

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

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему «УДОСКОНАЛЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОПКИ
СПОЖИВАЧІВ СТАТИНІВ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи Фм19(4,10)-05
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація
Наталія УЛЬЯНОВА

Керівник: доцент закладу вищої освіти кафедри
клінічної фармакології та клінічної фармації,
к.мед.н., доцент Ольга ТАРАСЕНКО

Рецензент: професор закладу вищої освіти кафедри
фармакології та фармакотерапії,
д.мед.н, професор Людмила ДЕРИМЕДВІДЬ

Харків – 2024 рік

АНОТАЦІЯ

Досліджений асортимент наявних на фармацевтичному ринку препаратів групи статинів. Проведено дослідження поінформованості та уподобань кінцевих споживачів, які звернулися в аптеку з рецептом на статини. Опитано 30 відвідувачів аптеки. За результатами розроблені рекомендації з фармацевтичної опіки при застосуванні статинів для підвищення ефективності та безпеки фармакотерапії.

Робота викладена на 47 сторінках тексту, містить 6 таблиць, 1 рисунок, 42 джерела літератури.

Ключові слова: дисліпідемії, атеросклероз, статини, раціональне застосування, фармацевтична опіка.

ANNOTATION

The studied range of statin drugs available on the pharmaceutical market. A study was conducted on the awareness and preferences of end users who came to the pharmacy with a prescription for statins. 30 pharmacy visitors were interviewed. Based on the results, recommendations were developed for pharmaceutical care when using statins to increase the effectiveness and safety of pharmacotherapy.

The work is presented on 47 pages of text, contains 6 tables, 1 figure, and 42 literature sources.

Key words: dyslipidemias, atherosclerosis, statins, rational use, pharmaceutical care.

ЗМІСТ

	Стор.
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1 КЛАСИФІКАЦІЯ ГІПОЛІПІДЕМІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ТА РОЛЬ СТАТИНІВ В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ (огляд літератури).....	8
1.1. Класифікація гіполіпідемічних препаратів.....	8
1.2. Історія виникнення статинів	11
1.3. Механізм дії фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості статинів.....	13
1.4. Плейотропні ефекти статинів.....	18
1.5. Проблема терапевтичної еквівалентності генеричних препаратів статинів.....	20
Висновки до розділу 1.....	22
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	23
РОЗДІЛ 3 АНАЛІЗ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОПІКИ ПРИ ВІДПУСКУ СТАТИНІВ.....	26
3.1. Дослідження доступності статинів на українському ринку	26
3.2. Дослідження поінформованості та уподобань кінцевих споживачів, які звернулися в аптеку з рецептом на статини.....	28
3.2. Дослідження комплайентності споживачів статинів.....	31
Висновки до розділу 3.....	33
РОЗДІЛ 4 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	34
Висновки до розділу 4.....	38
РЕКОМЕНДАЦІЇ З ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОПІКИ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ СТАТИНІВ.....	39
ВИСНОВКИ.....	41
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	43

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ГЛП	– гіполіпідемічні лікарські препарати
ІХС	– ішемічна хвороба серця
ПНЖК	– поліненасичені жирні кислоти
ССЗ	– серцево-судинні захворювання
ХС-ЛПНЩ	– холестерин ліпопротеїдів низької щільності
ЦД	– цукровий діабет

ВСТУП

Актуальність теми. Хвороби системи кровообігу займають провідне місце серед усіх причин смерті в більшості економічно розвинених країн світу, у тому числі і в Україні (52,9 %) Провідними нозологічними формами серцево-судинних захворювань (ССЗ) є: ішемічна хвороба серця (ІХС), цереброваскулярні хвороби та хвороби, що характеризуються підвищеним артеріальним тиском. Розвитку ССЗ сприяють такі фактори ризику, як тютюнопаління, неправильне харчування та надмірна вага. Впливаючи на них можна добитися певних профілактичних досягнень. Але без застосування лікарських засобів цього ефекту буде замало.

Сьогодні вже доказано, що саме атеросклероз є основним патогенетичним фактором, що полягає в основі розвитку багатьох ССЗ, таких як ІХС, геморагічний та ішемічний інсульт, артеріальна гіпертензія, макро-і мікросудинні ускладнення цукрового діабету (ЦД), які залишаються основною причиною передчасної смерті та ранньої інвалідизації населення як чоловічого, так і жіночого, не тільки в Україні, а й у всіх розвинених країнах. У зв'язку з цим гіполіпідемічні лікарські препарати (ГЛП) є вагомим елементом фармакотерапії ССЗ.

В даний час безперервно зростає кількість лікарських препаратів, що знаходяться в обігу на українському фармацевтичному ринку. Крім того, всередині кожної товарної категорії відзначається безперервне зростання кількості різновидів: лікарських форм, дозувань, фасувань препаратів. Однак нераціональне застосування лікарських препаратів залишається великою проблемою сучасної охорони здоров'я. За оцінкою фахівців ВООЗ, які аналізують цю проблему, зазначається, що половина всіх лікарських препаратів неправильно призначаються або відпускаються. Гостро стоїть питання безпеки ліків, що призначаються, зростає частота несприятливих побічних ефектів від їх прийому. Згідно з даними Управління з контролю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA), смертність внаслідок таких побічних ефектів з 2004 року по теперішній час зросла

майже втричі. У цій ситуації особливого значення набуває інформація про лікарські препарати, які отримує пацієнт. Висококваліфікований фармацевтичний фахівець повинен бути здатним надати грамотну консультацію з питань, що стосуються асортименту, режиму прийому, особливостей дії, побічних ефектів, взаємодій та протипоказань лікарських препаратів, у тому числі і ГЛП. Нерідко хворі безпосередньо звертаються в аптеку для отримання інформації від фармацевта, які, у свою чергу, можуть суттєво вплинути на безпеку лікування, режим прийому ГЛП та відданість лікуванню в цілому. Наявність високого рівня знань у фармацевтів, зайнятих відпусткою ГЛП хворим, є найважливішим інструментом у наданні ефективної консультативної допомоги. Враховуючи вищезазначене наша робота була присвячена проблемам фармацевтичної опіки при відпуску статинів.

Метою дослідження стало підвищення якості фармацевтичної опіки споживачів статинів при зверненні до аптеки.

Для досягнення мети вирішувались наступні **завдання**:

- Вивчити доступність статинів на українському ринку;
- Дослідити поінформованість та уподобання кінцевих споживачів, які звернулися в аптеку з рецептом на статини;
- Дослідити комплайєнтність споживачів статинів;
- Розробити рекомендації з підвищення ефективності та безпеки фармакотерапії статинами.

Об'єкт дослідження: фармацевтична опіка при відпуску статинів.

Предмет дослідження: якість надання фармацевтичної опіки при відпуску статинів.

Методи дослідження. При виконанні дослідницької роботи використовувались наступні методи дослідження: теоретичний (аналіз літературних джерел); соціологічний (анкетування фармацевтів та відвідувачів аптеки); логічний (аналіз результатів анкетування); методи математичної статистики обробки результатів.

Наукова новизна. Розроблені рекомендації з підвищення безпеки та ефективності лікування статинами допоможуть внести корективи у практичну діяльність фармацевтів та сприятимуть покращанню раціональності використання даної групи ЛЗ.

Практичне значення отриманих результатів. На підставі результатів дослідження розроблено рекомендації щодо з підвищення ефективності та безпеки фармакотерапії статинами для фармацевтів та відвідувачів аптеки.

Кваліфікаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, експериментальної частини, висновків, переліку використаних літературних джерел. Робота викладена на 47 сторінках тексту, містить 6 таблиць, 1 рисунок, 42 джерела літератури.

РОЗДІЛ 1

КЛАСИФІКАЦІЯ ГІПОЛІПІДЕМІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ТА РОЛЬ СТАТИНІВ В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

(огляд літератури)

1.1. Класифікація гіполіпідемічних препаратів

В основі розвитку більшості серцево-судинних захворювань лежить атеросклероз, а однією з головних причин виникнення є гіперхолестеринемія.

Гіперхолестеринемія – це порушення метаболізму ліпідів, найбільша увага з яких приділяється підвищенню рівня загального холестерину (ХС) та ХС ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). За даними епідеміологічних досліджень було встановлено прямий зв'язок між високими рівнями ХС та підвищеним ризиком розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС), а надалі було доведено і зворотне: зниження підвищеного рівня ХС, і зокрема ХС ЛПНЩ, сприяє зменшенню ризику розвитку ІХС та пов'язаних з нею фатальних ускладнень.

У рекомендаціях ESC/EAS (European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society – Європейське товариство кардіологів/Європейське товариство з атеросклерозу з лікування дисліпідемій виділяють 10 ключових позицій, що визначають стратегію ведення осіб з ризиком розвитку атеросклерозу та його ускладнень. Серед цих 10 позицій більшість відносяться до ХС ЛПНЩ та зниження його рівня за допомогою статинів. Вказується, що визначення рівня холестерину ЛПНЩ слід використовувати при скринінгу та оцінці ризику; ХС ЛПНЩ є первинною метою в лікуванні, причому у пацієнтів з дуже високим ризиком (до них належать пацієнти з діагнозом серцево-судинного захворювання та деякі інші) необхідно знижувати його до рівня $<1,8$ ммоль/л (70 мг/дл); статини зазвичай застосовують як першу лінію терапії для досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ, і їх слід призначати у вищій рекомендованій дозі або в максимально

переносимій дозі для досягнення цілі; лікування статинами рекомендовано для пацієнтів похилого віку з встановленим серцево-судинним захворюванням таким же чином, як і для пацієнтів молодого віку; високі дози статинів слід призначати відразу після надходження всім пацієнтам із гострим коронарним синдромом без протипоказань або без непереносимості в анамнезі незалежно від вихідного рівня ХС ЛПНЩ. У разі недосягнення хворого цільового рівня ХС ЛПНЩ ($\geq 1,8$ ммоль/л), незважаючи на прийом максимально переносимої дози статину, виходячи з результатів дослідження IMPROVE-IT, рекомендується приєднати езетиміб, а потім, при необхідності, і моноклональні антитіла, інгібітори пропротеїнової конвертази субтилізин/кексин типу 9.

Показником ефективності лікування гіперхолестеринемії є досягнення та підтримання цільового рівня ХС ЛПНЩ, який визначається ступенем серцево-судинного ризику. У рекомендаціях ESC/EAS щодо лікування дисліпідемій пропонується у пацієнтів з дуже високим серцево-судинним ризиком підтримувати рівень ХС ЛПНЩ $< 1,8$ ммоль/л, у пацієнтів з високим та помірним серцево-судинним ризиком – $< 2,5$ та $< 3,0$ ммоль/л відповідно.

Відповідно до анатомо-терапевтично-хімічної класифікації (АТС), рекомендованої ВООЗ, гіполіпідемічні препарати віднесені до розділу «Препарати для лікування серцево-судинної системи» (АТС код С10) та містять наступні групи:

- С10АА Інгібітори ГМГ-КоА редуктази або статини: симвастатин, аторвастатин, пітавастатин, розувастатин;
- С10АВ Деривати фіброєвої кислоти або фібрати (фенофібрат);
- С10АС Секвестранти жовчних кислот або іонообмінні смоли (колестирамін);
- С10АД Нікотинова кислота та її похідні;
- С10АХ Інші гіполіпідемічні препарати (в Україні зареєстровані препарати омега-3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) і нові препарати інгібітори PCSK9 для парентерального введення (алірокумаб);

- C10BA Інгібітори ГМГ-КоА редуктази, в комбінації з іншими гіполіпідемічними препаратами (розувастатин + езетиміб, правастатин + фенофібрат);

- C10BX Інгібітори ГМГ-КоА редуктази, в комбінації в інших комбінаціях (амлодипін + аторвастатин, розувастатин + валсартан, розувастатин + індапамід + периндоприл).

1.2. Історія виникнення статинів

Статини (інгібітори ГМГ-КоА-редуктази) – найбільш ефективна та добре вивчена група гіполіпідемічних препаратів. Препарати цієї групи радикально змінили підхід до первинної та вторинної профілактики ІХС та інших атеросклеротичних судинних уражень, відтіснивши на другий план традиційні гіполіпідемічні засоби – нікотинову кислоту, фібрати, аніонообмінні смоли. В даний час статини залишаються препаратами першого вибору при атерогенній дисліпідемії для досягнення цільового рівня зниження ліпопротеїнів низької щільності.

У другій половині XX століття багато дослідників і фармацевтичних компаній активно зосередилися на вивченні терапевтичних властивостей сполук, що продукуються грибами та мікроорганізмами. Японський дослідник Акіро Ендо виділив у 70-х роках XXI століття зі штаму *Penicillium* речовину, що здатна інгібувати фермент, що залучений у синтезі холестерину – ГМГ-КоА редуктазу. У 1976 р. А. Ендо назвав цю речовину «компактин» і почав активно шукати спонсорів. Насамперед він звернувся до найбільшої фармкомпанії Японії. На пропозицію вченого щодо співробітництва у виробництві препарату бізнесмени відповіли відмовою. Вони нагадали досліднику, що в Японії найнижчий рівень холестерину крові у населення, і проблема атеросклерозу для них не актуальна. Встигнувши надрукувати абстракт своєї доповіді у місцевому науковому журналі, Ендо вилетів до США. Його прийняла одна із великих компаній, яка вислухала суть

відкриття, але від співпраці відмовилася. У 1981 р. у США було розроблено аналог компактину мевінолін. У 1987 р. з урахуванням мевіноліну був запатентований перший торговий препарат ловастатин. Так в історії кардіології почалася епоха статинів. Проте опублікований у Японії місцевою мовою абстракт доповіді Акіро Ендо дозволив йому залишитися першовідкривачем статинів. Через 30 років після відкриття статинів, вшановуючи Акіро Ендо, американські вчені M. Brown і J. Goldstein, які отримали Нобелівську премію з рецепторної теорії синтезу холестерину, звернулися до Акіро Ендо як до «відкривача пеніциліну для холестерину» («Discoverer of penicillin for statins»). Інакше висловлюючись, вони порівняли Акіро Ендо з великим А. Флемінгом, який дав людству пеніцилін.

Надалі були створені правастатин та напівсинтетичний препарат симвастатин. У 90-х роках був синтезований аторвастатин, а останніми у 2003 р. – розувастатин та пітавастатин. У 1994 р. фахівцями Американської асоціації серця вперше у клінічній практиці було озвучено результати епохального дослідження 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study). Унікальність цієї роботи полягає в тому, що вперше в клінічній практиці в плацебо-контрольованому дослідженні була показана можливість впливу терапії симвастатином 20-40 мг на добу на прогноз тяжких хворих з дисліпідемією, які вже перенесли інфаркт міокарда. Дослідження 4S показало, що терапія симвастатином у великих дозах знижує смертність від ІХС на 42 %, кількість інфаркту міокарда – на 34 %, мозкових судинних катастроф – на 28 %, а загальну смертність – на 30 %.

За роки існування статинів були проведені чисельні рандомізовані клінічні дослідження, результати яких довели здатність статинів значно знижувати ризик розвитку фатальних серцево-судинних катастроф. На сьогодні статини вважаються ефективними лікарськими засобами терапії атеросклерозу та інших захворювань, які характеризуються підвищенням рівня холестерину. Нині в Україні зареєстровано 4 препарати класу статинів: аторвастатин, розувастатин, симвастатин, пітавастатин. Симвастатин

отриманий в результаті ферментації грибків, а аторвастатин, розувастатин та пітавастатин повністю синтетичні препарати.

1.3. Механізм дії фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості статинів

Статини інгібують 3-гідрокси-3-метилглутарил-кофермент А-редуктазу (ГМГ-КоА-редуктазу) гепатоцитів, в результаті гальмується перетворення ГМГ-КоА в мевалонову кислоту, що є проміжним продуктом у синтезі холестерину. При пригніченні синтезу холестерину і як наслідок – збідніння в печінці холестерину – підвищується активність ЛПНЩ–рецепторів гепатоцитів, які здійснюють захоплення з крові циркулюючих атерогенних ліпопротеїдів – ЛПНЩ, та меншою мірою ЛПДНЩ та ЛПСШ. В результаті в крові помітно зменшується концентрація ЛПНЩ та ХС, а також помірно знижується вміст ЛПДНЩ та ТГ. Розглянемо коротко механізм дії статинів (рисунок 1.1). Статини мають схожість у будові з 3-гідрокси-метил глутарил коензимом А, який є субстратом ГМГ-КоА редуктази, ключового ферменту біосинтезу холестерину, що діє на ранній стадії біосинтезу в гепатоциті і здійснює перетворення ГМГ-коензиму А у мевалонову кислоту. Гіпохолестеринемічна дія статинів пов'язана з їхньою здатністю конкурентно інгібувати активність ГМГ-КоА редуктази. Молекула статину пов'язується з частиною рецептора коензиму А за принципом конкурентного антагонізму. Зниження активності ГМГ-КоА редуктази призводить до зниження внутрішньоклітинного вмісту холестерину та компенсаторного збільшення числа рецепторів до ЛПНЩ на мембрані гепатоцитів. В результаті збільшується захват частинок ЛПНЩ, які є основними переносниками холестерину в крові, та прискорюється катаболізм ХС ЛПНЩ. Інгібування є зворотнім та дозозалежним.

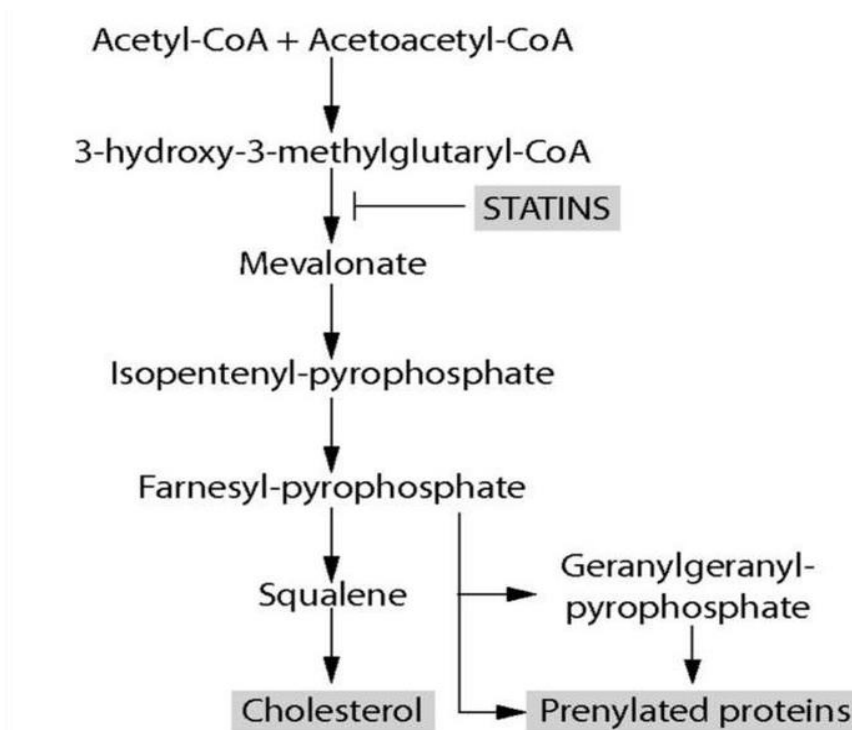


Рис. 1.1. Механізм дії статинів

Фармакокінетика різних представників статинів дуже різноманітна. Всмоктування у шлунково-кишковому тракті варіюється від 30 до 100 %. Усі статини мають досить високу пресистемну елімінацію. Біодоступність низька, яскраво виділяється лише пітавастатин, що має 51 % біодоступність. Зв'язування з білками у всіх представників цього класу препаратів більше 90%, крім правастатину (43-48%). Період напіввиведення досить різноманітний від 30 хвилин (флувастатин) до 19 годин (розувастатин). Мінімальна екскреція статинів нирками відзначається у аторвастатину та флувастатину. Цю обставину необхідно враховувати при призначенні статинів хворим із хронічними захворюваннями нирок.

У застосуванні статинів необхідно виділити такі ключові пункти фармакокінетики:

1. Ферменти, що здійснюють реакції I (CYP 3A4, 2C9, 2C8, 2C19, 2D6) та II фази метаболізму ЛЗ (ізоферменти УДФ-глюкуронілтрансферази 1A1 та 1A3).

2. Глікопротеїн-P (P-gp) – продукт гена MDR1, є АТФ-залежний насос,

локалізований на цитоплазматичних мембранах різних клітин і здійснює викид у позаклітинний простір різні ксенобіотики, у тому числі і ЛЗ [16].

3. Транспортери органічних аніонів, що здійснюють виведення ЛЗ в жовч - поліпептид C, що транспортує органічні аніони (OATP-C), протеїн 2, асоційований з множинною стійкістю до лікарської форми (MRP2).

У метаболізмі статинів беруть участь такі ізоферменти цитохрому P450: CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6.

Фармакокінетичні властивості препаратів групи статинів представлені в таблиці 1.1.

Таблиця 1.1

Фармакокінетичні властивості препаратів групи статинів

	Симвастатин	Ловастатин	Пітавастатин	Аторвастатин	Флувастатин	Розувастатин	Правастатин
Ліпофільність	ліпофільні					гідрофільні	
Абсорбція (%)	85	30	80	30	98	50	35
Біодоступність (%)	менше 5	5	51	14	24	20	18
Зв'язок з білками (%)	більше 95	95	більше 99	більше 98	більше 98	90	50
Період напіввиведення (год)	2-5	3	6-9	14	3	19	1-3
Метаболізм системою	CYP3A4	CYP3A4	CYP2C9	CYP3A4	CYP2C9	CYP2C9	CYP3A4

Розувастатин та аторвастатин – це два з найпопулярніших статинів, що використовуються для лікування гіперхолестеринемії. Їх ефективність доказана в багатьох дослідженнях: аторвастатин – CHALLENGE, PULSAR, STELLAR,

CARDS, ASCOT, ASCOT-BPLA, ASCOT-LLA та ін.; розувастатин – STELLAR, MERCURI CORONA, ASTEROID, METEOR, ORION. Незважаючи на те, що ці два препарати мають подібний механізм дії, вони мають відмінності у своїй ефективності та здатності знижувати рівень холестерину в крові. Розувастатин вважається більш ефективним у зниженні рівня холестерину, оскільки він має більш тривалий період напіввиведення (близько 19 години), що забезпечує більш стабільні рівні ліків у крові. Для порівняння період напіврозпаду аторвастатину становить близько 14 годин. Також, розувастатин має більш сильний ефект на зниження рівня ХС ЛПНЩ та підвищення рівня ХС ЛПВЩ, ніж аторвастатин. Режим дозування статинів наведено в таблиці 1.2.

Таблиця 1.2

Добові дози препаратів групи статинів

Препарат	Середня добова доза, мг	Максимальна добова доза, мг
Ловастатин	20-40	80
Правастатин	10-20	40
Симвастатин	20-40	80
Флувастатин	20-40	80
Аторвастатин	10-20	80
Розувастатин	5-10	40
Пітавастатин	1-2	4

Зниження рівня ХС-ЛПНЩ є дозозалежним: чим більше доза, тим виразніше ефект. Зниження ХС-ЛПНЩ при збільшенні дози статину відбувається за правилом 6 відсотків, тобто подвоєння дози зумовлює зниження рівня холестерину тільки на 6 %.

Порівняльна ефективність деяких статинів залежно від дози наведена в таблиці 1.3.

Таблиця 1.3

**Вплив статинів у різних дозах на зниження рівня ХС-ЛПНЩ
порівняно з початковими показниками (після півроку терапії)**

Препарат	Добова доза, мг			
	10	20	40	80
Правастатин	-20 %	-24 %	-34 %	-
Симвастатин	-28 %	-35 %	-41 %	-46 %
Аторвастатин	-38 %	-43 %	-48 %	-51 %
Розувастатин	-45 %	-52 %	-55 %	-

1.4. Плейотропні ефекти статинів

Крім свого основного ефекту (зниження концентрації холестерину ЛПНЩ) статини мають додатковий терапевтичний вплив, зокрема знижують окислювальний стрес шляхом модуляції окисно-відновних систем. Виявлено також, що статини призводять до антиоксидантного ефекту при серцево-судинній патології, як ішемічна хвороба серця (стенокардія, інфаркт міокарда), транзиторні ішемічні атаки, інсульти та ін.

Показано, що антиатерогенні ефекти статинів пов'язані з їхньою плейотропною активністю, особливо з антиоксидантними реакціями організму. В останнє десятиліття описаний ряд плейотропних ефектів статинів, і їх здатність пригнічувати системний окислювальний стрес, ймовірно, є одним з найбільш важливих механізмів, за допомогою яких вони роблять свій сприятливий вплив на ССС. Дослідження, проведені *in vitro* та *in vivo*, підтверджують роль окислювального стресу у розвитку атеросклерозу та серцево-судинних захворювань. Статини знижують окислювальний стрес, блокуючи утворення активних форм кисню та знижуючи співвідношення нікотинаміддинуклеотид/нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат. Ці препарати також активують синтазу оксиду азоту, призводять до пошкодження біомембран та підвищують рівень

адипонектину.

Можливо, що антиоксидантні властивості статинів сприяють захисному серцево-судинному ефекту, незалежно від гіполіпідемічної дії цих агентів.

На сьогоднішній день опубліковано кілька систематичних оглядів та метааналізів щодо застосування статинів при первинній профілактиці венозної тромбоемболії, цукровому діабеті 2-го типу.

У ряді метааналізів було показано сприятливий вплив терапії статинами на стан судинної стінки. Так, за даними метааналізу на фоні терапії статинами відзначалося значне зниження індексу аугментації в аорті.

У низці клінічних досліджень та метааналізів продемонстровано значну протизапальну дію аторвастатину в дозі 10-20 мг/добу.

Можливості застосування статинів при різних патологіях представлені у таблиці 1.4.

Таблиця 1.4

Можливості застосування статинів при різних захворюваннях

Показання до застосування, що обумовлені гіполіпідемічною дією статинів	Показання до застосування, що обумовлені плеiotропними ефектами статинів
Первинна гіперхолестеринемія	Шлуночкові аритмії
Сімейна гомозиготна гіперхолестеринемія	Неалкогольна жирова хвороба печінки
Гіпертригліцеридемія	Ревматоїдний артрит і васкуліти
Комбінована гіперхолестеринемія та гіпертригліцеридемія	Хронічна обструктивна хвороба легень
Первинна дисліпопротеїнемія	Жовчнокам'яна хвороба, панкреатит
Первинна профілактика серцево-судинних ускладнень	Виразкова хвороба шлунка та 12-палої кишки

Продовження табл. 1.4

ІХС	Остеопороз
Гострий коронарний синдром	Хронічна хвороба нирок
Хронічна серцева недостатність	Гломерулонефрит
Цукровий діабет другого типу	Гіперурикемія
Метаболічний синдром, ожиріння	Системна склеродермія

Підвищений ризик розвитку ускладнень при фармакотерапії статинами у пацієнтів необхідність особливої уваги до підбору препаратів для її проведення з урахуванням можливих несприятливих реакцій. При цьому основним документом для лікаря при виборі препарату, як правило, є інструкція з медичного застосування. У 10–25 % пацієнтів, які тривало приймають статини, виявляються НР того чи іншого ступеня вираженості, асоційовані з міопатією.

Розрізняють такі варіанти міопатії:

- міалгія (м'язовий біль) без підвищення рівня КФК у сироватці крові; міопатія (м'язова слабкість);
- міозит (м'язове запалення) без підвищення рівня КФК у сироватці крові;
- міонекроз (м'язове ушкодження, асоційоване із значним підвищенням рівня КФК у сироватці крові);
- рабдоміоліз з міоглобінурії, безпосереднім результатом чого може стати гостра ниркова недостатність;
- автоімунна прогресуюча міопатія, при якій навіть після відміни препарату продовжується наростання симптоматики.

У клінічній практиці міопатія часто супроводжується скаргами пацієнтів на чутливість м'язів при пальпації та їх слабкість, на болі в різних групах м'язів. Як правило, ці симптоми супроводжуються нормальним або дещо підвищеним рівнем КФК у сироватці крові.

Міопатія, що протікає з рабдоміолізом підвищенням активності КФК в

20 і більше разів порівняно з нормальними значеннями, зустрічається рідко: щорічно стає відомо про один подібний випадок на 10000-100000 осіб, які приймають статини у середніх дозах (еквівалентних 40 мг на добу симвастатину). Припускають, що патогенез міопатії може бути пов'язаний з дефіцитом убіхінону (CoQ10) м'язової тканини, а за деякими даними – зі зниженням рівня активного метаболіту вітаміну D. Однак в інших дослідженнях у пацієнтів при призначенні статинів не спостерігали зниження рівня CoQ10, а його застосування не покращувало переносимість препаратів цієї групи та не впливало на вираженість міалгії.

1.5. Проблема терапевтичної еквівалентності генеричних препаратів статинів

Вкрай невисоку частоту призначення статинів у нашій країні навіть хворим, які мають прямі показання до їх використання, пояснюють різними причинами, серед яких найчастіше називають високу вартість оригінальних препаратів, що становлять основу доказової бази статинів. Поява відтворених препаратів, або так званих генериків, значною мірою вирішила проблему доступності статинів, проте поставила на порядок денний питання їх клінічної еквівалентності оригінальним препаратам.

Чим більше досвід використання конкретного генерика, тим більше ймовірність недостатньої ефективності та появи побічних ефектів. Згідно результатів проведених контрольованих клінічних досліджень із зіставлення ефективності генеричних препаратів статинів з інноваційними препаратами показав наявність неповної фармакотерапевтичної ефективності деяких генеричних препаратів оригінальному.

У популяційному когортному дослідженні в Італії за 2008–2011 роки. проводили порівняння віддалених результатів ефективності застосування генериків та бренду симвастатину у 13799 пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями [26]. Вивчали два результати: частоту припинення

лікування та частоту госпіталізацій щодо серцево-судинних подій. Результати спостереження пацієнтів не встановили відмінностей між генериком та брендомні по одному з результатів (ОР 0,98, ДІ 0,94–1,02 та ОР 0,98, ДІ 0,79–1,22 відповідно).

В іншому популяційному когортному дослідженні в Канаді за 2008–2012 роки. вивчався вплив оригінального аторвастатину та генериків на віддалені серцево-судинні наслідки у 15 726 пацієнтів, які перенесли ГКС [27]. Основним результатом враховували смерть і рецидив захворювання протягом 1 року. Аналіз даних не виявив відмінностей у частоті комбінованого результату між пацієнтами, які отримували генерики та оригінальний аторвастатин (ОР 1,00, ДІ 0,93–1,08).

Разом з тим, в одному спостережному когортному дослідженні в Іспанії (n=13 244) отримано протилежні результати щодо ефективності оригінальних статинів та генериків (аторвастатину, симвастатину) [28]. Пацієнтів включали у дослідження за 2010–2012 роки. і спостерігаючи протягом 5 років. Вивчали декілька результатів: частоту розвитку серцево-судинної події/смерті, частоту припинення/відмови від лікування або перехід на інший препарат. Результати цього дослідження виявили найгірші виходи в групі генериків статинів. Так, прихильність до прийому генериків по частці днів терапії була достовірно меншою порівняно з прийомом оригінальних препаратів (61,5% проти 65,1%; $p < 0,001$). Клінічний гіполіпідемічний ефект на фоні прийому генериків виявлявся меншим зниженням ліпопротеїдів низької щільності (- 13,6 мг/дл проти - 17,0 мг/дл відповідно; $p < 0,001$) та меншою частотою досягнення цільових рівнів (39,2 % проти 42,0 % , ОР 0,87; Аналіз частоти серцево-судинних подій через 5 років спостереження показав збільшення ризику на 31 % (ОР 1,31, ДІ 1,15–1,50; $p < 0,001$).

Найбільші спостережні дослідження щодо порівняльної оцінки оригінальних препаратів і генериків статинів підтвердили сумісність результатів щодо віддаленої ефективності [19, 29], що є позитивним моментом.

Висновки до розділу 1

Препарати з групи статинів, що з'явилися в клініці на початку 90-х років ХХ ст., в даний час складають основу терапії, спрямованої на зниження ризику серцево-судинних ускладнень, пов'язаних з атеросклерозом. Ефективність цих препаратів щодо зниження показників смертності від серцево-судинних захворювань та ймовірності серйозних ускладнень – насамперед інфаркту міокарда, мозкового інсульту – нині є абсолютно доведеною. Принципи призначення статинів знаходять відображення у сучасних клінічних рекомендаціях, що чітко регламентують групи хворих, які потребують призначення статинів, та конкретні способи призначення цих препаратів.

Ряд генериків виявили повну відповідність оригінальному препарату за впливом на ліпідний спектр.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для виконання поставлених задач на першому етапі був проведений аналіз наявних на фармацевтичному ринку України ГЛП групи статинів. Інформацію щодо зареєстрованих препаратів брали з сайту Державного реєстру лікарських засобів. Аналіз проводили за кожним із зареєстрованим міжнародним непатентованим найменуванням. Враховували загальну кількість торгових найменувань, наявність на ринку оригінального лікарського засобу, доступність імпортованих та вітчизняних генериків.

На другому етапі проводилася оцінка поінформованості та уподобань кінцевих споживачів, які звернулися до аптеки з рецептом на статини. Для визначення поінформованості та уподобань хворих проводилося анкетування відвідувачів аптек, які зверталися з рецептом на той чи інший статин. Авторами були розроблені анкети, що включають блок соціологічних питань, а також питання, що стосуються взаємодії лікаря та хворого при призначенні ГЛП, факторів, що впливають на придбання та регулярний прийом виписаного ГЛП, джерел інформації про ГЛП, знання торгових найменувань препаратів цієї групи.

АНКЕТА ДЛЯ ВІДВІДУВАЧІВ АПТЕКИ

Вік _____ Стать _____

1. З метою лікування якого захворювання Ви приймаєте статин?
2. Чи є у вас супутні захворювання?
3. Який(і) препарат(и) приймаєте/приймали? (напишіть назви ЛЗ)?
4. Як часто Ви купуєте статини?
5. Чи знаєте Ви характерні побічні ефекти, що викликають статини і їх прояв? (варіанти відповіді «ні», якщо «так» конкретизувати)
6. Хто призначив ліки? (варіанти відповіді «лікар», «фармацевт» або

«сам собі призначив»)

7. Чи отримуєте Ви консультацію від лікаря про правила прийому статинів?

8. Якому основному джерелу інформації про ЛЗ Ви надаєте перевагу? (варіанти відповіді «лікарі», «фармацевти» або «інтернет»)?

9. Що для Вас є вирішальним у виборі конкретного препарату (варіанти відповіді «ефективність», «безпека» або «вартість препарату»)?

10. Назвіть знайомі Вам назви препаратів статинів.

Відповіді респондентів, з обох анкетувань, зводились у таблиці та піддавались обробці. За результатами отриманих даних розроблялися рекомендації з проведення фармацевтичної опіки при відпуску НПЗЗ.

На етапі дослідження вивчалася комплайєнтність (прихильність) кінцевих споживачів гіполіпідемічної терапії. Для оцінки рівня прихильності до гіполіпідемічної терапії відвідувачів аптеки був використаний опитувальник Моріски-Гріна (шкала комплайєнтності Моріски-Гріна), запропонованого Morisky D.E. та Green L.W. 1985 року. Опитувальник містить 4 питання щодо прийому препаратів, кожен з яких оцінюється в 0 балів при відповіді «Так» і в 1 бал при відповіді «Ні»:

1. Чи забували Ви коли-небудь прийняти препарати? (забував – 0, не забував – 1);

2. Чи ставитеся Ви іноді неуважно до годин прийому ліків? (так – 0, ні – 1);

3. Чи пропускаєте Ви прийом препаратів, якщо відчуваєтеся добре? (пропускаю – 0, не пропускаю – 1);

4. Якщо Ви відчуваєтеся погано після прийому ліків, чи пропускаєте Ви наступний прийом? (пропускаю – 0, не пропускаю – 1).

Згідно з опитувальником, комплайєнтними вважаються хворі, які набрали 4 бали. Хворі, які набрали 2 бали і менше, вважаються неприхильними. Хворі, які набрали 3 бали, є недостатньо відданими і перебувають у групі ризику розвитку неприхильності.

При виконанні дослідницької роботи використовувались наступні методи дослідження:

- теоретичний (аналіз літературних джерел)
- соціологічний (анкетування)
- логічний (аналіз результатів)

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ ПРОВЕДЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОПІКИ ПРИ ВІДПУСКУ НПЗЗ

3.1. Дослідження доступності статинів на українському ринку

На вітчизняному фармацевтичному ринку представлені статини 4 міжнародних непатентованих найменувань: симвастатин, аторвастатин, пітавастатин, розувастатин.

Препарати симвастатину.

Першими статинами, які з'явилися на фармацевтичному ринку України, були препарати сімвастатину. В даний час оригінальний препарат симвастатину не представлений на ринку. В наявності є генеричні препарати: Симвастатин-ТЕВА (АТ Фармацевтичний завод Тева, Угорщина), Симвастерол (Фармацевтичний завод «Польфарма» С.А., Польща), Симвастатин (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна), Вазостат (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна), Вазиліп (КРКА, д.д., Ново место, Словенія), Аллеста (АЛКАЛОЇД АД Скоп'є, Республіка Північна Македонія).

Препарати аторвастатину.

Найбільш затребуваним препаратом із групи статинів нині є аторвастатин. В Україні препарати аторвастатину представлені оригінальним препаратом Ліпримар (Пфайзер, США) та великою кількістю дженериків вітчизняного та зарубіжного виробництва: Аторвастатин Ананта (Ананта Медікеар Лтд., Велика Британія), Сторвас (Сан Фармасьютикал Індастріз Лімітед, Індія), Лімістін (Ананта Медікеар Лтд., Велика Британія), Толевас (Нобел Ілач Санаї Ве Тіджарет А.Ш., Туреччина), Аторвастерол (Фармацевтичний завод «Польфарма» С.А., Польща), Торзак (Алкалоїд АД Скоп'є, Республіка Північна Македонія), Ліподемін (Профарма Інтернешнл Трейдинг Лімітед, Мальта), Атокор (Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд, Індія),

Аторвастатин КРКА (КРКА, д.д., Ново место, Словенія), Аторвастаин-Дарниця (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна), Аторвакор (АТ «Фармак», Україна), Аторвастатин-ТЕВА (ТОВ «Тева Україна», Україна), Модліп (Торрент Фармасьютикалс Лтд, Індія), Астин (МІКРО ЛАБС ЛІМІТЕД, Індія), Аторвастатин Маклеодс (Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія), Аторіс (КРКА, д.д., Ново место, Словенія), Лівостор (АТ «Київський вітамінний завод», Україна), Етсет (ТОВ «Гледфарм ЛТД», Україна), Есколан-Сановель (Сановель Іляч Санаі ве Тиджарет А.Ш., Туреччина), Амлостат (ТОВ «Гледфарм ЛТД», Україна).

Препарати пітавастатину.

Препарати пітавастатину представлені тільки оригінальним препаратом Лівазо (Рекордаті Аіленд Лтд, Ірландія).

Препарати розувастатину.

Одним із найпопулярніших статинів у всьому світі є розувастатин. В Україні розувастатини представлені оригінальним препаратом Крестор (Астра Зенека, Великобританія), а також генеричними Розарт (ТОВ «Тева Україна», Україна), Мертеніл (ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина), Розукард (ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна), Роксера (КРКА, д.д., Ново место, Словенія), Розуліп (ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина), Сувардіо (Сандоз Фармасьютикалз д.д., Словенія), Клівас (ТОВ ТОВ «Асіно Україна», Україна), Ромазик (Фармацевтичний Завод «Польфарма» С. А., Польща), Розувасін (Органосин Лайфсаєнсиз, ОАЕ), Розватор (Сан Фармасьютикал Індастріз Лімітед, Індія), Роместін (Ананта Медікеар Лтд., Велика Британія), Розуваститин КРКА (КРКА, д.д., Ново место, Словенія), Рофастат (Ауробіндо Фарма Лтд, Індія), Редистатин (Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд, Індія), Ровамед (Медокемі ЛТД, Кіпр), Розувастатин ІС (Товариство з додатковою відповідальністю «Інтерхім», Україна), Евойд (АТ «Фармак», Україна), Розустат (Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія), Розувастатин Ксантіс (Ксантіс Фарма Лімітед, Кіпр), Озалекс (ТОВ «Гледфарм ЛТД», Україна), Превентор (ПрАТ «ФФ «Дарниця», Україна), Росумак (Алкалоїд

АД Скоп'є, Республіка Північна Македонія), Розувастатин (Біофарм Лтд, Польща), Розастин (Мікро Лабс, Індія), Ліпретто (ТОВ НВФ «Мікрохім», Україна), Розустар (ТОВ «Уорлд Медичин», Україна), Розувастатин-Дарниця (ПрАТ «ФФ «Дарниця», Україна), Розістер (АТ «Київський вітамінний завод», Україна), Розувастатин (Антибіотики СА, Румунія), Розувастатин-Тева (ТОВ «Тева Україна», Україна),

Крім того, на ринку представлений комбіновані препарати статинів:

- статин + езетеміб: Аторвастерол комбі (Фармацевтичний завод «Польфарма» С.А., Польща), Статезі (Мілі Хелскере Лімітед, Велика Британія), Розуліп Плюс (Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина), Роксера Плюс (КРКА, д.д., Ново место, Словенія), Розетин (Зентіва, к.с., Чеська Республіка), Клівас Плюс (ТОВ «Асіно Україна», Україна);

- статин + амлодипін: Кадует (Апджон ЮС, США), Роксера комбі (КРКА, д.д., Ново место, Словенія), Роксампекс (КРКА, д.д., Ново место, Словенія);

- статин + аецтилсаліцилова кислота: Триномія (Феррер Інтернаціональ, С.А., Іспанія) АСК Аспіроза (ПрАТ «ФФ «Дарниця», Україна), Роззор (ТОВ НВФ «Мікрохім», Україна), Клівас Дуо (ТОВ «Асіно Україна», Україна);

- статин + амлодипін + периндоприл: Триверам (ЛЄ Серв'є, Франція);

- статин + валсартан: Валарокс (КРКА, д.д., Ново место, Словенія);

- статин + індапамід + периндоприл: Роксипер (КРКА, д.д., Ново место, Словенія),

3.2. Дослідження поінформованості та уподобань кінцевих споживачів, які звернулися в аптеку з рецептом на статини

В цілому в дослідженні прийняло участь 30 відвідувачів аптеки, які купували ГЛП групи статинів.

Блок соціологічних питань, представлений у розроблених нами анкетах, дозволив розподілити респондентів (30 осіб) за статтю та віком,

місцем проживання, родом діяльності, освітою. За статевою ознакою: 19 (63,3%) осіб склали чоловіки та 11 (36,7%) – жінки. За віком респонденти розподілялися згідно з класифікацією ВООЗ таким чином: особи віком 25-44 роки – 1 особа (3,3 %); 45-59 років – 13 осіб (43,3 %); 60-74 роки – 16 осіб (53,4%). За місцем проживання: 22 респонденти (73,3 %) проживали у місті Харкові; 8 респондентів (26,7 %) – мешканці Харківської області. За діяльністю: 5 особи (17 %) – службовці, робітники; 4 (13 %) – керівники різного рівня; 20 (67 %) – пенсіонери (непрацюючі); 1 (3 %) – безробітний.

Демографічні показники респондентів представлено в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Демографічні дані учасників дослідження

Вік	Жінки	Чоловіки	Всього	% від загальної кількості
Від 25 – 44 років	-	1	1	3,3
Від 45 – 59 років	5	8	13	43,3
Від 60 – 74 років	6	10	16	53,4
Всього	11	19	12	100

Оскільки ГЛП належать до групи рецептурних препаратів, абсолютна більшість (всі 30 респондентів) вказали, що інформацію про призначений препарат вони отримують від сімейного лікаря або іншого фахівця. Таким чином, саме такі проміжні споживачі, як сімейні лікарі, є основним сегментом, що впливає на попит та структуру споживання ГЛП. При первинному зверненні до аптеки хворий має на руках виписаний сімейним лікарем рецепт на ГЛП. Однак часто має місце безрецептурна відпустка ГЛП хворим, які вже здійснюють гіполіпідемічну терапію деякий час і які звернулися за препаратом повторно. Загальноукраїнська тенденція до самолікування або лікування за рекомендацією осіб без спеціалізованих знань щодо досліджуваної групи простежується в меншому ступені, якщо не

брати до уваги запитів покупців з приводу різних біологічно активних добавок з гіполіпідемічною дією, ефективність яких дуже сумнівна.

Призначені лікарем гіполіпідемічні препарати купують завжди і часто 28 опитаних хворих (93 %), що говорить про початково високу мотивацію кінцевих споживачів до прийому призначених ГЛП. При виборі гіполіпідемічного препарату (якщо лікар надає таку можливість) для 24 (80 %) кінцевих споживачів вирішальне значення має його вартість (до них увійшли не тільки непрацюючі пенсіонери, для яких ціна на препарат відіграє провідну роль, але й працюючі особи і лише 6 (20 %) респондентів – висока ефективність. Безпека та відсутність побічних дій у ГЛП мають значення для 17 (57 %) опитаних.

На питання про те, яким препаратам віддають перевагу респонденти, більшість – 25 (83 %) опитаних відповіли, що фірма-виробник препарату не має для них значення, оскільки ліки, призначені лікарем, мають бути ефективними незалежно від країни виробництва. Далі респондентам запропонували вказати знайомі їм найменування ГЛП групи статинів. Найбільш впізнаваними виявилися Аторвастатин (37 %), Симвастатин (30 %), Аторвакор (17 %), Вазоклін (8 %) та Крестор (8 %)). Деякі із запропонованих препаратів (наприклад, ряд генериків розувастатину) незнайомі жодному респонденту.

Останній пункт анкети дозволив встановити, яка інформація про препарат, що призначається лікарем, доноситься до пацієнта і в якій формі. Анкетування показало, що лише 53,3 % кінцевих споживачів дізнаються про кратність і режим прийому ГЛП із сигнатури в рецепті. З них лише 17 % отримують у письмовому вигляді інформацію про час прийому та тривалість курсу лікування. Таким чином, близько 80 % хворих не обізнані про те, що гіполіпідемічна терапія має бути тривалою (від кількох років до довічного прийому ГЛП). 29,7 % респондентів, що залишилися, або отримують необхідну інформацію (про режим дозування, побічні ефекти і небажані лікарські поєднання ГЛП) від лікаря в усній формі (76 %), або просто

отримують на руки рецепт без будь-яких коментарів із боку фахівця (26 %). Останнім доводиться або звертатися по допомогу до аптеки, або самостійно знаходити необхідну інформацію в електронних та друкованих довідниках. Таким чином, майже половина кінцевих споживачів не мають достатньої інформації про ГЛП, що знижує відданість до гіполіпідемічної терапії та несприятливо позначається на лікуванні основного захворювання, що погіршує прогноз.

3.3. Дослідження комплайєнтності споживачів статинів

На третьому етапі дослідження вивчалася комплаєнтність кінцевих споживачів (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Комплаєнтність хворих, приймають гіполіпідемічний препарат

Питання опитувальника	Вікова група від 25 – 44 років				Вікова група від 45 – 59 років				Вікова група від 60 – 74 років			
	чоловіки n=1		жінки n=0		чоловіки n=8		жінки n=5		чоловіки n=10		жінки n=6	
	так	ні	так	ні	так	ні	так	ні	так	ні	так	ні
Чи забували Ви коли-небудь прийняти препарати?	1	–	–	–	7	1	5	–	10	–	6	–
Чи ставитеся Ви іноді не уважно до годин прийому ліків?	1	–	–	–	6	2	2	3	6	4	1	5

Продовження табл. 3.2

Чи пропускаєте Ви прийом препаратів, якщо відчуваєтеся добре?	1	–	–	–	4	4	1	4	5	5	2	3
Якщо Ви відчуваєтеся погано після прийому ліків, чи пропускаєте Ви наступний прийом?	–	1	–	–	2	6	1	4	2	8	1	5
Середній бал	1	–			2,5±0,24		2,3±0,23		2,3±0,21		2,2±0,21	

Результати тесту Моріски-Гріна у всіх вікових групах демонструють низький рівень прихильності хворих, яким призначено гіполіпідемічну терапію. З таблиці 3.2 видно, що провідним показником низької прихильності всіх вікових груп є пропуск прийому препарату внаслідок забудькуватості хворого. Серед опитаних лише 1 особа набрала 4 бали, тобто була повністю віддана лікуванню. Найбільш високий середній бал спостерігається у віковій групі 45-59 років (2,5 – у осіб чоловічої статі, 2,3 – жіночої). У вікових групах 60–74 роки середній бал дещо нижчий (2,3 – у чоловіків та 2,2 – у жінок). Це корелює з результатами досліджень, у яких відзначається нижчий рівень комплайентності у хворих пенсійного віку. У всіх вікових групах чоловіки продемонстрували дещо нижчий рівень прихильності до лікування.

Висновки до розділу 3

Проведено моніторинг асортименту наявних на фармацевтичному ринку ГЛП групи статинів. Всього зареєстровано 4 міжнародних непатентованих найменувань статинів. Найчисельнішою групою виявились препарати розувастатину. На другому місці опинились препарати аторвастатину.

Був проведений аналіз анкет споживачів статинів. Описані соціально-демографічні показники досліджуваних. За результатами обробки анкет виявлений рівень поінформованості та уподобання споживачів статинів. 80 % хворих не обізнані про те, що гіполіпідемічна терапія має бути, безпека та відсутність побічних дій у ГЛП мають значення для половини опитаних. Для непрацюючих пенсіонерів вирішальним фактором залишається ціна препарату.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Сучасні досягнення в лікуванні серцево-судинних захворювань, що базуються на фундаментальних досягненнях науки та практики, створили високу доказову базу для вибору стратегій фармакотерапії ГЛП. Широкий спектр показань до застосування, наявність ефектів, що не пов'язані із зниженням холестерину, визначає високий попит населення в ГЛП. Згідно з вітчизняними та закордонними рекомендаціями, статини є препаратами першого вибору в лікуванні дисліпідемій.

Успіх клінічного застосування ГЛП визначається багатьма факторами: індивідуальним підбором лікарського препарату, виходячи з його особливих класпецифічних властивостей, його доступності, поінформованості проміжних та кінцевих споживачів про властивості та особливості застосування призначеного лікарем препарату, прихильності хворого на лікування та багатьма іншими.

Для сучасної вітчизняної медичної практики характерний низький рівень прихильності до терапії ГЛП:

- за результатами досліджень різних авторів близько 70 % хворих кидають прийом ГЛП вже через півроку від початку прийому, що призводить до подальшого прогресування атеросклерозу та розвитку ускладнень [27];
- дуже часто лікування проводиться нетривалими курсами, що є принципово невірним підходом, так як гіполіпідемічна терапія ефективна тільки при постійному, багаторічному прийомі ГЛП;
- серйозним питанням є призначення українськими лікарями низьких, часто малоефективних доз гіполіпідемічних препаратів, що пов'язано з нижчою їх вартістю, а також з необґрунтованими побоюваннями отримати побічні ефекти, нерозумінням необхідності лікування вищими дозами.

На споживання ГЛП можуть чинити вплив багато чинників, серед яких: соціальні, технологічні, економічні та інші фактори.

Демографічні показники за останні роки свідчать про значний зсув структури населення до старших вікових груп. З одного боку, зростання кількості літнього населення призводить до збільшення кількості осіб, яким показана гіполіпідемічна терапія, що сприяє зростанню потреби у ГЛП. З другого боку, пенсіонери, як правило, відносяться до категорії населення з низьким статком та через низьку платоспроможність демонструють нижчий рівень прихильності до лікування ГЛП, ніж працююче населення.

Зростання серцево-судинної захворюваності призводить до того, що лікування ГЛП також вимагає широкий пласт працездатного населення, яке має більший, ніж пенсіонери статок і усвідомлює необхідність ліпідзнижувальної терапії з метою профілактики.

Науково-технічний прогрес знаходить відображення у нових технологіях профілактики та лікування серцево-судинних захворювань, у нових стандартах лікування, застосування інноваційних, високоефективних лікарських препаратів, що відбивається на фармацевтичній промисловості. Окрім цього, науково-технічний прогрес сприяє впровадженню в роботу аптечних установ нових інструментів (програм), що допускають поліпшити систему забезпечення населення та лікувально-профілактичних установ лікарськими засобами, зводячи до мінімуму ризик як затоварювання, так і дефектури. Одночасно технологічний прогрес чинить негативний вплив на екологічний стану навколишнього середовища, що знаходить негативний відбиток на стані здоров'я населення, у тому числі підвищуючи ризик серцево-судинних захворювань. Це призводить до збільшення потреби у відповідних лікарських препаратах.

Нестабільні курси валют, несприятлива економічна ситуація на світовому ринку і, особливо в країні, за умов військового стану, та рівень інфляції призводять до зростання вартості ГЛП. Низька платоспроможність, зростаюче безробіття і незадовільність фінансового положення населення України призводить до того, що розходи йдуть, перш за все, на потреби першої необхідності (харчування, комунальні послуги). Очевидно, що при

підвищенні купівельної спроможності хворі отримують можливість набувати більш дорогих і, часто, ефективніших сучасних ГЛП за свої гроші. За умов нестачі грошей уподобання зміщується у бік дешевих копій оригінальних препаратів, що, безсумнівно, впливає ефективність гіполіпідемічної терапії.

До факторів, що підвищують споживання ГЛП, слід віднести розширення спектра показань до застосування препаратів цієї групи, а також наявність широкого асортименту препаратів вітчизняного та імпортного виробництва. До стримуючих факторів можна віднести необхідність рецептурної відпустки препаратів, недостатній рівень інформованості лікарів щодо особливостей цієї групи, низький рівень поінформованості фармацевтичних фахівців та кінцевих споживачів.

Таким чином, до факторів, що сприяють збільшенню споживання препаратів досліджуваної групи, відносяться: доказова база, що безперервно розширюється, яка підтверджує їх ефективність, наявність унікальних фармакотерапевтичних властивостей у сучасних ГЛП, їх широкого асортименту, великий вибір дженериків з оптимальним співвідношенням ціни та якості.

До факторів, що перешкоджають оптимальному споживанню, можна віднести недостатню поінформованість проміжних та кінцевих споживачів щодо асортименту та фармакотерапевтичних властивостей препаратів досліджуваної групи, необхідність відпустки за рецептом лікаря, високу вартість оригінальних препаратів. Недостатня поінформованість кінцевих споживачів, що має місце у опитаних нами відвідувачів аптеки, призводить до того, що, незважаючи на високий рівень довіри лікареві, хворі демонструють низький рівень прихильності до лікування та недостатній рівень знань про гіполіпідемічні препарати, особливості їх прийому, очікувану безпеку та ефективність. Вище перелічене веде до зниження ефективності гіполіпідемічної терапії.

Встановлено, що завдяки високій вартості лікування статинами знижується комплайєнтність пацієнтів, особливо у пацієнтів із низьким

рівнем доходу. У таких пацієнтів, які не мають можливості купувати інноваційний гіполіпідемічний препарат, першочерговим питанням є підбір генеричного препарату, який має доведену біоеквівалентність та оптимальне співвідношення ціни та якості.

Розробка заходів щодо оптимізації споживання ГЛП передбачає, насамперед, забезпечення пацієнтів ефективними та безпечними препаратами з високою переносимістю. Основними шляхами підвищення рівня обізнаності та комплайєнтності кінцевих споживачів ГЛП є:

- розробка та посилення освітніх програм з метою підвищення рівня знань та поінформованості лікарів та фармацевтичних працівників щодо сучасних стратегій гіполіпідемічної терапії, нових препаратів, їх номенклатури, особливостей фармакотерапевтичної дії, побічних ефектів та лікарських взаємодій;

- встановлення партнерських відносин між лікарем і пацієнтом, які підвищують рівень довіри лікаря, і, як наслідок, рівень комплайєнтності хворого;

- розробка матеріалів, що підвищують рівень поінформованості кінцевих споживачів про ГЛП та гіполіпідемічну терапію в цілому, та забезпечення їх наявності в аптеках.

Таким чином, вдосконалення якості лікарського забезпечення, що задовольняє потреби всіх учасників ринку, та раціональне використання ліків, у тому числі і на регіональному рівні, є пріоритетним напрямом вітчизняної охорони здоров'я.

Висновки до розділу 4

До основних причин, з яких вітчизняні пацієнти припиняють призначену терапію, можна віднести: відсутність швидкого та вагомого покращання загального стану на фоні лікування; вагання щодо розвитку побічних ефектів; висока ціна інноваційних гіполіпідемічних препаратів та

деяких генериків; відсутність належної інформаційної підтримки з боку лікарів та фармацевтів та незнання пацієнтами користі та доцільності гіполіпідемічної терапії.

На підставі даних, отриманих при анкетуванні відвідувачів аптеки, ми розробили рекомендації зі здійснення фармацевтичної опіки для споживачів статинів.

РЕКОМЕНДАЦІЇ З ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОПІКИ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ СТАТИНІВ

1. Зменшити рівень холестерину в крові допоможуть заходи немедикаментозного впливу:

- Харчуйте правильно. Не зловживайте жирною їжею, повністю відмовтеся від фастфуду, кондитерських виробів із вмістом насичених жирів та пальмової та кокосової олії. Знижуйте рівень вживання тваринних жирів.
- Киньте курити. Кожна викурена цигарка в середньому зменшує тривалість життя на 11 хвилин.
- Відмовтеся від алкоголю. Спиртні напої – найлютіший ворог здоров'я судин. Допустима кількість алкоголю - один келих червоного сухого вина на тиждень.
- Займайтеся спортом. Або просто більше гуляйте на свіжому повітрі. Піднімайтеся сходами, а не на ліфті. 10000 кроків щодня – запорука здорового майбутнього.
- Знижуйте зайву вагу. Струнка фігура - це не тільки краса, грація і молодість, але і здоров'я всього організму, перш за все, опорно-рухової та серцево-судинної систем.
- Не нехтуйте диспансеризацією та профілактичними оглядами. Декілька простих обстежень і пара годин вашого часу дозволять побачити повну картину вашого здоров'я.
- Регулярно контролюйте рівень холестерину. При його навіть незначному підвищенні зверніться за консультацією до кардіолога. Своєчасна консультація лікаря дозволить уникнути негативних наслідків для вашого здоров'я.

2. Ніколи не займайтеся самолікуванням. Призначити препарати, які знижують холестерин, з урахуванням конкретної клінічної ситуації у кожного пацієнта, підібрати конкретний препарат та визначити дозу може лише лікар!

3. Має сенс лише тривалий, багаторічний прийом статинів, оскільки він дозволяє повною мірою реалізувати все позитивні лікувальні ефекти препаратів. Саме з цієї причини, безглуздо, припиняти прийом статинів при нормалізації рівня холестерину, оскільки у разі, ефект буде втрачено з припиненням прийому.

4. Перед початком лікування необхідно пройти обстеження з визначення базового ліпідного профілю, дослідити стан печінки та нирок. Через 1-3 місяці від старту лікування знов проводиться аналіз крові, в подальшому рекомендовано контроль один раз на рік.

5. Намагайтеся приймати статин в один і той же час кожної доби. Зазвичай статини призначають у вечірній час, оскільки піки холестерину біосинтезу припадають на нічний час.

6. Не вживайте алкоголь при прийомі статинів, це значно збільшує токсичну дію препаратів на печінку.

7. Ось основні побічні ефекти статинів:

- Болі та слабкість у м'язах. Така скарга зустрічається в основному у пацієнтів похилого віку і у людей з гіпотиреозом. Лікар контролює стан м'язів, призначаючи аналіз крові на креатинфосфокіназу і при необхідності коригує лікування. Якщо у Вас з'явилися болі у м'язах або суглобах, негайно зверніться до лікаря!
- Пошкодження печінки та нирок. Це ускладнення виникає дуже рідко. Щоб його не допустити, лікар контролює показники ферментів АЛТ та АСТ. Якщо вони перевищують норму в 3 рази та більше, дозу статинів обов'язково коригують. Якщо у Вас з'явилися болі у правому підребер'ї, потемніння сечі, зміна кольору сечі, негайно зверніться до лікаря!

8. Особи похилого віку (старше 70 років) знаходяться у зоні ризику розвитку побічних ефектів статинів, тому починають терапію з мінімальних доз з поступовим титруванням при контролі функції печінки не рідше одного разу на місяць.

ВИСНОВКИ

1. Високий рівень серцево-судинної захворюваності в Україні робить актуальною розробку шляхів оптимізації фармакотерапії хворих із цією патологією. Статини, є важливою частиною базисної терапії серцево-судинних захворювань.

2. На вітчизняному фармацевтичному ринку представлені статини 4 міжнародних непатентованих найменувань: симвастатин, аторвастатин, пітавастатин, розувастатин. Незважаючи на нечисленність міжнародних непатентованих найменувань, слід відмітити широкий асортимент торгових найменувань, які включають як оригінальний препарат, так і генерики. Найчисельнішою групою виявились препарати розувастатину. На другому місті опинились препарати аторвастатину.

3. За результатами дослідження відвідувачі аптеки мали високу мотивацію щодо купівлі гіполіпідемічних препаратів, призначених лікарем. При виборі гіполіпідемічного препарату вирішальне значення для пенсіонерів мала його вартість, безпека та відсутність побічних дій у ГЛП мають значення для 57 % опитаних.

4. Майже половина опитаних споживачів не мали достатньої інформації про гіполіпідемічний препарат. Близько 80 % хворих не обізнані про те, що гіполіпідемічна терапія має бути тривалою. 26 % просто отримували на руки рецепт без будь-яких коментарів із боку фахівця. Їм доводилось або звертатися по допомогу до аптеки, або самостійно знаходити необхідну інформацію в електронних та друкованих довідниках.

5. До основних причин, з яких хворі перепиняли лікування статинами, належали: відсутність швидкого та вагомого покращання загального стану на фоні лікування; вагання щодо розвитку побічних ефектів; висока ціна інноваційних гіполіпідемічних препаратів та деяких генериків; відсутність належної інформаційної підтримки з боку лікарів та фармацевтів та незнання пацієнтами користі та доцільності гіполіпідемічної терапії.

6. За результатами анкетування були розроблені рекомендації з фармацевтичної опіки при застосуванні статинів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Денесюк В. І., Денесюк О. В. Внутрішня медицина : підручник. 3-тє вид., перероб. і доп. Київ : Моріон, 2019. 54. с.
2. Дорошенко О. В. Статини та лікарські взаємодії. *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології*. 2013. № 5. С. 200–212.
3. Казак Л. І. Клініко-фармакологічні властивості статинів. *Раціональна фармакотерапія*. 2015. № 1 (34). С. 33–38.
4. Клекот О. О. Проблемні питання фармакотерапії статинами. *Кардиология: от науки к практике*. 2018. № 1 (30). С. 6–7.
5. Компендіум. Лікарські препарати України. URL: <https://compendium.com.ua/uk/atc/c10aa/>. (дата звернення 30.10.2023).
6. Клінічна фармакологія: навч. посіб. до практ. занять для студентів мед. ф-тів вищ. мед. навч. закладів / О. В. Крайдашенко та ін. Запоріжжя : ЗДМУ, 2014. С. 54–55.
7. Панчишин Ю. М., Якубенко Ю. П. Статини: плюси та мінуси. *Раціональна фармакотерапія*. 2011. № 1 (18). С. 47–56.
8. Площенко Ю. О. Ішемічна хвороба серця очима лікаря-анестезіолога: оцінка ризиків – шлях до зменшення ускладнень. *Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря*. 2014. № 5 (41). URL: <https://urgent.com.ua/ru-issue-article-519#Ishemichna-hvoroba-sercya-ochima-likarya-anesteziologa-ocinka-rizikiv-shlyah-do-zmenshennya-uskladnen>. (date of accesses: 30.10.2023).
9. Хіміон Л. В. Переваги та перспективи широкого використання статинів у загально лікарській практиці. *Дистанційне навчання*. 2011. № 2 (48). С. 41–42.
10. Клінічна фармакологія : підручник для студентів і лікарів / М. І. Яблучанський та ін. Харків : ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2011. С. 265.
11. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. / P.

Amarenco et al. *N Engl J Med*. 2020. Vol. 382 (1). P. 9. DOI: 10.1056/NEJMoa1910355. (дата звернення: 30.10.2023).

12. A randomized placebo controlled trial of early treatment of acute ischemic stroke with atorvastatin and irbesartan. / C. Beer et al. *Int J Stroke*. 2012. Vol. 7 (2). P. 104–111. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2011.00653.x. (Date of accesses: 30.10.2023).

13. Effect of Loading dose of atorvastatin prior to planned percutaneous coronary intervention on major adverse cardiovascular events in acute coronary syndrome: the SECURE-PCI Randomized Clinical Trial. / O. Berwanger et al. *J Am Med Assoc*. 2018. Vol. 319 (13). P. 1331–1340. DOI: 10.1001/jama.2018.2444. (Date of accesses: 30.10.2023).

14. Thrombus histology suggests cardioembolic cause in cryptogenic stroke / T. Boeckh-Behrens et al. *Stroke*. 2016. Vol. 47 (7). P. 1864–1871. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.013105. (Date of accesses: 30.10.2023).

15. Does statin in the acute phase of ischemic stroke improve outcome after intravenous thrombolysis? A retrospective study. / M. Cappellari et al. *J Neurol Sci*. 2011. Vol. 308 (1–2). P. 128–134. DOI: 10.1016/j.jns.2011.05.026. (Date of accesses: 30.10.2023).

16. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemia s. / Catapano A. L. et al. *Eur Heart J*. 2016. Vol. 37 (39). P. 2999–3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272. (Date of accesses: 30.10.2023).

17. The efficacy and safety of high-dose statins in acute phase of ischemic stroke and transient ischemic attack: a systematic review / J. Fang et al. *Intern Emerg Med*. 2017. Vol. 12 (5). P. 679–687. DOI: 10.1007/s11739-017-1650-8. (Date of accesses: 30.10.2023).

18. Statin adherence is associated with reduced recurrent stroke risk in patients with or without atrial fibrillation. / A. C. Flint et al. *Stroke*. 2017. Vol. 48 (7). P. 1788–1794. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017343S. (Date of accesses: 30.10.2023).

19. Statins and the brain: more than lipid lowering agents? / A. Fracassi et

al. *CurrNeuropharmacol.* 2019. Vol. 17 (1). P. 59–83. DOI: 10.2174/1570159X15666170703101816. (Date of accesses: 30.10.2023).

20. Matrix metalloproteinase inhibition prevents oxidative stress associated blood-brain barrier disruption after transient focal cerebral ischemia / Y. Gasche et al.. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2001. Vol. 21 (12). P. 1393–1400. DOI: 10.1097/00004647-200112000-00003. (Date of accesses: 30.10.2023).

21. Goldberg R. B., Stone N. J., Grundy S. M. The 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guidelines on the management of blood cholesterol in diabetes. *Diabetes Care.* 2020. Vol. 43 (8). P. 1673–1678. DOI: 10.2337/dci19-0036. (Date of accesses: 30.10.2023).

22. Effect and safety of rosuvastatin in acute ischemic stroke / J. H. Heo et al. *J Stroke.* 2016. Vol. 18 (1). P. 87–95. DOI: 10.5853/jos.2015.01578. (Date of accesses: 30.10.2023).

23. Hong K. S., Lee J. S. Statins in acute ischemic stroke: a systematic review. *J Stroke.* 2015. Vol. 17(3). P. 282–301. DOI: 10.5853/jos.2015.17.3.282. (Date of accesses: 30.10.2023).

24. Early statins after intravenous or endovascular recanalization is beneficial regardless of timing, intensity and stroke mechanism / H. G. Jeong et al. *J Stroke.* 2017. Vol. 19 (3). P. 370–372. DOI: 10.5853/jos.2017.00836. (Date of accesses: 30.10.2023).

25. Early statin use in ischemic stroke patients treated with recanalization therapy: retrospective observational study. / J. Kang et al. *BMC Neurol.* 2015. Vol. 15. P. 122. DOI: 10.1186/s12883-015-0367-4. (Date of accesses: 30.10.2023).

26. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / W. N. Kernan et al. *Stroke.* 2014. Vol. 45 (7). P. 2160–2236. DOI: 10.1161/STR.0000000000000024/. (Date of accesses: 30.10.2023).

27. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid

modification to reduce cardiovascular risk / F. Mach et al. *Eur Heart J*. 2020. Vol. 41 (1). P. 111–188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455/. (Date of accesses: 30.10.2023).

28. Simvastatin in the acute phase of ischemic stroke: a safety and efficacy pilot trial / J. Montaner et al. *Eur J Neurol*. 2008. Vol. 15 (1). P. 82–90. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2007.02015.x. (Date of accesses: 30.10.2023).

29. Clinical benefit of statin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized studies / G. Patti et al. *Circulation*. 2011. Vol. 123 (15). P. 1622–1632. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.002451. (Date of accesses: 30.10.2023).

30. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / W. J. Powers et al. *Stroke*. 2018. Vol. 49 (3). P. e46–e110. DOI: 10.1161/STR.0000000000000158. (Date of accesses: 30.10.2023).

31. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease / P. Ridker M. et al. *N Engl J Med*. 2017. Vol. 377 (12). P. 1119–1131. doi:10.1056/NEJMoa1707914. (Date of accesses: 30.10.2023).

32. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events / P. M. Ridker et al. *N Engl J Med*. 2019. Vol. 380 (8). P. 752–762. DOI: 10.1056/NEJMoa1809798. (Date of accesses: 30.10.2023).

33. HMG-CoA reductase inhibitors bind to PPAR α to upregulate neurotrophin expression in the brain and improve memory in mice / A. Roy et al. *Cell Metab*. 2015. Vol. 22 (2). P. 253–265. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.05.022. (Date of accesses: 30.10.2023).

34. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol*. 2005. Vol. 19 (1). P. 117–125. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2004.00299.x. (Date of accesses: 30.10.2023).

35. Atorvastatin attenuates ischemia/ reperfusion-induced hippocampal neurons injury via Akt-nNOS-JNK signaling pathway / S. Shao et al. *Cell Mol Neurobiol*. 2017. Vol. 37 (4). P. 753–762. DOI: 10.1007/s10571-016-0412-x. (Date of accesses: 30.10.2023).

36. Activation of NF-kB and ERK1/2 after permanent focal ischemia is abolished by simvastatin treatment / L. Sironi et al. *Neurobiol Dis*. 2006. Vol. 22 (2). P. 445–451. DOI: 10.1016/j.nbd.2005.12.004. (Date of accesses: 30.10.2023).

37. Antiarrhythmic effect of atorvastatin on autoimmune myocarditis is mediated by improving myocardial repolarization / Q. Tang et. al. *Life Sci*. 2007. Vol. 80 (7). P. 601–608.

38. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction / J. Tardif et al. *N Engl J Med*. 2019. Vol. 381 (26). P. 2497–2505. DOI: 10.1056/NEJMoa1912388. (Date of accesses: 30.10.2023).

39. Early high-dosage atorvastatin treatment improved serum immune-inflammatory markers and functional outcome in acute ischemic strokes classified as large artery atherosclerotic stroke: a Randomized Trial / A. Tuttolomondo et al. *Medicine (Baltimore)*. 2016. Vol. 95 (13). P. e3186. DOI: 10.1097/MD.0000000000003186. (Date of accesses: 30.10.2023).

40. Comparative effects of more versus less aggressive treatment with statins on the long-term outcome of patients with acute ischemic stroke / K. Tziomalos et al. *Atherosclerosis*. 2015. Vol. 243 (1). P. 65–70. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.043. (Date of accesses: 30.10.2023).

41. Inhibition of MMP-3 or -9 suppresses lipopolysaccharide-induced expression of proinflammatory cytokines and iNOS in microglia / M. S. Woo et al. *J Neurochem*. 2008. Vol. 106 (2). P. 770–780. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2008.05430.x. (Date of accesses: 30.10.2023).

42. Randomized controlled trial of early versus delayed 2727(1) / 2021 statin therapy in patients with acute ischemic stroke: ASSORT Trial (Administration of Statin on Acute Ischemic Stroke Patient) / S. Yoshimura et al. *Stroke*. 2017. Vol. 48 (11). P. 3057–3063. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017623. (Date of accesses:

30.10.2023).

