. У пацієнтів, які приймали 40 мг симвастатину, загальна частота рабдоміолізу становила 2%, що в 40 разів вище, ніж у пацієнтів без цирозу печінки,</p>

		<p>тоді як у пацієнтів, які отримували симвастатин 20 мг, аторвастатин 20 мг або правастатин 40, рабдоміоліз не спостерігався. Пошкодження печінки, спричинене прийомом ліків, було важко інтерпретувати через наявність ушкоджень м'язів. Про випадки явної печінкової недостатності не повідомлялося.</p> <p><b>Висновок:</b> При декомпенсованому цирозі слід уникати застосування симвастатину 40 мг. Дані про безпеку симвастатину 20 мг або інших статинів базуються на невеликій вибірці дослідження. Ця рідкість доказів у поєднанні з відсутністю даних щодо методів коригування дози при цирозі печінки є перешкодою для використання статинів за серцево-судинними показаннями або для дослідницького використання за показаннями цирозу печінки.</p>
7	<p>The Effect of Statin Therapy on Inflammatory Biomarkers: A Systematic Review, 2021 [62]</p>	<p><b>Мета СО та результати:</b> Інгібітори 3-гідрокси-3-метилглу-тарил-КоА (ГМГ-КоА) редуктази зазвичай використовуються для лікування підвищених рівнів ліпідів і серцево-судинних захворювань. При ССЗ, серед інших поширених хронічних захворювань, біомаркери запалення використовуються для моніторингу прогресування захворювання та ризику повторних побічних ефектів. Ми досліджували, чи був позитивний вплив на ці біомаркери за допомогою інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази. СО проводився шляхом збору відповідних документів переважно з трьох баз даних, визначених за допомогою створеної</p>



		<p>стратегії медичних предметних рубрик (MeSH). Згодом за ідентифікацією статей застосовувалися вибрані критерії включення та виключення, щоб звузити перелік статей, обраних для рецензування. Опублікувавши застосування передбачених критеріїв, залишилося 12 робіт. Згодом їх оцінили на предмет ризику упередженості за допомогою Кокранівського інструменту аналізу ризиків, виявивши, що більшість із них мають певні сумніви щодо упередженості або низький ризик упередження.</p> <p><b>Висновок:</b> Ми виявили, що інгібітори ГМГ-КоА-редуктази виявляють як гіполіпідемічний ефект, так і протизапальний ефект.</p>
8	<p>Effect of Statin Therapy on Fibrous Cap Thickness in Coronary Plaque on Optical Coherence Tomography - Review and Meta-Analysis, 2019 [63]</p>	<p><b>Мета СО та результати:</b> пока-зано, що терапія статинами призводить до регресії коронарної бляшки, але зв'язок між застосуванням статинів і стабілізацією коронарної бляшки не з'ясований. Ми провели СО і мета-аналіз, щоб оцінити вплив терапії статинами на товщину фіброзної оболонки (FCT) на оптичній когерентній томографії (ОКТ). Загалом брали участь 341 пацієнт (390 уражень). Загальний ефект середньої зміни FCT становив 67,7 мкм (95% ДІ: 51,4-84,1, I<sup>2</sup>=95,0%, P&lt;0,001). У всіх групах статинів спостерігалось збільшення FCT, але величина збільшення відрізнялася залежно від статину. Було визначено дві однорідні підгрупи з I<sup>2</sup>=0: середня зміна FCT становила 27,8 мкм (для підгрупи аторвастатин 5 мг і розувастатин) і 61,9 мкм (для підгрупи</p>

		<p>аторвастатин 20 мг, флувастатин 30 мг і пітавастатин 4 мг). На метарегресійному моделюванні терапія статинами сама по собі пояснювала більшу частину змін у FCT.</p> <p><b>Висновок:</b> Терапія статинами спричинила значне збільшення FCT, як оцінювали на ОКТ, незалежно від факторів коронарного ризику та інших ліків.</p>
9	<p>Efficacy and safety of long-term treatment with statins for coronary heart disease: A Bayesian network meta-analysis, 2016 [64]</p>	<p><b>Мета СО та результати:</b> Наше дослідження спрямоване на оцінку ефективності та безпеки тривалого лікування статинами ішемічної хвороби серця (ІХС).</p> <p>Систематичний огляд показав, що рівень ліпідів крові знизився під час лікування статинами. Високі дози аторвастатину були найбільш очевидним методом лікування зниження ліпідів крові. Мета-аналіз показав, що статини були значно ефективнішими, ніж контроль, у зниженні ризику смертності від ІХС (Співвідношення шансів (OR) 0,69, 95% ДІ 0,61-0,77) і смертності від усіх причин (OR 0,84, 95% ДІ 0,80- 0,87). З точки зору зниження ризику ІХС, флувастатин (77,3%), аторвастатин (72,3%) і ловастатин (68,4%) мали вищу кумулятивну ймовірність, ніж інші статини, які були більш ефективними методами лікування для зниження ІХС. З точки зору зниження смертності від усіх причин, аторвастатин (78,6%), флувастатин (77,1%) і пітавастатин (74,1%) мали вищу кумулятивну ймовірність, ніж інші статини, які були більш ефективними засобами для зниження смертності від усіх причин. Порівняно з плацебо,</p>

		<p>статины підвищували ризик захворювання м'язів (OR 1,05, 95% CI 1,00-1,10) і захворювань нирок (OR 1,11, 95% CI 1,05-1,72).</p> <p><b>Висновок:</b> Статини значно знижували рівень ліпідів у крові, причому висока доза аторвастатину була найефективнішою для зміни рівня ліпідів у крові. Статини знижували ризик смертності від ІХС та смертності від усіх причин, причому аторвастатин і флувастатин були найефективнішими у зниженні ризику смертності від ІХС та смертності від усіх причин. Статини збільшували ризик захворювання м'язів і пошкодження нирок.</p>
10	<p>Impact of statin therapy on plasma adiponectin concentrations: A systematic review and meta-analysis of 43 randomized controlled trial arms, 2016 [65]</p>	<p><b>Мета СО та результати:</b> Вплив терапії статинами на рівень адипонектину в плазмі остаточно не вивчено. Тому ми мали на меті оцінити цей ефект шляхом систематичного огляду та мета-аналізу доступних рандомізованих контрольованих досліджень (РКД).</p> <p>У 30 дослідженнях (43 групи дослідження) з 2953 учасниками спостерігалось значне підвищення рівня адипонектину в плазмі після терапії статинами (WMD: 0,57 мкг/мл, 95% ДІ: 0,18, 0,95, <math>p = 0,004</math>). Під час аналізу підгруп виявлено, що аторвастатин, симвастатин, розувастатин, правастатин і пітавастатин змінюють концентрацію адипонектину в плазмі на 0,70 мкг/мл (95% ДІ: -0,26, 1,65), 0,50 мкг/мл (95% ДІ: -0,44, 1,45), -0,70 мкг/мл (95% ДІ: -1,08, -0,33), 0,62 мкг/мл (95% ДІ: -0,12, 1,35) і 0,51 мкг/мл (95% ДІ: 0,30, 0,72), відповідно. Що стосується тривалості лікування,</p>

		<p>спостерігалось значне збільшення в підгрупі досліджень, які тривали <math>\geq 12</math> тижнів (WMD: 0,88 мкг/мл, 95% ДІ: 0,19, 1,57, <math>p = 0,012</math>), але не в підгрупі <math>&lt; 12</math> тижнів. тривалості (WMD: 0,18 мкг/мл, 95% ДІ: -0,23, 0,58, <math>p = 0,390</math>).</p> <p>Метарегресія випадкових ефектів показала значний зв'язок між індукованим статинами підвищенням рівня адипонектину в плазмі та змінами рівнів холестерину ліпопротеїнів низької щільності в плазмі (нахил: 0,04; 95% ДІ: 0,01, 0,06; <math>p = 0,002</math>).</p> <p><b>Висновок:</b> Мета-аналіз показав значне підвищення рівня адипонектину в плазмі після терапії статинами. Хоча статини, як відомо, підвищують ризик нового початку цукрового діабету, наші дані можуть свідчити про те, що механізм цього навряд чи пов'язаний із зниженням експресії адипонектину.</p>
--	--	--

Отже, провівши аналіз 10 систематичних оглядів, що стосуються використання пітавастатину у медичній практиці, можемо дійти висновку, що даний лікарський засіб має доведену клінічну ефективність і безпеку застосування, тому дозволений до виробництва і масового продажу (про що свідчать дані 1, 2, 3 систематичних оглядів). Водночас, використовуючи наведені вище данні, потрібно звернути увагу на те, що використання аторвастатину в 5 систематичному огляді є більш клінічно ефективним ніж пітавастатину, до цього ж при цирозі печінки, слід уникати застосування даного ЛЗ (на мою думку, це може негативно вплинути як на стан печінки, так і на інші органи і системи, адже безпосередньо відбувається порушення фармакокінетики ЛЗ), відповідно до 6 систематичного огляду.

Говорячи про побічні дії пітавастатину, не можна не відмітити дані 9 та 10 СО, в яких відповідно доведено: терапія статинами (зокрема пітавастатином) підвищує ризик захворювань м'язів і пошкодження нирок, може провокувати розвиток цукрового діабету.

Заразом, дані 4 СО розширили перелік супутніх захворювань при яких можна призначати пітавастатин, а саме: цукровий діабет, знижена реваскуляризація, метаболічний синдром, ХНН, ВІЛ та суб'єкти із низьким рівнем холестерину ЛПВЩ. Автори дослідження наполягають на раціональному застосування даного лікарського засобу, а саме виборі окремого статину і його оптимального дозування індивідуально!

Також досить інформативними є результати 7 і 8 СО, які надали дані про протизапальну активність статинів і доведену стабілізацію коронарної бляшки (за рахунок збільшення товщини фіброзної оболонки), відповідно.

Підсумовуючи проведений аналіз доказової бази клінічної ефективності та безпеки пітавастатину, можемо дійти висновку, що застосування сучасного, гіполіпідемічного засобу, пітавастатину, є клінічно обґрунтованим і підтвердженим багатьма клінічними дослідженнями по всьому світу, водночас, розширення переліку призначень, особливостей застосування, побічних дій, протипоказань вимагає подальшого систематичного дослідження даного лікарського засобу.

### **3.3. Розрахунок витрат на курс лікування гіперліпідемії аторвастатином за допомогою методу «мінімізації витрат»**

Методом «мінімізації» витрат порівнюють вартість витрат на фармакотерапію захворювання (прямих та непрямих) препаратами з однаковою клінічною ефективністю. Цей метод дозволяє вибрати більш економічно доцільну фармакотерапію серед лікарських засобів різних ТН однієї МНН, зокрема, серед препаратів генериків.

Розрахунок витрат на фармакотерапію найбільш вживаного препарату

аторвастатину проводився за схемою лікування, що наведена в інструкції до медичного застосування в дозах 10 та 20 мг на добу з урахуванням ціни за упаковку ЛЗ, добової дози ЛЗ з визначенням вартості однієї одиниці лікарської форми (таблетки, капсули), одного дня лікування та курсу лікування [66].

Наприклад, розрахунок вартості курсу лікування препаратом «Ліпрімар» таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг, по 10 таблеток у блістері; по 10 блістерів у картонній коробці з маркуванням українською мовою, Пфайзер Менюфекчуриг Дойчленд ГмбХ (виробництво in bulk, первинна та вторинна упаковка, контроль якості та випуск серії), Німеччина Пфайзер Фармасютікалз ЛЛС (виробництво in bulk, контроль якості), США, є:

Розраховуємо вартість 1 таблетки:

1. Розрахунок вартості 1 таблетки препарату:

Розрахунок:  $512,86 \text{ грн}/100 \text{ таблеток в упаковці} = 5,13 \text{ грн.}$

2. Розрахунок кількості таблеток на добу (розрахунок проводився за мінімальною добовою дозою і курсом лікування, адже варіативність призначень досить значна):

Добова доза препарату – 10 мг, в 1 капсулі міститься 10 мг, тому кількість капсул на добу – 1.

3. Розрахунок вартості одного дня лікування:

Вартість одного дня лікування = вартість 1 капсули  $\times$  добову кількість капсул. Розрахунок:  $5,13 \text{ грн} \times 1 = 5,13 \text{ грн.}$

Для всіх інших ЛЗ розрахунки витрат на 1 день лікування проводились аналогічно, а добову дозу препарату обирали за інструкцією до медичного застосування.

4. Розрахунок вартості курсу лікування (мінімальний термін споживання 4 тижні, аби переглянути схему лікування, в клінічній практиці використовуються майже завжди позиттєво):

Вартість курсу лікування = вартість 1 дня лікування  $\times$  31 день

Розрахунок:  $5,13 \times 31 = 159,03 \text{ грн.}$

Отримані результати розрахунків вартості курсу лікування аторвастатином наведені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

**Розрахунок витрат на курс лікування атеросклерозу препаратами аторвастатину**

№ з/п	Торгова назва ЛЗ, виробник, країна	Форма випуску ЛЗ доза 10 мг	Ціна за упаковку, грн	Вартість курсу лікування, грн	Форма випуску ЛЗ доза 20 мг	Ціна за упаковку, грн	Вартість курсу лікування, грн
1	ЛПРИМАР Пфайзер, США	таблетки, по 10 мг, №100	512,86 грн	159,03 грн	таблетки, по 20 мг, №100	794,94 грн	246,43 грн
2	АТОРИС КРКА, д.д., Ново место, Словенія	таблетки, 10 мг, № 30	156,92 грн	162,15 грн	таблетки, по 20 мг, №30	209,34 грн	216,32 грн
3	АТОРВАСТА ТИН АНАН- ТА Фламінго Фармасьютик алс Лтд, Індія;	таблетки, по 10 мг, №30	51,38 грн	53,09 грн	таблетки, по 20 мг, №30	62,12 грн	64,19 грн
4	АТОРВАСТЕ РОЛ Фарма- цевтичний завод "ПОЛЬ- ФАРМА" С.А., Польща	таблетки, по 10 мг, №30	144,39 грн	149,20 грн	таблетки, по 20 мг, №30	169,38 грн	175,03 грн
5	Толевас®,	таблетки,	134,24	138,71	аторвастат	196,3	202,84

	Туреччина	вкриті оболонко ю, по 10 мг, №30	грн	грн	ину кальцію 20 мг, №30	грн	грн
6	ВАЗОКЛІН- ДАРНИЦЯ ПрАТ"Фар- мацевтична фірма "Дарниця", Україна	таблетки, аторвастат ину по 10 мг, №28	79,70 грн	88,24 грн	таблетки, по 20 мг, № 28	97,5 грн	107,95 грн
7	АСТИН Мікро Лабс Лімітед, Індія	таблетки, по 10 мг №30	91,43 грн	94,48 грн	таблетки, по 20 мг, №30	111,43 грн	115,14 грн
8	Лівостор ВАТ "КВЗ". Україна	таблетки, по 10 мг, №30	81,38 грн	84,09 грн	таблетки, по 20 мг, №30	108,9 грн	112,53 грн
9	АТОРВАКОР ® ВАТ "Фар- мак", Україна	таблетки, по 10 мг, №30	112,00 грн	115,73 грн	таблетки, по 20 мг, №30	123,00 грн	127,10 грн
10	ЕТСЕТ® ТОВ "Кусум Фарм" Украї- на, м. Суми	таблетки, по 10 мг, блістер №84, 14x6	206,32 грн	76,14 грн	таблетки, по 20 мг, блістер №84, 14x6	269,47 грн	99,45 грн

В процесі виконання даного аналізу вирішили взяти за основу дві схеми фармакотерапії атеросклерозу, а саме мінімальна (початкова), по 10 мг на добу та середньостатистична, по 20 мг на добу, аби порівняти скільки повинна заплатити людина за місячний курс лікування гіперліпідемії.



Найбільші витрати на місячний курс лікування гіперліпідемії аторвастатином в дозі 10 мг склали 162,15 грн. (АТОРИС® КРКА), а мінімальні прямі витрати склали 53,09 грн. В даному випадку найменш витратним препаратом став АТОРВАСТАТИН 10 АНАНТА (Фламінго Фармасьютикалс Лтд, Індія; артура Фармасьютикалз Пвт.Лтд., Індія).

З іншого боку, найбільші витрати на місячний курс лікування гіперліпідемії в дозі 20 мг склали 246,43 грн (ЛПРИМАР® Пфайзер), а мінімальні прямі витрати склали 64,19 грн. В цьому випадку знову ж таки найменш витратним препаратом став АТОРВАСТАТИН АНАНТА з дозуванням 20 мг (Фламінго Фармасьютикалс Лтд, Індія; артура Фармасьютикалз Пвт.Лтд., Індія).

Результати даного дослідження дозволять лікарю обрати препарати аторвастатину різних виробників для пацієнтів з високою, середньою або низькою платоспроможністю. Але вартість курсу лікування залежить не тільки від вартості упаковки препарату, що постійно змінюється, а й від тяжкості перебігу захворювання, індивідуальних особливостей кожного пацієнта (вік, маса тіла, наявність супутніх захворювань, побічні ефекти), що також необхідно враховувати при розрахунку курсу лікування та виборі певного лікарського засобу хворому для фармакотерапії гіперліпідемії.

### **Висновки до розділу 3**

1. Проведений аналіз асортиментних позицій статинів за 2022 рік показав, що фармацевтичний ринок України має 4 МНН, які містять 257 ТН. На ринку значно переважали препарати іноземного виробництва. Найбільшу кількість торгових найменувань на ринку має статин III покоління розувастатин (168 ТН). На другому місці – статин II покоління аторвастатин (59 ТН).
2. Ціновий діапазон на статини починається з 27,10 грн за упаковку, і сягає до 2890,00 грн за упаковку. Препаратом з мінімальною ціною виявився Симвастатин 20 Ананта, таблетки, в/плів. обол. по 20 мг №28 (14x2), а з

максимальною ціною – став препарат Лівазо®, Рекордати Індастріа Хіміка е Фармасевтіка С.п.А., Італія, табл. в/плівк. обол. 2 мг блістер №100.

3. За даними 10-ти систематичних оглядів встановлено, що покоління цефепім характеризуються високою ефективністю і в емпіричному лікуванні пневмонії монотерапія цефепімом не поступається комбінованій терапії. Цефепім достовірно не знижує рівень смертності при лікуванні пневмонії, але й не збільшує побічну дію при застосуванні при комбінованій терапії.
4. На підставі отриманих результатів за допомогою фармакоеконічного методу «мінімізація витрат» були відібрані найменш витратні препарати на місячний курс лікування гіперліпідемії аторвастатином, за мінімальною та середньою дозою фармакотерапії. В умовах сучасної складної соціально-еконічної ситуації в Україні використання менш витратних представників гіпохолестеринемічних ЛЗ для системного застосування є еконічно доцільним, що дозволяє зберегти кошти як держави, так і самого пацієнта в залежності від того, хто оплачує лікування.

## РОЗДІЛ 4

### АНАЛІЗ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ СТАТИНІВ

#### 4.1. Аналіз кількості повідомлень побічних реакцій на статини.

##### Моніторинг побічних реакцій статинів

Наступний етап наших досліджень був присвячений аналізу кількості повідомлень побічних реакцій статинів із загальної кількості карт-повідомлень, що надійшли у 2017-2021 рр. 9512 зі 145 закладів охорони здоров'я м. Харків та Харківської області.

Отримані результати показали, що протягом 2017-2021 рр. із закладів охорони здоров'я Харківської області та м. Харкова надійшло 45 карт-повідомлень із випадками побічних реакцій на статини, з них у 2017 році надійшло 7 карт-повідомлень, у 2018 році надійшло 8 карт-повідомлень, у 2019 році – 9 карт-повідомлень, у 2020 році – 11 карт-повідомлень, у 2021 році – 10 карт-повідомлень (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

#### Аналіз побічних реакцій статинів протягом 2017-2021 рр., що надійшли зі закладів охорони здоров'я Харкова та Харківської області

Статини	Кількість карт-повідомлень				
	2017 р.	2018 р.	2019 р.	2020 р.	2021 р.
Аторвастерол (табл. 20 мг №10) «Балканфарма-«Дупниця	2	2	2	3	2
Редистатин (табл. 20 мг №10) «Д-р Реддіс Лабораторіс Лтд, Індія	2	2	2	2	3
Ловастатин	2	1	1	2	3
Симвастатин	1	2	3	3	2

Флувастатин	-	1	1	1	-
Всього	7	8	9	11	10

При проведенні аналізу карт-повідомлень було зафіксовано, що серед статинів побічні реакції були зареєстровані для таких препаратів як Симвастатин, Ловастатин, Флувастатин, Аторвастерол, Редистатин. Так, у 2017 році були отримані карти-повідомлення для таких препаратів як Симвастатин, Ловастатин, Аторвастерол, Редистатин, у 2018-2020 роках – Симвастатин, Ловастатин, Флувастатин, Аторвастерол, Редистатин, 2021 році – Симвастатин, Ловастатин, Аторвастерол, Редистатин. (табл. 4.1).

Наступним етапом наших досліджень було проведення моніторингу побічних реакцій статинів за період 2017-2021 рр. (табл. 4.2).

Зафіксовані побічні реакції відносяться до несерйозних та найчастіше виявились у вигляді болю у суглобах, м'язах, нижніх кінцівках, міалгії, парестезії, міопатії, слабкість. Також спостерігалися алергічні реакції – набряк Квінке, синусити; з боку ШКТ – біль у шлунку, нудота, блювання, діарея, закреп, метеоризм, анорексія, підвищення активності печінкових трансаміназ; з боку ЦНС – розлади сну, безсоння, запаморочення, судоми. Серйозних побічних реакцій, що мали летальні наслідки, зареєстровано не було.

Таблиця 4.2

**Моніторинг частоти побічних реакцій статинів протягом 2017-2021 рр. У закладах охорони здоров'я Харкова та Харківської області**

Побічні реакції	Кількість зареєстрованих побічних реакцій				
	2017 р.	2018 р.	2019 р.	2020 р.	2021 р.
Біль у шлунку	-	1	1	-	-
Нудота	1	-	1	1	1
Діарея	-	1	1	1	-
Закреп	-	1	-	1	1

Метеоризм	-	-	1	1	-
Анорексія	-	-	1	-	-
Безсоння	1	1	-	1	1
Запаморочення	-	1	-	-	1
Біль у суглобах, м'язах, у нижніх кінцівок	1	-	1	3	2
Судоми	1	1	-	-	-
Парестезії	-	-	1	1	1
Міалгія	1	-	1	1	2
Міопатія	2	1	1	-	1
Алергічні реакції: набряк Квінке	-	1	-	1	-
Загальна кількість повідомлень про ПР	7	8	9	11	10

Отже, моніторинг побічних реакцій статинів за п'ять років показав, що найбільша кількість повідомлень про побічні реакції була зафіксована у вигляді болю у суглобах (15,6%), міалгії і міопатії (11%), парестезії (7%). 6 % побічних реакцій було зафіксовано з боку ШКТ – діарея, закреп, нудота; 4% - біль у шлунку, метеоризм, анорексія. Також 4% ПР було виявлено у вигляді судом, запаморочення та алергічної реакції у вигляді набряку Квінке.

Дані побічні реакції не потребували додаткової госпіталізації та не спричиняли інвалідизації хворих.

Таблиця 4.3

**Розподіл кількості побічних реакцій на статини  
за період 2017-2021 рр.**

Побічні реакції	Кількість зареєстрованих ПР за 5 років				
	Аторвастерол	Редистатин	Ловастатин	Симвастатин	Флувастатин

Біль у шлунку	1	1	-	-	1
Нудота	1	1	1	1	-
Діарея	1	1	-	1	-
Закреп	1	1	-	1	-
Метеоризм	-	1	-	1	-
Анорексія	-	-	1	-	-
Безсоння	-	1	1	1	1
Запаморо-чення	-	-	1	1	-
Біль у суглобах, м'язах	2	1	2	1	1
Судоми	-	-	1	1	-
Парестезії	-	-	1	2	-
Міалгія	1	-	2	2	-
Міопатія	1	-	2	2	-
Алергічні реакції	-	-	1	1	-
Загальна кількість ПР	8	7	13	15	2

В ході проведення аналізу побічних реакцій на статини було отримано, що максимальна кількість була відмічена у препаратів Симвастатин (15) і Ловастатин (13). (табл. 4.3).

Отже, Симвастатин і Ловастатин є лідерами за кількістю побічних реакцій. Препарати призначають хворим для лікування таких захворювань як гіперліпідемія та атеросклероз.

Побічні реакції на Симвастатин і Ловастатин, яки були зафіксовані при аналізі карт-повідомлень ПР на статини, співпадають з даними літератури: з боку ШКТ можливі прояви закреп, діарея, нудота, метеоризм, анорексія, а також алергічні реакції ( набряк Квінке), з боку ЦНС – безсоння, запаморочення, судоми, парестезії, міалгія, міопатія. Для попередження виникнення побічних

реакцій необхідно попереджати хворих, що їм слід звертатися до лікаря при виникненні болю або слабкості в м'язах, при грипоподібних симптомах., розладах з боку ШКТ. При таких скаргах терапію статинами необхідно припинити [67, 68, 69, 70, 71].

#### **Висновки до розділу 4**

1. Отримані результати показали, що протягом 2017-2021 рр. із закладів охорони здоров'я Харківської області та м. Харкова надійшло 45 карт-повідомлень із випадками побічних реакцій на статини.
2. Аналіз карт-повідомлень з випадками побічних реакцій за 5 років показав, що переважна кількість ПР у вигляді закрепу, діареї, нудоти, метеоризму, анорексії, а також алергічної реакції (набряк Квінке), а також з боку ЦНС – безсоння, запаморочення, судоми, парестезії, міалгія, міопатія. розвивалася при застосуванні Симвастатина і Ловастатина. Дані побічні реакції не потребували додаткової госпіталізації та не спричиняли інвалідизації хворих.
3. Для попередження виникнення побічних реакцій рекомендовано рекомендовано хворим звертатися до лікаря і припинити терапію статинами.

## ВИСНОВКИ

1. За проведеним аналізом асортименту статинів встановлено, що на фармацевтичному ринку України протягом 2022 року були присутні 4 МНН: Симвастатин (27 ТН), Аторвастатин (59 ТН), Розувастатин (168 ТН), Пітавастатин (3 ТН). Торгові найменування статинів були представлені переважно закордонними виробниками (87%). Діапазон цін на ЛЗ включав як низькі, так і високі ціни, що дає можливості для вибору препарату для пацієнтів з різними фінансовими можливостями.
2. Аналіз доказової бази клінічної ефективності статина ІV покоління пітавастатина показав, що на основі 10-ти систематичних оглядів виявлено, що препарат добре переноситься хворими та має виразну клінічну ефективність. Застосування сучасного, гіполіпідемічного засобу, пітавастатину, є клінічно обґрунтованим і підтвердженим багатьма клінічними дослідженнями по всьому світу, водночас, особливості застосування, побічні дії та протипоказання вимагають подальшого систематичного дослідження даного лікарського засобу.
3. Результати розрахунку вартості курсу лікування гіперліпідемії за методом аналізу «мінімізації» витрат аторвастатином в дозах 10 та 20 мг показали, що за мінімальними цінами найдешевший курс лікування на 1 місяць мають статини виробництва компанії Ananta Medicare (Індія). Результати даного аналізу можуть допомогти провізору в аптеці при відпуску статину за рекомендацією лікаря рекомендувати пацієнтові дешевший препарат статину серед наявних препаратів в аптеці.
4. Аналіз карт-повідомлень з випадками побічних реакцій за 5 років показав, що переважна кількість ПР у вигляді закрепи, діареї, нудоти, метеоризму, анорексії, а також алергічної реакції ( набряк Квінке), а також з боку ЦНС – безсоння, запаморочення, судоми, парестезії, міалгія, міопатія. розвивалася при застосуванні Симвастатина і Ловастатина. Дані побічні реакції не потребували додаткової госпіталізації та не спричиняли інвалідизації хворих.



## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Серцево-судинні захворювання – головна причина смерті українців. Висновки з дослідження глобального тягаря хвороб у 2019 році. Центр громадського здоров'я МОЗ України, 2021. URL: <https://phc.org.ua/news/sercevo-sudinni-zakhvoryuvannya-golovna-prichina-smerti-ukrainciv-visnovki-z-doslidzhennya>.
2. Державна служба статистики України. URL: <http://www.ukrstat.gov.ua/>
3. Чому помирають українці: Медіа VS Реальність. Інститут масової інформації. 2019. URL: <https://imi.org.ua/monitorings/chomu-pomyrayut-ukrayintsi-media-vs-realnist-i29893>.
4. ВООЗ: 80 % серцево-судинних захворювань реєструють у країнах з низьким і середнім рівнем прибутку. URL: <https://www.unian.ua/health/worldnews/2165881-vooz-80-sertsevo-sudinnih-zahvoryuvan-reestruyut-u-krajinah-z-nizkim-i-serednim-rivnem-dohodu.html>.
5. Войтенко В. П., Писарук А. В., Кошель Н. М. Україна в європейському контексті: кластерна модель смертності від головних причин. *Проблеми старіння та довголіття*. 2014. № 1. С. 85-95
6. Трагедія, якої можна уникнути: Подолання в Україні кризи здоров'я людини. Досвід Європи. К., 2009. 72 с.
7. Долженко М. М., Базілевич А. Я., Сімагіна Т. В. Застосування статинів у хворих на ІХС. Київ: НМАПО ім.П.Л.Шупика. 2011. 8 с.
8. Маркович А. Дисліпідемія: рекомендації провідних світових установ. *Український медичний часопис*. 2019-02-20. URL: <https://www.umj.com.ua/article/137823/dislipidemiya-rekomendatsiyi-providnih-svitovih-ustanov>
9. Що таке статини. *Консиліум Медікал*. URL: <https://consilium-medical.com.ua/ua/articles/chto-takoe-statiny/>
10. Мыщенко Л.А. Принципи статинотерапії у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. *Здоров'я України*. 10.09.2020. URL: <https://health-ua.com/article/61362-printcipi-statinoterap-upatcntv-zarteralnoyugpertenzyu>

11. Шалаев С. В., Сафиуллина З. М., Кремнева Л. В., Абатурова О. В. Сравнительная эффективность статинов в профилактике и лечении ишемической болезни сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. Актуальные вопросы клинической фармакологии. 2010. С. 865–869.
12. Матвієнко Ю. Статини: потенційні показання для застосування при запальних станах. Меліцина світу. URL: <http://msvitu.com/archive/2006/october/article-5.php>
13. Ткачова, О. В., Богатирчук Л. П. Статини: дослідження асортименту та соціально-економічної доступності для українських пацієнтів. Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення на регіональному рівні: матеріали наук.-практ. конф. (м. Івано-Франківськ, 10-11 трав. 2016 р.). Івано-Франківськ, 2016. С. 35–43.
14. Казак Л. І., Дорошенко А. М., Дяченко В. Ю. Клініко-фармакологічні властивості статинів. *Рациональная фармакотерапия*. 2015. № 1 (34). С. 36–38.
15. Євтушенко О. М., Немцова В. Д., Чайковська В. В. Статини: фармакоекономічні аспекти застосування препаратів групи інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази. *Клінічна фармація*. 2019. Т. 23, № 1. С. 46-55. doi : 10.24959/cphj.19.1476
16. Анікєєва Т. В. Застосування статинів у профілактиці серцево-судинних захворювань (огляд літератури). *Газета «Новини медицини та фармації»*. 2015. №529. С. 20 –24.
17. Еганян Р.А. Статины в первичной профилактике ишемической болезни сердца. *Профилактическая медицина*. 2013. 3. С. 37 – 43.
18. Vasudevan A.R., Namirani Y.S., Jones P.H. Safety of statins: effects on muscle and the liver. *Cleve Clin. J. Med.* 2005 Nov. 72(11). 990-3, 996-1001.
19. Tobert J.A., Newman C.B. Statin tolerability: In defence of placebo-controlled trials. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2016. 23(8). 891- 896.
20. Cai T., Abel L., Langford O., Monaghan G., Aronson J.K., Stevens R.J. et al. Associations between statins and adverse events in primary prevention of

- cardiovascular disease: systematic review with pairwise, network, and dose-response meta-analyses. *BMJ*. 2021. 374. n1537.
21. Doumas M., Imprialos K., Dimakopoulou A., Stavropoulos K., Binas A., Athyros V.G. The Role of Statins in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Curr. Pharm. Des.* 2018. 24(38). 4587-4592.
  22. Katsiki N., Mikhailidis D.P., Mantzoros C.S. Non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia. *An update. Metabolism*. 2016 Aug. 65(8). 1109-23.
  23. Knuuti J. et al. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2020. Vol. 41. Issue 3. P. 407-477.
  24. Амосова К. М., Яременко О. Б., Матіящук І. Г. Традиційні та специфічні фактори ризику розвитку атеросклерозу у хворих на системний червоний вовчак. *Ревматологічний журнал*. 2012. №1. С. 5–11.
  25. Чернышов В. А., Рудык Ю. С. Коррекция гиперхолестеринемии в клинической практике: ингибиторы PCSK9 – новое направление в гиполипидемической терапии. *Рациональная фармакотерапия*. 2018. №4. – С. 5–14.
  26. Соломенчук Т. М. Сучасний менеджмент дисліпідемії в загальній лікарській практиці: практичні питання гіполіпідемічної фармакотерапії. *Ліки України*. 2015. №7. С. 49–56.
  27. 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 European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011. Vol. 32. P.1769-1818.
  28. Малай Л. Н. Статины в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: повторение пройденного и оптимизм на будущее. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014. Т. 10, № 5. С. 514–521. URL: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-5-513-524>

29. Беловол А. Н., Князькова И. И. Сердечно-сосудистый риск и гиперлипидемия *Практическая ангиология*. 2015. №4. С. 5–14.
30. Атеросклероз [Электронный ресурс]. 2017. URL: <http://healthyway.com.ua/uk/ateroskleroz-2/>
31. Дисліпідемія та серцево-судинні захворювання. Пфайзер (Кардіологія). URL: <http://www.pfizermed.com.ua/public/medical-content/dyslepidemia-ssz>.
32. 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): 1–45.
33. Bartłomiejczyk M.A., Penson P., Banach M. (2019) Worldwide Dyslipidemia Guideline. *Curr. Cardiovasc. Risk. Rep.*, 13: 2. DOI: 10.1007/signal-12170-019-0597-x.
34. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L. et al. (2018) АНА/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *Circulation*, 10: CIR00000000000000625.
35. Маркович А. Дисліпідемія: рекомендації провідних світових установ/ *Український медичний журнал*. 2019. URL: <https://www.umj.com.ua/article/137823/dislipidemiya-rekomendatsiyi-providnih-svitovih-ustanov>.
36. The HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of Extended-Release Niacin with Laropiprant in High-Risk Patients. *The New England Journal of Medicine*. 2014, vol. 371 (3) . P. 203-212. doi: 10.1056/NEJMoa1300955.
37. Shui-Ping Zhao, Dao-quan Peng, Bilian Yu, Yong Huo. Rationale and design of China intensive lipid lowering with statins in acute coronary syndrome: the CHILLAS study. *American Heart Journal*. 2009, vol. 158 (4). P. 509-512.
38. Fan Wang, Ping Ye, Dayi Hu, et al. Lipid-lowering therapy and lipid goal attainment in patients with metabolic syndrome in China: Subgroup analysis of the Dyslipidemia International Study-China (DYSIS-China). *Atherosclerosis*. 2014, vol. 237 (1). P. 99-105.

39. Nissen S. E., Nicholls S. J., Sipahi I. et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis (ASTEROID). *JAMA*. 2006, Vol. 295. P. 1556–1565.
40. AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease. *JACC*. 2006. № 47. P. 2130–2139.
41. ESC Guidelines for the Management of Stable Angina Pectoris. *Eur. Heart J.* 2006. Vol. 27. P. 1341–1381.
42. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur. Heart J.* 2003. 24. P. 1601–1610.
43. Gotto A. M. Dyslipidemia and Coronary Heart Disease. 2003. 242 p.
44. The Scandinavian Simvastatin Survival Study group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994. Vol. 344. P. 1383–1389.
45. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial. *Lancet*. 2002. Vol. 360. P. 7–22.
46. Bellosta S., Ferri N., Paoletti R., Corsini A. Non-lipid-related effects of statins. *Ann. Med.* 2000. Vol. 32. P. 164–176.
47. Blankenhorn DH and MARS Research Group: Coronary angiographic changes with lovastatin therapy: The Monitored Atherosclerosis Study (MARS) *Ann. Intern. Med.* 1993. Vol. 119. P. 969–976.
48. Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS). *Lancet*. 1994. Vol. 344. P. 633–638.
49. Nissen S. E., Tuzcu E. M., Schoenhagen P. et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis (REVERSAL) trial. *JAMA*. 2004. Vol. 211. P. 1071–1080.
50. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/>
51. Tabletki.ua: пошук ліків. URL: <https://tabletki.ua/uk/>

52. Германюк Т. А., Івко Т. І. *Методологія маркетингових, фармакоепідеміологічних та фармакоекономічних досліджень*. Вінницький Національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, 2014. 62 с.
53. Яковлева О. С. *Фармакоекономіка у питаннях та відповідях: навч. посіб. для провізорів інтернів*. Запоріжжя: ЗДМУ, 2015. 88 с. URL: [http://dspace.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/1112/1/15Farm\\_pyt\\_vidp.pdf](http://dspace.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/1112/1/15Farm_pyt_vidp.pdf)
54. Барна О.М. Ефективна та результативна серцево-судинна профілактика: місце розувастатину. *Український медичний часопис*. 2013. № 5 (97). IX/X. URL: <https://www.umj.com.ua/article/67522/efektivna-ta-rezultativna-sercevo-sudinna-profilaktika-misce-rozuvastatinu>
55. Дзяк Г. В., Егоров К. Ю., Колесник Э. Л. Питайастатин – новый ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы: особенности клинической фармакологии и перспективы применения при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. *Артериальная гипертензия*. 2013. №6. С. 9–14.
56. Xiaodan Zhang, Lu Xing, Xiaona Jia et al. Comparative Lipid-Lowering/Increasing Efficacy of 7 Statins in Patients with Dyslipidemia, Cardiovascular Diseases, or Diabetes Mellitus: Systematic Review and Network Meta-Analyses of 50 Randomized Controlled Trials. *Cardiovasc Ther*. 2020. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32411300/>
57. Niki Katsiki, Željko Reiner, Eugenia Tedeschi et al. Improvement of endothelial function by pitavastatin: a meta-analysis. *Reiner Expert Opin Pharmacother*. 2018 Feb;19(3):279-286. doi: 10.1080/14656566.2018.1428560.
58. Adams S. P., Alaeiikhchi N., Wright J. M.. Pitavastatin for lowering lipids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jun 19; 6(6): CD012735. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32557581/>
59. Adel Sadeq, Asim Ahmed Elnour, Hamad Farah. A systematic review of randomized clinical trials on the efficacy and safety of pitavastatin. *Curr Rev Clin Exp Pharmacol*. 2022 May 31. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35642121/>
60. Hui Liu, Mingjun Zhang, Delong Li. Effect of pitavastatin and atorvastatin on regression of atherosclerosis assessed using intravascular ultrasound: a meta-

- analysis. *Coron Artery Dis.* 2018 Sep; 29(6):459-468. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29738341/>
61. Shuen Sung, Mustafa Al-Karaghoul, Sylvia Kalainy, Lourdes Cabrera Garcia, Juan G. Abraldes. A systematic review on pharmacokinetics, cardiovascular outcomes and safety profiles of statins in cirrhosis. *BMC Gastroenterol.* 2021 Mar 16;21(1):120. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33726685/>
62. Matthew C Proute, Nageshwar Kothur, Petros Georgiou et al. The Effect of Statin Therapy on Inflammatory Biomarkers: A Systematic Review. *Cureus.* 2021 Sep 25;13(9):e18273. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34722051/>
63. Yuichi Ozaki, Hector M Garcia-Garcia, Solomon S Beyene. Effect of Statin Therapy on Fibrous Cap Thickness in Coronary Plaque on Optical Coherence Tomography - Review and Meta-Analysis. *Circ J.* 2019 Jun 25;83(7):1480-1488. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31118354/>
64. Yongbin Lu, Zhiyuan Cheng, Yaxue Zhao, Xiaoyu Chang, Cynthia Chan, Yana Bai, Ning Cheng. Efficacy and safety of long-term treatment with statins for coronary heart disease: A Bayesian network meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2016 Nov;254:215-227. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27764723/>
65. Piotr Chruściel, Amirhossein Sahebkar, Magdalena Rembek-Wieliczko et al. Impact of statin therapy on plasma adiponectin concentrations: A systematic review and meta-analysis of 43 randomized controlled trial arms. *Atherosclerosis.* 2016 Oct; 253: 194-208. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27498397/>
66. Березин А. Е. Роль статинов в современной стратегии лечения кардиоваскулярных заболеваний: фокус на аторвастатин. *Український медичний часопис.* 2017. №2. С. 89–93.
67. Долженко М. М. Безпека застосування статинів 2011. URL: <http://www.webcardio.org/bezpeka-zastosuvannja-statyniv.aspx>.
68. Сім нових поглядів на статини. Всеукраїнська медична газета «Ваше здоров'я». 2016. URL: <https://www.vz.kiev.ua/sim-novyh-poglyadiv-na-statyny/>

69. Чекман І. С., Беленічев І. Ф., Горчакова Н. Ю. Геріатрична фармакологія. Підручник для студентів вищих медичних закладів. Київ-Запоріжжя: ЗДМУ під ред. НМУ ім. О. Богомольця, 2015. 164 с.
70. Соловьев Д. Статины. Выбор между пользой и риском. Лекарства для жизни. 2015. URL: <http://ldzh.ru/content/statiny-vybor-mezhdu-polzoy-i-riskami>.
71. Corsini A, Jacobson TA, Ballantyne CM. Fluvastatin: clinical and safety profile. *Drugs*. 2004;64: 1305–23.



# ДОДАТКИ



## MODERN METHODS FOR THE DEVELOPMENT OF SCIENCE

67.	Полєжкова Т., Самаріна В. ДИСТАНЦІЙНЕ НАВЧАННЯ У ПЕРІОД ПАНДЕМІЇ	245
68.	Проскурін А.В. ПРОГНОЗУВАННЯ ТА МОДЕЛЮВАННЯ В СИСТЕМІ СПОРТИВНОГО ВІДБОРУ В БОКСІ	248
69.	Романів Л.В., Пішак О.В. ОСОБЛИВОСТІ ОСВІТЬОГО ПРОЦЕСУ В УМОВАХ ВОЄННОГО СТАНУ	251
70.	Цибачок О.О., Богданюк М.В. ПРОПРИОРЕЦЕПТИВНІ ВПРАВИ ЯК ЗАСІБ РЕАЛІЗАЦІЇ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ КООРДИНАЦІЙНО-ПРОСТОРОВОГО РОЗВИТКУ ТА МОВЛЕННЯ ДИТИНИ ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ	256
71.	Шевченко Н.О. ПЕДАГОГІЧНІ УМОВИ ФОРМУВАННЯ ПОЧУТТЯ КОЛЬОРУ У ДІТЕЙ ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ В ОБРАЗОТВОРЧІЙ ДІЯЛЬНОСТІ	259
72.	Шостак О.О. ПСИХОЛОГО-ПЕДАГОГІЧНИЙ СУПРОВІД ДІТЕЙ З ООП В ІНКЛЮЗИВНОМУ СЕРЕДОВИЩІ ЗАКЛАДУ ОСВІТИ	262
PHARMACEUTICS		
73.	Стібист М., Таран А., Ткачова О. АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ СТАТИНІВ НА УКРАЇНСЬКОМУ ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ ПРОТЯГОМ 2022 РОКУ	266
74.	Хосленкова Н.В., Безуглий М.Д. ДОСЛІДЖЕННЯ ЩОДО СТВОРЕННЯ ФЕРМЕНТОВАНОГО НАПОЮ НА ОСНОВІ ОВОЧЕВИХ СОКІВ	268
75.	Шипшин І.О., Горбачик В.О. РОЗРОБКА ЯКІСНИХ МЕТОДІВ ХІМІЧНОГО АНАЛІЗУ 3-ГІДРОКСИМЕТИЛПРИДИНІО ГЕКСАФТОРОСИЛКАТУ	270
PHILOLOGY		
76.	Melnyk O. MODERN METHODS APPROACH TO THE STUDY OF FOREIGN LANGUAGES	272

АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ СТАТИНІВ НА  
УКРАЇНСЬКОМУ ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ  
ПРОТЯГОМ 2022 РОКУ

Стібінш Марія  
здобувачка вищої освіти  
Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Таран Андрій  
доцент закладу вищої освіти кафедри  
фармакології та фармакотерапії, к. фарм.н., доцент  
Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Ткачова Оксана  
професор закладу вищої освіти кафедри  
фармацевтичного менеджменту та маркетингу,  
д.фарм.н., професор  
Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

**Вступ.** Серцево-судинні захворювання (ССЗ), займають основні позиції в структурі захворюваності та смертності в розвинених країнах світу. Згідно з даними ВООЗ, щорічно від ССЗ гинуть в середньому більш ніж 17 млн. чоловік населення земної кулі. При цьому смертність від ССЗ серед працездатного населення України в цілому та за окремими нозологічними формами значно вища, ніж в США, Японії та інших європейських країнах.

**Мета роботи** – дослідження асортименту препаратів групи статинів на українському фармацевтичному ринку протягом 2022 року.

**Методи дослідження.** Аналіз асортименту статинів проводили з використанням даних Державного реєстру лікарських засобів України та сайту Tabletki.ua по всій Україні станом на 30.11.2022.

**Результати дослідження.** Всього протягом досліджуваного періоду на фармацевтичному ринку наявні лише 4 МНН препаратів групи статинів (сімвастатин, аторвастатин, розувастатин і пітавастатин), на основі яких представлено 257 торгових найменувань (ТН). Розувастатин представлений найбільшою кількістю ТН – 168, аторвастатин – 59 ТН, сімвастатин – 27 ТН, пітавастатин – 3 ТН. Діапазон цін на статини протягом 2022 рр. варіював від 27,10 до 2890,00 грн. Асортимент статинів налічував 13% препаратів вітчизняного виробництва та 87% – іноземного.

**Висновок.** Таким чином, на фармацевтичному ринку України представлений обмежений асортимент МНН, але достатній асортимент ТН ЛЗ з групи статинів, що представляє можливість їх широкого використання як засобів первинної і вторинної профілактики тяжких випадків перебігу ССЗ (інсультів та інфарктів) та числа випадків смерті.

## Список літератури

1. Державна служба статистики України. URL: <http://www.ukrstat.gov.ua/>
2. Чому помрачують українці: Медіа VS Реальність. Інститут масової інформації. 2019. URL: <https://imi.org.ua/monitorings/chomu-pomrayuut-ukrayintsi-media-vs-realnist-129893>.
3. Войченко В. П., Писарук А. В., Кошель Н. М. Україна в європейському контексті: кластерна модель смертності від головних причин. *Проблеми старіння та довголіття*. 2014. № 1. С. 85-95.
4. Трагедія, якої можна уникнути: Подолання в Україні кризи здоров'я людини. Досвід Європи. К., 2009. 72 с.
5. Долженко М. М., Базілевич А. Я., Сімагіна Т. В. Застосування статинів у хворих на ІХС. Київ: НМАПО ім.П.Л.Шутики. 2011. 8 с.
6. Мыщенко Л.А. Принципи статинотерапії у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. *Здоров'я України*. 10.09.2020. URL: <https://health-ua.com/article/61362-printcipi-statinerap-uratsiv-zarterialnoyupertenziyu>
7. Шалаев С. В., Сафинуллина З. М., Кремнева Л. В., Абагурова О. В. Сравнительная эффективность статинов в профилактике и лечении ишемической болезни сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. Актуальные вопросы клинической фармакологии*. 2010. С. 865–869.
8. Матвієнко Ю. Статини: потенційні показання для застосування при запальних станах. *Медицина світу*. URL: <http://msvitu.com/archive/2006/october/article-5.php>
9. Ткачова, О. В., Богатирчук Л. П. Статини: дослідження асортименту та соціально-економічної доступності для українських пацієнтів. Сучасні напрями удосконалення фармацевтичного забезпечення населення на регіональному рівні: матеріали наук.-практ. конф. (м. Івано-Франківськ, 10-11 трав. 2016 р.). Івано-Франківськ, 2016. С. 35-43.
10. Казак Л. І., Дорошенко А. М., Дяченко В. Ю. Клініко-фармакологічні властивості статинів. *Рациональная фармакотерапия*. 2015. № 1 (34). С. 36-38.
11. Євтушенко О. М., Немцова В. Д., Чайковська В. В. Статини: фармакоеконімічні аспекти застосування препаратів групи інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази. *Клінічна фармація*. 2019. Т. 23, № 1. С. 46-55. doi : 10.24959/cphj.19.1476



## CERTIFICATE OF PARTICIPATION

The I International Science Conference  
«Modern methods for the development of science»

This is to certify the participation in the conference and the publication of the article in the corresponding proceedings

*Стібиш Марія*

**12 Hours of Participation** (0,4 ECTS credits)  
**JANUARY 09 – 11, 2023**  
**HAIFA, ISRAEL**



**Національний фармацевтичний університет**

Факультет фармацевтичний  
Кафедра фармакології та фармакотерапії  
Ступінь вищої освіти магістр  
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація  
Освітня програма Фармація

**ЗАТВЕРДЖУЮ**  
**Завідувач кафедри**  
фармакології та фармакотерапії

**Сергій ШТРИГОЛЬ**  
«21» вересня 2022 року

**ЗАВДАННЯ**  
**НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ**

**Марії СТІБИШ**

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Аналіз асортименту та фармакологічних характеристик гіполіпідемічних препаратів групи статинів».

керівник кваліфікаційної роботи: Андрій ТАРАН, к.фарм.н., доцент  
затверджений наказом НФаУ від «01» листопада 2022 року № 238

2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2022 р.

3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: кваліфікаційна робота присвячена дослідженням асортименту, аналізу мінімізації витрат, доказовій базі клінічної ефективності гіполіпідемічних лікарських засобів групи статинів, моніторингу побічних реакцій гіполіпідемічних препаратів, на які надійшли карти-повідомлення про побічну реакцію у закладах охорони здоров'я у м. Харків та Харківській області за 2017-2021 рр. У роботі проведено розрахунки витрат на курс лікування статином IV покоління – пітавастатином хворих на гіперлідемію. У роботі проведено аналіз доказової бази клінічної ефективності та безпеки гіполіпідемічних препаратів групи статинів, розрахунки витрат на курс лікування статином IV покоління – пітавастатином хворих на гіперлідемію та проведено аналіз побічних реакцій статинів.

4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури з даної тематики; теоретичне обґрунтування актуальності та доцільності оцінки споживання та доступності на фармацевтичному ринку України та аналіз асортименту гіполіпідемічних лікарських засобів; проведення моніторингу побічних реакцій гіполіпідемічних препаратів з приводу частоти виявлення випадків побічних реакцій у хворих на гіперліпідемію та атеросклероз; аналіз наявності гіполіпідемічних препаратів у медико-технологічних документах.

5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): в роботі представлено 9 таблиць, 4 рисунка.

## 6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Андрій ТАРАН, доцент закладу вищої освіти кафедри фармакології та фармакотерапії	21.09.2022 р.	21.09.2022 р.
2	Андрій ТАРАН, доцент закладу вищої освіти кафедри фармакології та фармакотерапії	01.10.2022 р.	01.10.2022 р.
3	Андрій ТАРАН, доцент закладу вищої освіти кафедри фармакології та фармакотерапії	01.11.2022 р.	01.11. 2022 р.
4	Андрій ТАРАН, доцент закладу вищої освіти кафедри фармакології та фармакотерапії	01.12.2022 р.	01.12.2022 р.

7. Дата видачі завдання: «21» вересня 2022 року.

## КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Видача завдання на кваліфікаційну роботу, складання календарного плану виконання роботи.	Вересень 2022 р.	<b>виконано</b>
2	Визначення теми роботи, мети і завдання дослідження; встановлення об'єкту та предмету дослідження.	Вересень 2022 р.	<b>виконано</b>
3	Пошук, аналітичне опрацювання та накопичення інформаційних джерел, практичних матеріалів у традиційних бібліографічних системах та в мережі Інтернет.	Жовтень 2022 р.	<b>виконано</b>
4	Аналіз кількості повідомлень побічних реакцій гіполіпідемічних препаратів. Моніторинг побічних реакцій гіполіпідемічних препаратів.	Листопад 2022 р.	<b>виконано</b>
5	Аналіз асортименту гіполіпідемічних препаратів на фармацевтичному ринку України. Аналіз наявності гіполіпідемічних препаратів у медико-технологічних документах, що регламентують надання медичної допомоги хворим на гіперліпідемію та атеросклероз. Аналіз доказової бази клінічної ефективності та безпеки гіполіпідемічних препаратів, розрахунки витрат на курс лікування статинами IV покоління – пітавастатином хворих на гіперліпідемію.	Листопад 2022 р.	<b>виконано</b>
6	Аналіз, узагальнення та систематизація одержаних знань, навичок та інформації; оцінка наукової новизни та практичного значення роботи.	Грудень 2022 р.	<b>виконано</b>
7	Підготовка рукопису та оформлення кваліфікаційної роботи.	Грудень 2022 р.	<b>виконано</b>

Здобувач вищої освіти

\_\_\_\_\_

Марія СТІБИШ

Керівник кваліфікаційної роботи

\_\_\_\_\_

Андрій ТАРАН

**ВИТЯГ З НАКАЗУ № 7**  
**по Національному фармацевтичному університету**  
**від 11 січня 2023 року**

Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти заочної форми навчання фармацевтичного факультету НФаУ 2023 року випуску:

<b>№з/п</b>	<b>Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти</b>	<b>Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)</b>	<b>Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)</b>	<b>Керівник кваліфікаційної роботи</b>	<b>Рецензент кваліфікаційної роботи</b>
1.	Стібиш Марія Вікторівна	Аналіз асортименту та фармакологічних характеристик гіполіпідемічних препаратів групи статинів	Analysis of the assortment and pharmacological characteristics of hypolipidemic drugs of the statin group	доц. Таран А. В.	проф. Кравченко В. М.

**ПІДСТАВА:** службова записка завідувача кафедри про затвердження теми кваліфікаційної роботи, керівника та рецензента.

*Вірно: пров. фахівець деканату*

*Н. В. Фоменко*

## **ВИСНОВОК**

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

№ 110604 від «23» грудня 2022 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Стібиш Марії Вікторівни, 5 курсу, Фс18(4,5з)-016 групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Аналіз асортименту та фармакологічних характеристик гіполіпідемічних препаратів групи статинів/ Analysis of the assortment and pharmacological characteristics of hypolipidemic drugs of the statin group», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіювання).

**Голова комісії,  
професор**



**Інна ВЛАДИМИРОВА**

**8%**

**20%**



**ВІДГУК**

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

**Марії СТІБИШ**

**на тему: «Аналіз асортименту та фармакологічних характеристик  
гіполіпідемічних препаратів групи статинів»**

**Актуальність теми.** На сьогоднішній день серцево-судинні захворювання займають основні позиції в структурі захворюваності та смертності в розвинених країнах світу. За даними ВООЗ, щорічно від кардіоваскулярної патології гинуть в середньому більш 17 млн. чоловік населення земної кулі. При цьому смертність від серцево-судинних захворювань серед працездатного населення України в цілому та за окремими нозологічними формами значно вища, ніж в США, Японії та інших європейських країнах. У 95% випадків причиною серцево-судинних захворювань є процес утворення бляшок в артеріях, який називається атеросклероз. Отже в нашій країні спостерігається невтішна статистика щодо серцево-судинних захворювань, зокрема інфаркт міокарда, ішемічна хвороба серця. Тому актуальним є дослідження аналізу асортименту, побічних ефектів, доказової бази та клінічної ефективності гіполіпідемічних лікарських засобів.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.**

Висновки та рекомендації, що сформульовані в кваліфікаційній роботі відповідають поставленим задачам дослідження. Отримані висновки мають практичну цінність для провізорів, фармацевтів та практикуючих лікарів для прийняття рішення щодо алгоритму надання інформаційно-консультативної допомоги хворим, а також дозволять забезпечити раціональну та адекватну фармакотерапію гіперліпідемії та атеросклероза. Отримані результати можуть бути використані при складанні програм семінарів та тренінгів з підвищення кваліфікації представників практичної фармації та лікарями-практиками для

прийняття рішення щодо оптимального вибору лікарських засобів або їх комбінацій для лікування гіперліпідемії та атеросклерозу з існуючого в Україні асортименту гіполіпідемічних препаратів. Отримані результати досліджень висвітлені автором в тезах міжнародної науково-практичної конференції.

**Оцінка роботи.** За актуальністю, структурою, методологічними підходами, науковим рівнем, об'ємом проведених досліджень кваліфікаційна робота Марії Стібиш відповідає вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт.

**Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту.** Кваліфікаційна робота може бути представлена до захисту в Екзаменаційній комісії Національного фармацевтичного університету.

Науковий керівник

\_\_\_\_\_ Андрій ТАРАН

«05» грудня 2022 р.

## РЕЦЕНЗІЯ

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

**Марії СТІБИШ**

**на тему: «Аналіз асортименту та фармакологічної характеристики  
гіполіпідемічних препаратів групи статинів»**

**Актуальність теми.** Статистика ВООЗ свідчить, що українці від хвороб серця та судин вмирають не лише у 2-4 рази частіше, ніж у країнах ЄС, але й раніше: 30–44-річні українські чоловіки помирають в 6 разів частіше, ніж в країнах ЄС. Починаючи із 15–17 років частота хвороб серця та судин різко зростає: майже 37% дорослого населення має те або інше серцево-судинне захворювання. Дослідження останніх років виявили, що поряд з гіперхолестеринемією цілий ряд інших порушень ліпідного спектра також є факторами ризику виникнення ІХС і атеросклерозу. Це можна віднести до гіпертригліцеридемії і низького рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності у плазмі крові. Головна особливість факторів ризику полягає в тому, що вони, як правило, підсилюють дію один одного, тобто при наявності двох факторів ризику ймовірність розвитку атеросклерозу збільшується не в 2, а в 3 і більше разів. Відповідно будь-яка стратегія профілактики припускає комплексний вплив на усі фактори ризику, які є у хворого, а інтенсивність втручання і цільові рівні показників (загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності), тригліцеридів залежать від сумарного абсолютного ризику розвитку ІХС і її ускладнень протягом визначеного періоду. Користь від проведення профілактичних заходів у визначених категорій осіб тим вища, чим вищий абсолютний ризик розвитку ІХС. З огляду на це стратифікація ризику і визначення найближчого і віддаленого прогнозів у конкретного пацієнта має першорядне значення для вибору методу впливу на дисліпідемії, де

застосовуються гіполіпідемічні лікарські засоби. Тому обґрунтуванням доцільності їх вживання є результати даного дослідження.

**Теоретичний рівень роботи.** В представленій на рецензію кваліфікаційній роботі магістром опрацьовано великий обсяг наукових джерел з відповідної тематики. Вперше проведено моніторинг побічних реакцій гіполіпідемічних препаратів за 2017-2022 рік, проведено маркетинговий аналіз асортименту гіполіпідемічних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України, а також аналіз наявності гіполіпідемічних препаратів у медико-технологічних документах, що регламентують надання медичної допомоги хворим на гіперліпідемію та атеросклероз. Вперше проведено аналіз доказової бази клінічної ефективності та безпеки протигрибкових препаратів. Проведено розрахунки витрат на курс лікування статином IV покоління – пітавастатином хворих на гіперліпідемію та атеросклероз.

**Пропозиції автора з теми дослідження.** Отримані результати можуть бути використані клініцистами, лікарями, фармацевтами для з'ясування особливостей фармацевтичного ринка та оптимізації індивідуального вибору препаратів для лікування гіперліпідемії та атеросклероза з урахуванням побічних реакцій препаратів.

**Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.**

Результати отриманих досліджень можуть бути використані практикуючими лікарями та організаторами охорони здоров'я для вибору більш економічно доступних та безпечних гіполіпідемічних препаратів для оптимізації безпеки фармакотерапії гіперліпідемії та атеросклероза.

**Недоліки роботи.** Варто відмітити, що окремі результати літературного огляду, представленого у першому розділі, потребують стилістичного доопрацювання. В цілому зазначені зауваження не зменшують наукової та практичної цінності кваліфікаційної роботи.

**Загальний висновок і оцінка роботи.** Представлена робота Марії СТІБИШ за актуальністю, глибиною та об'ємом проведених досліджень повністю відповідає вимогам, що пред'являються до кваліфікаційних робіт, та заслуговує

позитивної оцінки і може бути представлена до захисту в Екзаменаційну комісію Національного фармацевтичного університету.

Рецензент \_\_\_\_\_ проф. Віра КРАВЧЕНКО

«16» грудня 2022 р.

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**Витяг**

**з протоколу № 9**

**«\_23\_» \_грудня\_ 2022\_\_ року**

**м. Харків**

**засідання кафедри фармакології та фармакотерапії**

**ПРИСУТНІ:** зав. каф., проф. Штриголь С.Ю., проф. Кіреєв І.В., проф. Деримедвідь Л.В., проф. Щокіна К.Г., проф. Бутко Я.О., доц. Белік Г.В., доц. Жаботинська Н.В., доц. Матвійчук А.В., доц. Рябова О.А., доц. Савохіна М.В., доц. Куценко Т.О., доц. Таран А.В., доц. Степанова С.І., ас. Кононенко А.В., ас. Толмачова К.С., ас. Цеменко К.В., Арусханян Р.С., Дещенко В.І., Мілька І.О., Близнюк Д.С., Беркут А.І., Поліщук С.А., Штурмай Л.В., Стібиш М.В., Лещенко Є.А., Шахбазян А.А., Демченко Н.О., Седоволоса Н.І., Василенко К.О., Антонюк-Луцишина Л.С., Ярова Л.І., Колодяжна В.О., Просяник В.В., Маленко (Камко) А.А., Харун С.С., Якутко Н.О., Баран А.О., Федорченко Д.М., Черкашина Т.М., Шпак Т.В.

**ПОРЯДОК ДЕННИЙ:**

Розгляд кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти для подання робіт до Екзаменаційної комісії.

**СЛУХАЛИ:**

Здобувача вищої освіти Стібиш Марію Вікторівну зі звітом про проведену наукову діяльність за темою кваліфікаційної роботи: «Аналіз асортименту та фармакологічних характеристик гіполіпідемічних препаратів групи статинів».

**УХВАЛИЛИ:**

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Стібиш Марія Вікторівна допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувач кафедри фармакології

та фармакотерапії, проф.

\_\_\_\_\_

Штриголь С.Ю.

Секретар кафедри фармакології

та фармакотерапії, ас.

\_\_\_\_\_

Кононенко А.В.

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

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

Направляється здобувач вищої освіти Марія СТІБИШ до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Аналіз асортименту та фармакологічних характеристик гіполіпідемічних препаратів групи статинів».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету \_\_\_\_\_ / Микола ГОЛІК /

**Висновок керівника кваліфікаційної роботи**

Здобувач вищої освіти Марія СТІБИШ в повному обсязі виконала поставлені в роботі завдання, провела збір первинних даних, розрахунки, аналіз та узагальнення результатів. За актуальністю, глибиною та обсягом наукових досліджень кваліфікаційна робота Марії СТІБИШ відповідає вимогам, які висувуються до кваліфікаційних робіт, і може бути представлена в Екзаменаційну комісію Національного фармацевтичного університету для захисту.

Керівник кваліфікаційної роботи

\_\_\_\_\_ Андрій ТАРАН

«05» грудня 2022 р.

**Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу**

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

Завідувач(ка) кафедри  
фармакології та фармакотерапії

\_\_\_\_\_ Сергій ШТРИГОЛЬ

«23» грудня 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

« 08 » лютого 2023 р.

З оцінкою \_\_\_\_\_

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор фармацевтичних наук, професор

\_\_\_\_\_ /Лена ДАВТЯН/