МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ

КАФЕДРА ФАРМАКОЕКОНОМІКИ

ДИПЛОМНА РОБОТА

на тему: "Оцінка споживання статинів на фармацевтичному ринку України"

Виконала: студентка 5 курсу, 1 групи

напряму підготовки 1202 "Фармація" "Клінічна фармація"

Богатирчук Любов Павлівна

Керівник: д. фарм. н., доцент кафедри фармакоекономіки

Ткачова Оксана Віталіївна

Харків - 2016 рік

***Зміст роботи***

Перелік умовних скорочень

Вступ

Розділ 1. Застосування статинів для лікування хворих на ішемічну хворобу серця

1.1 Дисліпідемія як фактор ризику атеросклерозу та ішемічної хвороби серця

1.2 Статини, їх класифікація, показання до застосування, побічні ефекти

Розділ 2. Об’єкти та методи дослідження

Розділ 3. Власні дослідження

3.1 Аналіз асортименту статинів та їх доступності для населення на фармацевтичному ринку України

3.3 АВС та частотний аналіз споживання статинів за результатами продажів у приватній аптеці № 1 м. Харкова

3.4 АВС та частотний аналіз споживання статинів за результатами продажів у приватній аптеці №2 м. Харкова

3.5 Виділення статинів-лідерів споживання у 2-х аптеках та аналіз їх доказової бази

Висновки

Список використаних джерел літератури

***Перелік умовних скорочень***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| АГ | - | артеріальна гіпертензія |
| АТ | - | артеріальний тиск |
| ВООЗ | - | всесвітня організація охорони здоров’я |
| ГХ | - | гіпертонічна хвороба |
| ДАТ | - | діастолічний артеріальний тиск |
| ДЕП | - | дисциркуляторна енцефалопатія |
| ЗОЗ | - | заклад охорони здоров’я |
| ЗХС | - | загальний холестерин |
| ІХС | - | ішемічна хвороба серця |
| ІМТ | - | індекс маси тіла |
| ЕКГ | - | електрокардіограма |
| ЛЗ | - | лікарський засіб |
| ЛПДНЩ | - | ліпопротеїди дуже низької щільності |
| МНН | - | міжнародне непатентоване найменування |
| МОЗ | - | міністерство охорони здоров’я |
| МРТ | - | магнітно - резонансна томографія |
| МС | - | метаболічний синдром |
| САТ | - | систолічний артеріальний тиск |
| СМС | - | синусоїдальні модульовані струми (фізіотерапія) |
| СН | - | серцева недостатність |
| ССЗ | - | серцево-судинні захворювання |
| ТН ТОВ | - | торгове найменування товариство з обмеженою відповідальністю |
| ФДЕ ФК | - | фосфодиестераза фармацевтична компанія |
| ХС | - | холестерин |
| ХС ЛПВЩ | - | холестерин ліпопротеїдів високої щільності |
| ХС ЛПНЩ | - | холестерин ліпопротеїдів низької щільності |
| ЦД | - | цукровий діабет |

# ***Вступ***

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) посідають перше місце в структурі смертності громадян України. За даними МОЗ України за останні три роки від захворювань системи кровообігу щороку помирало більше 500 тисяч українців. Показник смертності від ССЗ в Україні складає 66-67 % і є одним з найвищих у світі [73]. Захворювання серця і судин - провідна причина смертності в усіх індустріально розвинених країнах. Щорічно в світі близько 17,1 мільйонів людей вмирає від ССЗ [73]. Серед них 51% людей гине від інсульту і 45 % - від ішемічної хвороби серця (ІХС) [74]. За даними Rosamond W., від ССЗ у світі кожні 37 сек гине 1 людина, гострий коронарний синдром виникає кожні 26 сек, а інсульт - кожні 40 сек [75].

Важливим чинником ризику розвитку ССЗ є гіперхолестеринемія. Основною групою препаратів для її корекції є статини [76, 77, 78]. Впровадження в клінічну практику більше 30 років назад статинів японським дослідником А. Ендо справило такий же переворот в лікувальних можливостях медичної практики, як і впровадження в минулому столітті пеніциліну. Застосування антибіотиків запобігло смерті мільйонів людей від інфекцій, а застосування статинів запобігло смерті мільйонів від атеросклерозу і пов'язаних з ним ССЗ [76].

Головним завданням системи охорони здоров’я України є поліпшення стану здоров’я населення, зменшення захворюваності та підвищення клінічної ефективності лікування. Розробка нових медичних технологій і збільшення на фармацевтичному ринку препаратів призводить до більших витрат на охорону здоров’я.

Для оптимізації витрат на лікування захворювань значний внесок належить результатам фармакоекономічного аналізу, які є найбільш ресурсномісткими і мають велике соціально-економічне значення. Основною метою фармакоекономіки є проведення аналізу ефективності витрат та прийняття рішення раціонального вибору оптимальної медичної технології в кожному окремому випадку, базуючись на інформації про ефективність, безпечність та витрати на будь-яких видів медичних послуг.

Згідно з даними останніх наукових досліджень, статини незважаючи на значну доказову базу, недостатньо використовуються для лікування та профілактики ІХС і гіперхолестеринемії. Частота застосування цих препаратів залишається вкрай низькою та не відповідає рівню захворюваності населення ССЗ [78, 80, 81]. За даними різних авторів, в Україні лікуються статинами не більше 2-3 % від усіх хворих, що потребують лікування [80, 82]. Недостатньо їх призначають і в країнах Європи, що може свідчити, по перше, про їх високу вартість, а також - про низький рівень комплаєнтності пацієнтів [77]. Соціально-економічна доступність статинів є одним з визначальних факторів при покупці для українських пацієнтів, оскільки саме пацієнт є основним платником витрат на фармакотерапію [83].

Враховуючи вищенаведене, проведення фармакоекономічної оцінки споживання статинів та обґрунтування доцільності вибору того чи іншого препарату з метою оптимізації витрат, є актуальним на сьогоднішній день.

*Метою даної роботи* стала оцінка споживання і соціально-економічної доступності статинів на українському фармацевтичному ринку протягом останніх трьох років (2013-2015 рр.) та у 2-х аптеках м. Харкова.

Для досягнення даної мети були поставлені *наступні завдання:*

1. Аналіз асортименту статинів на фармацевтичному ринку України за 2012-2015 рр.

2. Аналіз доступності статинів для населення на фармацевтичному ринку України за 2013-2015 рр.

. Дослідження обсягів споживання статинів в Україні за методом АТС/DDD протягом 2013-2015 рр.

. АВС та частотний аналіз споживання статинів за результатами продажів у 2-х приватних аптеках м. Харкова.

. Аналіз результатів фармакоепідеміологічних досліджень ефективності застосування розувастатину та аторвастину у хворих на ІХС.

Отримані результати досліджень висвітлені в 1 статті та у 3-х тезах:

. Ткачова О.В. Статини: дослідження асортименту та соціально-економічної доступності для українських пацієнтів / О.В. Ткачова, Л.П. Богатирчук // Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення на регіональному рівні: мат. науково-практичної регіональної конференції, м. Івано-Франківськ - м. Яремче, 10-13 травня 2016 року. - С.35-43.

. Богатирчук Л.П. Огляд асортименту лікарських засобів статинів на фармацевтичному ринку України / Л.П. Богатирчук, О.В. Ткачова // Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку: матеріали VІІI наук. - практ. конф., м. Харків, 26-27 листопада 2015 р. / редкол.: В.П. Черних та ін. - Х.: Вид-во НФаУ, 2015. - С.97.

. Богатырчук Л.П. Гепатотропные средства: исследование ассортимента и социально-экономической доступности в Украине / Л.П. Богатирчук, О.В. Яковченко // Вестник ЮКГФА: тезисы Третьей междунар. научн. конф. молодых ученых и студентов "Перспективы развития биологии, медицины и фармации", 9-10 декабря 2015, г. Шымкент. - 2015 - № 4 (73), Том 5. - С.111-113.

. Bogatyrchuk L. P. Research assortment of statins in the pharmaceutical market of Ukraine / L. P. Bogatyrchuk, O. V. Tkachova // Topical issues of new drugs development: abstracts of XXIII International scientific and practical conference of young scientists and students (April 21 2016). In 2 vol. Vol.2. - NUPH, 2016. - P.163.

# ***Розділ 1. Застосування статинів для лікування хворих на ішемічну хворобу серця***

# ***1.1 Дисліпідемія як фактор ризику атеросклерозу та ішемічної хвороби серця***

За даними ВООЗ основною причиною виникнення захворювань системи кровообігу та високого рівня смертності від них, є переважно нездоровий спосіб життя (куріння, зловживання алкоголем, стрес, відсутність фізичного навантаження і харчування з підвищеним рівнем холестерину) [6]. Подолання поганих звичок, зниження рівня стресу, відповідна дієта й фізичні вправи сприяють зниженню ризику розвитку ССЗ.

У переважній більшості випадків основою патогенезу ССЗ є атеросклероз і атеротромбоз кровоносних судин, зумовлюючи в 67,5 % розвиток ішемічної хвороби серця (ІХС), а в 21,8 % - цереброваскулярних захворювань.

Несприятлива демографічна ситуація у світі продовжує погіршуватися. За даними ВООЗ щороку від ССЗ вмирає 17 млн. чоловік, що складає 1/3 всіх смертей населення Землі. За останні 30 років поширеність захворювань системи кровообігу зросла в 3,5 рази, а рівень смертності від них - на 46 % [1]. ІХС, як причина смерті, займає провідне місце, складаючи 67 % в структурі смертності від захворювань системи кровообігу всього населення і 54 % в структурі смертності населення працездатного віку [9].

Природа виникнення ССЗ мультифакторна [12]. Ряд факторів ризику, що пов’язані зі стилем життя, такі як паління, недостатня фізична активність, нераціональне харчування, ожиріння, поряд з іншими, що нерідко є наслідком попередніх - артеріальною гіпертензією (АГ), цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу та дисліпідемією, можуть бути модифіковані [10]. Поряд з цим існують фактори ризику, такі як вік, чоловіча стать та спадковість, які не модифікуються.

На теперішній час встановлено прямий кореляційний зв'язок між захворюваністю і смертністю від ІХС, з одного боку, і рівнем холестерину в крові, з іншого, а гіперхолестеринемія, поряд з палінням, ожирінням, АГ, ЦД і віком визначена головним предиктором розвитку атеросклерозу і його ускладнень [8, 15, 16, 17]. За даними НДЦ "Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска" в українській популяції підвищення рівня загального холестерину в працездатному віці відзначається в середньому у 50 % випадків [3].

Кількість хворих з різноманітними проявами атеросклерозу залишається значною, що багато в чому залежить від старіння населення і широким розповсюдженням факторів ризику, найважливішим з яких є гіперліпідемія. Для нормалізації ліпідного профілю і зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень поряд з дотриманням гіполіпідемічної дієти у багатьох випадках потрібен тривалий прийом гіполіпідемічних препаратів [4, 20].

Опубліковані у 2011 р. Європейські рекомендації з ведення пацієнтів з дисліпідемією (Reiner Z. еt al., 2011) внесли принципово нові поняття в лікування цієї патології. Для хворих високого і дуже високого ризику рекомендовано вибрати зразу найбільш агресивну тактику гіполіпідемічної терапії. Орієнтиром слугує рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Цим пацієнтам слід досягнути цього рівня не вище 1,8 ммоль/л. Якщо це не вдається реалізувати, то слід досягти зниження вихідного рівня ХС ЛПНЩ на ≥ 50% [5, 33]. Статистично вірогідне зниження смертності від хвороб системи кровообігу серед населення більшості економічно розвинутих країн дослідники пов’язують саме зі зниженням кількості та рівня основних факторів ризику: куріння, загального холестерину (ХС) й АТ, а також із широким впровадженням в медичну практику сучасних методів діагностики і лікування [27, 36-38].

Позитивний приклад ряду країн світу беззаперечно доводить - профілактика ССЗ є і базисом, і найнеобхіднішою складовою для продовження тривалості життя та зменшення показників смертності населення, що в кінцевому результаті є основним показником життєздатності країни. Так, у 1970 році смертність в Україні, в тому числі від ІХС, була нижче, ніж у Фінляндії [13]. У 1972 р. з метою покращення стану здоров’я населення у Фінляндії розпочався проект "Північна Карелія", спрямований на виявлення і корекцію основних факторів ризику розвитку ССЗ. За 20 років реалізації програми завдяки зменшенню тютюнокуріння на 15%, рівня холестерину крові - на 13%, показників артеріального тиску - на 9% смертність в цій країні від ССЗ серед чоловіків середнього віку знизилася на 68%, загальна смертність - на 49%; до 2007 р. показник стандартизованої смертності зменшився більше ніж вдвічі. Так само показовими є значні зміни на краще в Європейських країнах бувшого соціалістичного блоку, де після 1989 р. внаслідок значних змін у харчових звичках населення (зменшення споживання м’яса, вершкового масла і збільшення - рослинних олій, риби та овочів) спостерігається достовірне зменшення показників захворюваності та смертності від ССЗ [3].

Аналогічним чином за рахунок зниження рівня АТ, ХС, індексу маси тіла (ІМТ) та куріння зменшилась смертність загальна та від ІХС за 10 років у Литві [39]. За розрахунками ефективні заходи щодо боротьби з факторами ризику можуть забезпечити зниження частоти ІХС на 86% [40].

Проблеми захворюваності і смертності від серцево-судинних хвороб, ефективність їх профілактики і лікування значною мірою визначається глибиною розуміння природи атеросклеротичного процесу, який лежить в основі переважної більшості видів кардіальної патології.

Згідно визначенню ВООЗ, атеросклероз - це варіабельна комбінація змін в інтимі артерій (на відміну від артеріол), що складається з вогнищевого накопичення ліпідів, складних вуглеводів, елементів крові, фіброзної тканини, кальцієвих відкладень [7].

Дисліпідеміями слід вважати порушення функції та/або складу ліпідів і ліпопротеїнів крові, що можуть бути наслідком багатьох причин та здатні самостійно або у взаємодії з іншими факторами ризику спричиняти маніфестацію атеросклеротичного процесу [1, 2, 6, 11, 14, 15, 24].

У подальшому роль гіперхолестеринемії як фактора ризику ІХС підтверджена багатьма відомими дослідженнями: "дослідження Семи Країн" у 1970 р., Фремінгемське дослідження (1984-2004 рр. в м. Фремінгем, штат Массачусетс, США, що включало все доросле населення міста) [8, 25]. За результатами Фремінгемского дослідження було з`ясовано, що ризик розвитку ІХС зростає у 3 - 5 разів на тлі підвищення вмісту сироваткового холестерину з 200 до 300 мг/дл при 5-річному спостереженні [7] (рис. 1.1).



Рис. 1.1 Залежність рівня захворюваності на ІХС від рівня ЗХС

У дослідженні Seven Countries Study продемонстровано лінійну залежність між вмістом ЗХС та смертністю від ІХС в різних країнах [8] (рис. 1.2).

статин фармацевтичний ринок україна



Рис. 1.2 Лінійна залежність між вмістом загального сироваткового холестерину та смертністю від ІХС в різних країнах.

Зниження в США з 1971 року по 2000 рік на 10 % рівня ЗХС сприяло зниженню на 30 % всіх випадків ССЗ [18]. А поширеність високої гіперхолестеринемії (загальний ХС > 5,2 ммоль/л) в США у 2004 році склала 48,4%, а дуже високої (загальний ХС > 6,2 ммоль/л) - 16,8%.

Уявлення щодо провідної ролі гіперхолестеринемії в атерогенезі актуальні й сьогодні серед дослідників і, насамперед, клініцистів. Холестерин ЛПНЩ тісно корелює з розвитком атеросклерозу: зростання вмісту на 10% підвищує кардіоваскулярний ризик на 20%. Цей ризик зростає при наявності: зниження вмісту холестерину ЛПВЩ, паління, АГ, ЦД [8]. Чим нижчий рівень ХС ЛПВЩ, тим вищий ризик атеросклерозу та ІХС [24]. Зниження вмісту холестерину ЛПВЩ нерідко відмічається на фоні гіпертригліцеридемії, ожиріння, паління та низької фізичної ативності [7]. Гіпертригліцеридемія є важливим ризик-фактором атерогенезу, а також раптової серцевої смерті навіть при нормальному вмісті загального ХС та ХС ЛПНЩ [24].

Саме в осіб з абдомінальним ожирінням гіпертригліцеридемія зустрічається дуже часто. Вона є типовим варіантом дисліпідемії при метаболічному синдромі (МС) та ЦД [14, 15]. У свою чергу, ці визнані прозапальні стани часто супроводжуються гіперкоагуляцією - активацією VII фактора, підвищенням вмісту PAI-1 і та ін. З ендогенних, синтезованих у печінці ТГ утворюються ЛПДНЩ, ЛПНЩ і, нарешті, ЛПНЩ. Останнім на фоні гіпертригліцеридемії властива особливо висока атерогенність (за рахунок збільшення фракції маленьких щільних часточок).

У 2007 році Європейське товариство кардіологів разом з Європейським товариством гіпертензії запропонувало наступні критерії дисліпідемії (Рекомендації ESC/ESH, 2007) [31, 38]:

. Загальний ХС > 5,0 ммоль/л (190 мг/дл);

. ХС ЛПНЩ > 3,0 ммоль/л (115 мг/дл);

. ХС ЛПВЩ у чоловіків < 1,0 ммоль/л (40 мг/дл), у жінок < 1,2 ммоль/л (46 мг/дл);

. ТГ > 1,7 ммоль/л (150 мг/дл).

Цільові показники ХС та окремих фракцій ліпопротеїнів є нижчими [4]. При реалізації заходів первинної та вторинної профілактики серцево-судинних ускладнень відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2007) лікарі повинні орієнтуватися на такі цільові рівні загального ХС та ХС ЛПНЩ:

для загальної популяції цільовий рівень ХС плазми повинен становити < 5,0 ммоль/л (200 мг/дл), а рівень ХС ЛПНЩ - < 3 ммоль/л (115 мг/дл);

цільові рівні для пацієнтів із ІХС, клінічними проявами ССЗ і хворих на ЦД: для загального ХС < 4,5 ммоль/л (175 мг/дл) і для ХС ЛПНЩ < 2,5 ммоль/л (96 мг/дл) (ESC, 2007) [5].

Опубліковані у 2011 р. Європейські рекомендації по лікуванню дисліпідемій внесли принципово нові поняття в лікування цієї патології [20]. Велике значення в даних рекомендаціях приділяється визначенню кардіоваскулярного ризику. Для хворих високого та дуже високого ризику рекомендовано вибрати максимально агресивну тактику гіполіпідемічної терапії. Для пацієнтів дуже високого ризику слід досягнути рівня ХС ЛПНЩ не вище 1,8 ммоль/л. Якщо такого рівня досягнути не вдається, слід досягнути зниження вихідного рівня ХС ЛПНЩ до ≥ 50% [4, 25].

Сьогодні не викликає сумніву, що рівень артеріального тиску (АТ) - основний фактор ризику розвитку кардіоваскулярних подій. Результати досліджень з вивчення АГ свідчать, що близько 54 % усіх інсультів, 47 % випадків ІХС і 25 % інших ССЗ зумовлені наявністю АГ [20]. Підвищений АТ (як у чоловіків, так і в жінок) є фактором ризику розвитку ІХС, серцевої недостатності (СН), захворювань периферичних судин і ниркової недостатності. Рівні АТ перебувають у зворотній залежності від когнітивної функції, а АГ пов’язана з підвищеною частотою деменції. Смертність від ІХС та інсульту прогресивно й лінійно зростає у популяції людей, які мають АТ вище 115/75 мм рт. ст. Окрім того, за даними Фремінгемського дослідження, АТ у межах (130-139) / (85-89) мм рт. ст. асоціюється з понад дворазовим зростанням відносного ризику ССЗ порівняно з АТ нижче 120/80 мм рт. ст. [19].

За результатами досліджень НДЦ "Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска" АГ в Україні визначається у третини населення (36%), частіше - серед чоловіків. Так, навіть у молодому віці (25-34 роки) підвищення АТ виявляють у кожного шостого чоловіка, у 35-44 роки - у кожного третього, а у 45-54 - у кожного другого. Серед жінок віком 25-34 роки підвищення АТ зафіксовано у кожної двадцятої, в подальшому динаміка його аналогічна такій, як у чоловічій популяції [23].

У структурі домінує м’яка АГ, питома вага якої становить 50%. Помірна АГ визначається приблизно у 30%, а тяжка - у 17% осіб з підвищеним АТ [23].

Моніторування епідеміологічної ситуації протягом 25 років свідчить, що поширеність АТ в чоловічій популяції зросла на 9% за рахунок підвищення середнього рівня систолічного АТ на 4, а діастолічного - на 1 мм рт. ст. Серед жінок поширеність цього фактора ризику залишилась на тому ж рівні, хоча середній рівень АТ знизився відповідно на 3 і 4 мм рт. ст.

На кардіоваскулярний ризик істотно впливають такі чинники, як надлишкова маса тіла й ожиріння, що сприяють виникненню ЦД і формуванню МС. Близько 30 % мешканців планети страждає на ожиріння, і кожні 10 років їх чисельність зростає на 10 %. За даними епідеміологічних досліджень, 61 % дорослого населення в США має надлишкову масу тіла та ожиріння. Згідно з даними National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES), у США поширеність ожиріння серед дорослого населення (20-74 роки) за період з 1976 по 2003 р. зросла майже вдвічі - з 15 до 32,9 % (результати 80 досліджень) [32].

Подібна ситуація спостерігається і в Європі [33]. Так, у Великій Британії 37 % чоловіків і 24 % жінок мають надлишкову масу тіла, а на ожиріння страждають 17 і 19,5 % відповідно. У ході дослідження EUROASPIRE продемонстровано, що вісцеральне ожиріння (об’єм талії понад 88 см у жінок і 102 см у чоловіків) більш поширене серед жінок (70 %), ніж серед чоловіків (46 %), які страждають на ІХС.

Незважаючи на велику кількість нових розробок як у дієтотерапії, так і в медикаментозному лікуванні, кількість хворих на ожиріння, за даними Міжнародної організації з попередження та лікування ожиріння (National Task Force on Treatment of Obesity), зростає у всіх вікових групах [34]. До 2025 року прогнозують збільшення чисельності осіб з ожирінням удвічі, що дозволило ВООЗ визнати його неінфекційною епідемією ХХ і ХХІ століття.

Ожиріння супроводжується зростанням об’єму циркулюючої крові та серцевого викиду, підвищується загальний периферичний опір судин [29]. Збільшення маси тіла корелює з підвищенням АТ, а її зменшення у хворих на ожиріння має значний антигіпертензивний ефект. Так, зменшення ваги на 1 кг супроводжується зниженням САТ на 3 мм рт. ст., а ДАТ - на 1-2 мм рт. ст. [18]. Асоціація АГ й ожиріння посилює ураження нирок [29]. Ожиріння і АГ, як правило, не просто супутники, а компоненти єдиного у своєму розвитку синдрому інсулінорезистентності (гіперінсулінемії), який відіграє важливу роль як фактор, що збільшує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, та як фактор формування рефрактерності АГ до лікування [30].

Дані епідеміологічного дослідження НДЦ "Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска" НАМНУ свідчать, що проблеми з вагою мають більше половини дорослого населення України, причому поширеність ожиріння серед жінок в 1,7 рази вища, ніж у чоловіків.

В наукових дослідженнях доведено, що ожиріння має вплив на розвиток багатьох захворювань (рис. 1.3) [21].



Рис. 1.3 Вплив ожиріння на розвиток запалення, дисліпідемії та різних хронічних захворювань.

За даними дослідження, жінки, що не курять, але мають ІМТ > 25 кг/м2 після 40 років втрачають 3,3 року життя, чоловіки - 3,1 року життя порівняно з особами з нормальною масою тіла [34]. Підвищення ІМТ до 30 кг/м2 і більше асоціюється зі втратою 7,1 року життя у жінок і 5,8 року життя у чоловіків. У семирічному дослідженні Asia Pacific Cohort Collaboration Study, в якому взяли участь більше 300 тис. дорослих осіб, було доведено зв’язок між ожирінням і смертністю від АГ та ішемічних інсультів [35].

На сьогодні майже у 146,8 млн (2,1%) осіб у світі діагностовано ЦД 2-го типу. В Україні ЦД діагностовано у понад 1 млн пацієнтів (близько 2% населення), що дещо нижче даних європейських країн. Тому можна припустити, що в нашій країні багато випадків ЦД залишаються не діагностованими. Цукровий діабет тісно пов’язаний із серцево-судинною патологією. У 60-65% випадків причиною смерті хворих на ЦД 2-го типу є кардіоваскулярні, а в 10-15% - цереброваскулярні порушення. Загалом, майже 80% хворих на ЦД гинуть від серцево-судинних захворювань [16].

Артеріальна гіпертензія спостерігається у 80% хворих на діабет, що значно збільшує ризик передчасної смерті і на 1/3 скорочує тривалість життя. ЦД 2-го типу асоціюється також із збільшенням поширеності ІХС в 2-4 рази, ризику розвитку гострого інфаркту міокарда в 6-10 разів і мозкових інсультів в 4 - 7 разів порівняно з особами без діабету [23].

Порушення толерантності до вуглеводів віднесено до потужних факторів ризику серцево-судинних ускладнень. Американська діабетологічна асоціація (1997) і комітет експертів ВООЗ (1998) запропонували чіткий критерій діагностики ЦД - рівень глюкози в крові натще ≥ 7,0 ммоль/л. Експерти ВООЗ ввели і додатковий критерій - рівень глюкози в плазмі через 2 години після навантаження глюкозою ≥ 11,1 ммоль/л.

Для найбільш раннього виявлення переддіабетичних станів Американською діабетологічною асоціацією було введено поняття порушеного вмісту глюкози натще, критерієм якого є рівень глюкози 6,1-6,9 ммоль/л. Проміжним станом між нормальним гомеостазом глюкози і ЦД слід вважати порушення толерантності до глюкози - збільшення рівня глюкози в плазмі через 2 години після навантаження глюкозою до 7,8-11,0 ммоль/л.

У країнах Євросоюзу частка осіб, фізична активність яких не перевищує 3,5 год на тиждень, варіює від 15% у Фінляндії до 70% у Португалії. Чверть дорослого населення США взагалі не мають ніяких фізичних навантажень, а тільки 23% осіб регулярно займаються фізичними тренуваннями [36]. Результати проведених сучасних епідеміологічних досліджень свідчать про високу поширеність недостатньої фізичної активності серед населення України - 43,6%. Цей показник у жіночій популяції перевищує аналогічний у чоловіків: 48,0 і 37,2% відповідно. Розповсюдженість недостатньої фізичної активності не залежить від віку і майже однаково висока в усіх вікових десятиріччях [26]. Встановлено також, що 40,8% чоловіків та 43,5 % жінок витрачають 5 год і більше на сидіння в робочий час; компенсувати недостатність фізичної активності обстежені намагаються головним чином у літній період за рахунок ходьби. Тільки 19,3% чоловіків і 14,0% жінок займаються ранковою гімнастикою. Аналіз 25-річної динаміки поширеності недостатньої фізичної активності свідчить про вірогідне збільшення в українській популяції чоловіків, які ведуть малорухомий спосіб життя, від 18,7 до 37,2%, а жінок - від 35,7% до 48,0%, причому негативні зміни стосуються всіх вікових груп [21].

Найбільшу кількість досліджень (більше 200) з метою вивчення внеску фізичної активності у розвиток різноманітних захворювань проведено в США, де кількість смертей, пов’язаних з малорухомим способом життя (біля (250 тис. на рік), співставляється з рівнем смертності від таких факторів ризику, як АТ, дисліпопротеїдемія та ожиріння [18].

Згідно з рекомендаціями ESC (2007 р.) по профілактиці серцево-судинних захворювань достатня фізична активність - це щоденна не менше 3 км звичайна ходьба пішки або 30 хвилинна будь-яка помірна фізична активність [31, 38, 39].

Таким чином, адекватне виявлення та усунення модифікованих факторів ризику з урахуванням тих, що не модифікуються, стратифікація ризику та індивідуалізація терапії, поряд із визначенням віддаленого прогнозу конкретного пацієнта, суттєво поліпшить ефективність усіх заходів лікувально-профілактичної роботи в Україні.

# ***1.2 Статини, їх класифікація, показання до застосування, побічні ефекти***

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною смертності та інвалідності у світі. За прогнозами ВООЗ до 2020 р. ІХС та інсульт стануть провідною причиною смерті та інвалідності в усьому світі. Одним із напрямків профілактики коронарних захворювань і їх наслідків є корекція дисліпідемічних станів як провідної причини розвитку ССЗ. Основним класом ліпідознижуючих препаратів, що використовуються в лікуванні ІХС, є інгібітори ГМГ КОА-редуктази (статини) [41].

Люди, які вже страждають на ССЗ або піддаються високому ризику таких захворювань (у зв'язку з наявністю одного або декількох факторів ризику (кров'яний тиск, діабет, гіперліпідемія), потребують прийому лікарських засобів, таких як аспірин, b-блокатори, статини та ін. [48]. Незважаючи на значну доказову базу статинів у первинній та вторинній профілактиці ССЗ, вони недостатньо використовуються для лікування та профілактики ІХС і гіперхолестеринемії. Частота застосування цих препаратів залишається вкрай низькою та не відповідає рівню захворюваності населення ССЗ [47, 49, 50]. За даними різних авторів, в Україні лікуються статинами не більше 2-3 % від усіх хворих, що потребують лікування [49, 51]. Недостатньо їх призначають і в країнах Європи, що може свідчити, по перше, про їх високу вартість, а також - про низький рівень комплаєнтності пацієнтів [46]. Пацієнти погано проінформовані про те, що гіперхолестеринемія - один з трьох найважливіших факторів ризику розвитку ССЗ, їх ускладнень та смерті поряд з артеріальною гіпертензією та курінням, а прийом статинів є одним із шляхів попередження смертності від ССЗ. Найбільш частими причинами недостатньої прихильності до терапії статинами є страх перед побічними ефектами, незручність лікування при прийомі препарату більш ніж 1 раз на день, одночасне призначення великої кількості препаратів. Крім того, гіперхолестеринемія для пацієнтів є хронічним, безсимптомним станом, який вони сприймають як потенційно небезпечний для здоров'я у віддаленому майбутньому [52].

Статини (інгібітори 3-гідрокси-3-метилглутарил-кофермент А-редуктази) - найбільш ефективна і добре вивчена група гіполіпідемічних препаратів, які радикально змінили підхід до первинної та вторинної профілактики атеросклерозу в його різноманітних клінічних формах [41].

Історія статинів почалася в 1976 р., коли був відкритий новий клас антибіотиків-монокалінів, здатних пригнічувати синтез холестерину (ХС) у печінці. Згодом вони отримали назву статинів.

Першими представниками цього класу, що одержали широке клінічне поширення, стали похідні грибків ("природні" статини) - ловастатин, симвастатин, правастатин. Перший інгібітор ГМГ-КоА-редуктази - компактин - виділений у 1976 р. групою японських дослідників на чолі з А. Ендо з продуктів життєдіяльності грибкової цвілі Penicillium citrimirn. Компактин не отримав застосування в клініці, проте дослідження на клітинних культурах in vivo продемонстрували його ефективність і стали стимулом до пошуку інших статинів. У 1980 р. з грибкового мікроорганізму Aspergillus terreus виділено потужний інгібітор ГМГ-КоА-редуктази ловастатин, впроваджений у клініку у 1987 р. Надалі були синтезовані синтетичні статини - флувастатин, церивастатин, аторвастатин, розувастатин, пітавастатин. У зв'язку з виявленими при застосуванні церивастатину побічних ефектів, у кінці 1990-х роках виробництво його було припинено. У широку клінічну практику статини почали активно впроваджувати в 80-х роках минулого століття.

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

С10АА02 Ловастатин

С10АА03 Правастатин

С10АА04 Флувастатин

С10АА05 Аторвастатин

С10АА06 ЦеривастатинA A07 РозувастатинA A08 Пітавастатин

*Механізм дії статинів - інгібіторів 3-гідрокси-3-метилглютарил коензим А (HMG-CoA) редуктази*

Ліпідознижувальний механізм дії статинів пов’язаний з оборотною блокадою ферменту HMG-CoA-редуктази, що забезпечує внутрішньоклітинний синтез холестерину. Основним місцем дії інгібіторів HMG-CoA-редуктази є печінка. Уповільнення синтезу і відповідно зменшення внутрішньоклітинних запасів ХС у гепатоцитах призводить до відновлення/активації функції клітинних рецепторів до ЛПНЩ, внаслідок чого збільшуються катаболізм і печінковий кліренс останніх. У плазмі крові знижується рівень загального ХС і його фракцій, зокрема ЛПНЩ, у середньому на 25-40%, а також ліпопротеїнів з високим вмістом ТГ. Метаболічна блокада ферменту HMG-CoA-редуктази гальмує процес синтезу ХС на початкових стадіях, що має важливе значення, оскільки не супроводжується накопиченням в організмі токсичних стероїдних дериватів. Терапія статинами характеризується помірним підвищенням рівня ХС ЛПВЩ (на 5-15%) і зниженням рівня ТГ (на 15-50%). Підвищення рівня ЛПВЩ під впливом статинів відбувається кількома шляхами. Вважають, що статини чинять вплив на нуклеарні a-рецептори, що активуються проліфератором пероксисом (РРАR), завдяки чому збільшується синтез апо-А I і ІІ подібно до ефекту фібратів. Крім того, підвищення рівня ХС ЛПВЩ може бути пов’язане з уповільненням їхнього катаболізму внаслідок зниження вмісту протеїну, який транспортує ефіри ХС.

*Гіполіпідемічна дія статинів*

Зниження рівня загального холестерину на 1 % призводить до зменшення ризику розвитку ІХС, інсультів - на 2 %. А конверсія ГМГ-КоА в мевалонову кислоту являє собою ранній етап біосинтезу холестерину, тому під впливом статинів в організмі не відбувається накопичення потенційно токсичних стеролів (ізопентинілу, сквалену). Крім того, ГМГ-КоА, після інгібування статинами ГМГази, легко метаболізується назад до ацетил-КоА, який бере участь у багатьох біохімічних реакціях, що відбуваються в організмі.

Відомі й інші ефекти статинів: підвищення стійкості ендотелію до впливу пошкоджуючих факторів, стабілізація атеросклеротичної бляшки, пригнічення окиснювальних та запальних процесів. Один з найбільш важливих поряд з гіполіпідемічним є протизапальний ефект статинів. Саме завдяки своїй двоєдиній дії вони найбільш ефективні як у профілактиці, так і лікуванні атеросклерозу та його ускладнень.

*Показання та принципи використання статинів*

***Основні ефекти статинів:***

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;

*Позитивні клінічні ефекти у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і ЦД:*

зниження артеріального тиску (АТ) і альбумінурії;

зменшення ризику діабету;

зниження реактивності гладком'язових судинних клітин до катехоламінів;

запобігання розвитку або зменшення ступеня гіпертрофії лівого шлуночка серця;

антиаритмічна дія;

зменшення формування депозитів b-амілоїда і зниження ризику деменції;

профілактика хвороби Альцгеймера;

підвищення щільності кісткової тканини і зниження частоти переломів кісток;

зменшення активності остеокластів;

стимуляція кісткоутворюючого білка й остеобластів;

зниження насичення холестерином жовчі;

розчинення каменів жовчного міхура;

*Первинна і вторинна профілактика атеросклерозу будь-якої локалізації:*

коронарний; мозковий (судинна деменція, ішемічний інсульт); сонних артерій; нирок; іншої локалізації.

Статини, з урахуванням плейотропних властивостей, діють практично на всі ланки атерогенезу. Їх призначають тривалими курсами, при цьому треба прагнути до використання мінімально ефективних доз (еквівалентні дози препаратів: 20 мг симвастатину відповідають 40 мг ловастатину, правастатину або 80 мг флувастатину, або 10 мг аторвастатину або 5-10 мг розувастатину).

За необхідності корекція режиму дозування проводиться через 1 місяць лікування. Якщо рівень холестерину в ЛПНЩ нижче 1,94 ммоль/л (75 мг/дл) або рівень ЗХС в плазмі крові нижче 3,6 ммоль/л (140 мг/дл) - дозу препарату слід зменшувати.

Статини збільшують тривалість життя пацієнтів з розрахунку 0,2 року з кожного непрожитого року.

*Показання, вибір препарату і дози*

Згідно з міжнародними рекомендаціями щодо лікування пацієнтів з ІХС корекція порушень ліпідного обміну (дієта, зміна стилю життя, препарати) необхідна всім хворим з підвищеним рівнем загального ХС (>4,5 ммоль/л - 130 мг/дл) та ЛПНЩ (>2,5 ммоль/л - 100 мг/дл). Такий достатньо жорсткий підхід до корекції порушень ліпідного обміну у пацієнтів з ІХС зумовлений високим рівнем доказів щодо його прогностичного впливу на перебіг захворювання та ризик серцево-судинних ускладнень (pівень доказовості А, клас І) [9]. Зважаючи на результати масштабних досліджень, включаючи НРS, призначення статинів на сьогодні рекомендовано для вторинної профілактики всім пацієнтам із встановленим діагнозом ІХС і високим ризиком серцево-судинних ускладнень незалежно від віку, статі і початкового рівня ХС. Залишаються актуальними класичні показання до застосування статинів, що включають первинну гіперхолестеринемію, в першу чергу типу ІІА і ІІБ за класифікацією D. Fredrickson. Необхідно зазначити, що вказані дисліпідемії є найбільш поширеними і добре коригуються за допомогою статинів. Так, досягти суттєвого зниження рівня ХС ЛПНЩ (не менше ніж на 20 %) можливо близько у 70 % хворих з гіперхолестеринемією ІІА типу. Максимальна тривалість терапії статинами, зокрема симвастатином, на сьогодні становить до 10 років [1, 20]. За даними авторів дослідження, впродовж цього тривалого часу зберігався стабільний гіполіпідемічний ефект препарату. Аналіз результатів гіполіпідемічної дії статинів свідчить про можливість зниження під впливом терапії рівня загального ХС на 23-27% і ХС ЛПНЩ - на 27-48%. Вираженість змін показників ліпідного обміну має дозозалежний характер. Проте слід зауважити, що кожне подвоєння дози статинів, починаючи з початкової, дозволяє додатково знизити рівень ХС ЛПНЩ усього на 6-7%. Основним критерієм у процесі титрування дози статинів для профілактики атеросклерозу та його ускладнень має бути цільовий рівень ХС і ХС ЛПНЩ. Орієнтовні дози статинів, що рекомендовані для лікування пацієнтів з ІХС, вибрані на підставі результатів клінічних досліджень, в яких було доведено ефективність препаратів щодо зниження смертності і нефатальних ускладнень. Такими є добові дози: для симвастатину 20-40 мг, для правастатину - 40 мг, для аторвастатину та розувастатину − 10-20 мг [9].

Слід зазначити, що у пацієнтів з ІХС відзначено певні переваги високих доз аторвастатину (80 мг/добу) перед низькими (10 мг/добу) і симвастатином (20 мг/добу) стосовно зниження ризику серцево-судинних ускладнень. Підвищення дози аторвастатину до максимальної (80 мг/добу) не супроводжувалось суттєвим збільшенням кількості випадків міопатії/міалгії. Разом з тим, використання високих доз аторвастатину супроводжувалось 6-кратним збільшенням кількості випадків гепатотоксичності з підвищенням рівня печінкових трансаміназ (від 0,2% до 1,2%; р<0,001). Тому застосування високих доз аторвастатину є доцільним у пацієнтів високого ризику, а також за умови значного підвищення рівня ХС, головним чином при тяжких спадкових формах дисліпідемії. Вплив статинів на концентрацію ТГ визначається їхнім початковим рівнем і зростає у разі значної гіпертригліцеридемії. Регулярний прийом ліків супроводжувався зниженням рівня ТГ на 10-40 %. Статини стимулюють помірне підвищення рівня ХС ЛПВЩ - на 5-15 %. Аторвастатин має перевагу перед симвастатином під час лікування пацієнтів із гіперхолестеринемією. Найбільш ефективно знижує рівень ХС розувастатин. За даними нещодавно проведених досліджень встановлено, що серед сучасних статинів він більшою мірою підвищує фракцію ХС ЛПВЩ (ASTEROID) [18].

Таким чином, вибір статину у пацієнтів з ІХС визначається показниками ліпідограми, можливістю досягнення цільового рівня ХС і ЛПНЩ, а також сумарним ризиком серцево-судинних ускладнень. Якщо початковий рівень ХС і ХС ЛПНЩ значно підвищений, треба надати перевагу аторвастатину чи розувастатину, більш потужним препаратам, призначення яких знижує вміст ХС і ЛПНЩ у середньому на 40-50% і забезпечує досягнення цільового рівня ХС і ЛПНЩ у більшого відсотка пацієнтів порівняно з ловастатином, симвастатином і правастатином. Беручи до уваги плейотропні ефекти статинів, на успіх лікування теоретично можна розраховувати і без досягнення цільового рівня ХС (застосування низьких доз), але треба пам’ятати, що неліпідна дія статинів є також дозозалежною. Особливу увагу нині приділяють питанню призначення статинів для корекції гіперліпідемії у пацієнтів з ЦД 2-го типу, зважаючи на позитивні результати клінічних досліджень (4S, НРS, САRD, ASCOT). Згідно з рекомендаціями Американської діабетологічної асоціації цільовий рівень ХС ЛПНЩ у пацієнтів з ЦД складає 2,5-2,6 ммоль/л (100 мг/дл). Якщо рівень ХС ЛПНЩ є вищим, то терапія статинами рекомендована навіть за відсутності ознак атеросклеротичного ураження артеріального русла [5]. Варто підкреслити, що перші найсуттєвіші докази ефективності статинів у пацієнтів з ЦД було отримано за використання симвастатину. За наявності змішаної дисліпідемії (гіперхолестеринемія і гіпертригліцеридемія) слід віддати перевагу аторвастатину чи розувастатину.

Актуальним залишається питання, наскільки статини ефективні щодо попередження розвитку ішемічного інсульту [8, 13, 14, 23]. Атеросклероз є не єдиним чинником ішемічного інсульту. Етіологічний зв’язок між цими двома патологічними станами має підтвердження тільки у третини хворих. Більше того, до недавнього часу існували дані про відсутність кореляції між рівнем ХС ЛПНЩ і частотою розвитку ішемічного інсульту. Проте на сьогодні ці уявлення змінилися. Дані двох метааналізів, проведених нещодавно, показали, що такий зв’язок існує і зниження рівня ХС ЛПНЩ на 1 ммоль/л під впливом статинів сприяє зменшенню частоти мозкового інсульту на 10-17%. Дані одного з останніх метааналізів 12 клінічних досліджень, в яких вивчали ефективність статинів щодо профілактики інсульту, довели зниження ризику цереброваскулярних ускладнень у групах активного лікування на 21%.

У найбільш репрезентативному дослідженні НРS спостерігалось зниження частоти усіх цереброваскулярних ускладнень на 27%. Проте, за беззаперечної ефективності первинної профілактики ішемічного інсульту за допомогою терапії симвастатином (40 мг/добу), препарат практично не впливав на частоту рецидивів ішемічного інсульту. В дослідженні ASCOT відзначено зниження ризику розвитку гострого ішемічного інсульту на 40% за рахунок контролю АТ (<140/90 мм рт. ст.) і додаткове - на 27 % за рахунок прийому аторвастатину, що пов’язують з позитивним впливом препарату щодо попередження розвитку мозкових ішемічних подій. Тільки в одному наявному дослідженні PROSPER, яке планувалось для вивчення впливу правастатину (40 мг/добу) на перебіг ІХС і частоту інсультів у пацієнтів похилого віку, терапія статинами щодо ризику розвитку інсульту не дала позитивних результатів. При цьому ризик смерті внаслідок ІХС знизився на 34 % [22].

*Терапевтичний каскад дії статинів*

Фармакологічна дія статинів є динамічним, багатоступінчастим процесом, що дає підстави говорити про своєрідний терапевтичний каскад ефектів [2]. Початок дії цих препаратів реалізується протягом перших тижнів/місяців і проявляється стабілізацією атероматозних бляшок за рахунок відновлення функції ендотелію, зменшення вираженості судинного запалення. Результати зазначеного етапу дії статинів супроводжуються стабілізацією клінічного стану пацієнтів, зменшенням вираженості проявів ішемії. Важливою характеристикою початкового етапу дії статинів є також їхній позитивний прогностичний вплив, який реалізується після першого року лікування, зокрема щодо показника виживання.

Наступний етап каскаду дії статинів стосується можливості впливу на прогресування атеросклерозу після 2-4 років постійної терапії. Прикладом антиатеросклеротичної дії статинів можуть бути результати досліджень, в яких активна терапія характеризувалась не тільки відсутністю прогресування оклюзії уражених сегментів коронарних артерій (MARS, 1993; CCAIT, 1994; MAAS, 1994; A-PLUS, 2004), але й регресом існуючих атером (REVERSAL, 2004; ASTEROID, 2006).

Третій етап дії статинів відмічається після тривалого (>4 років) лікування. Це етап досягнення основної стратегічної мети терапії: зниження кардіальної та загальної смертності, попередження серцево-судинних ускладнень.

*Побічна дія статинів*

Терапія статинами в цілому характеризується достатньо високою безпекою і доброю переносимістю. Найчастішими побічними ефектами внаслідок прийому статинів були диспепсичні розлади (метеоризм, дискомфорт і біль у шлунку, нудота, закреп, діарея) [54]. Як правило, перелічені явища посилювались у разі підвищення дози лікарського засобу. У випадках, коли адекватний контроль ліпідних показників неможливий через непереносимість високих доз статинів, як перспективну розглядають можливість комбінації статинів з езетимібом. Останній є новаційним препаратом, що блокує всмоктування ХС у кишечнику. Проте вплив такої комбінації на смертність і перебіг захворювання до кінця не визначено. Рідкими (0,01-0,03%), але найбільш серйозними побічними ефектами, пов’язаними з дією статинів, є міопатії, що проявляються м’язовим болем, слабкістю, судомами, підвищенням рівня креатинкінази. Рідко реєстрували лихоманку, дуже рідко - рабдоміоліз, міоглобінемію і ниркову недостатність [54]. Тяжкі травми і оперативні втручання, виражена АГ, тяжкі інфекційні хвороби і метаболічні розлади, неконтрольовані судоми та існуюча ниркова недостатність належать до чинників, що підвищують ймовірність розвитку міопатій при використанні статинів [57]. Ризик міопатій зростає також за умови призначення статинів разом з фібратами, зокрема гемфіброзилом, препаратами нікотинової кислоти, антибіотиками-макролідами (еритроміцин), антивірусними засобами - інгібіторами протеаз (нефазодон), імунодепресантами, циклоспорином.

Статини метаболізуються за допомогою системи печінкових цитохромів Р-450. У зв’язку з цим лікарські засоби (аміодарон, верапаміл, лідокаїн, тарфенадин, лоратадин, діазепам, барбітурати, циметидин, ріфампіцин тощо) і навіть деякі харчові продукти (грейпфрутовий сік), що чинять вплив на активність печінкових цитохромів, зокрема СУР 3А4 і СУР 2С9, можуть значною мірою модифікувати властивості статинів, зокрема біодоступність і тривалість дії. Це необхідно брати до уваги, призначаючи комбіновану, здебільшого багатокомпонентну терапію. Гепатотоксичність - стан, що супроводжується підвищенням рівня печінкових трансаміназ, часто безсимптомним [56] Порушення функції печінки найчастіше спостерігали протягом перших місяців лікування у разі підвищення дози препарату за наявної хронічної патології печінки. Для запобігання можливим реакціям гепатотоксичності статини протипоказані пацієнтам з активними захворюваннями печінки, особам, що зловживають алкоголем, та при стійкому безсимптомному підвищенні рівня печінкових трансаміназ [56]. Перед початком та впродовж терапії рекомендовано контролювати рівень печінкових ферментів та креатинкінази. Підвищення рівня печінкових ферментів більше ніж утричі, а креатинкінази - більше ніж у 10 разів порівняно з верхньою межею норми, потребує негайного припинення терапії статинами, відповідних медичних заходів за показаннями та контролю лабораторних показників до їхньої нормалізації. Серед інших побічних ефектів при застосуванні статинів рідко реєстрували порушення сну, запаморочення, головний біль, алергійні реакції [54].

Отже, сучасна концепція гіполіпідемічної терапії розглядає препарати з фармакологічної групи статинів як засоби першого ряду для вторинної профілактики серцево-судинних ускладнень атеросклерозу [53].

.3 Застосування статинів при лікуванні атеросклерозу та ішемічної хвороби серця

Результати багатоцентрових клінічних досліджень свідчать, що статини не тільки усувають порушення ліпідного обміну, але й чинять суттєвий вплив на виживання, зниження розвитку серцево-судинних ускладнень, а також на прогресування атеросклерозу [58].

Позитивні щодо прогнозу можливості терапії були продемонстровані у широкому спектрі клінічних досліджень з первинної (AFCAPS/TexCAPS, 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 [66, 67]. Статини знижують ризик атеросклеротичних серцево-судинних ускладнень у середньому на 30% [55, 59, 61, 62]. Скандинавське дослідження 4S [71] 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 [51, 52, 69] 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 НРS (Heart Protection Study) [63]. 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 НРS 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 НРS був високий ризик серцево-судинних ускладнень, а не високий рівень ХС, як у більшості інших таких досліджень. У результаті серед учасників НРS 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.

Симвастатин призначали в дозі 40 мг на добу. Пацієнти контрольної групи отримували плацебо. Тривалість терапії склала в середньому 5,5 року. Дослідження продемонструвало ефективність симвастатину щодо попередження основних судинних ускладнень (ІМ, інсульт, потреба в проведенні реваскуляризації). Інтегральний показник щодо частоти розвитку серцево-судинних ускладнень знизився на 24%. Причому позитивні результати спостерігались у різних підгрупах: у чоловіків і жінок; пацієнтів різного віку; а також, що є надзвичайно важливим, незалежно від початкових показників ХС і ХС ЛПНЩ.

Важливим результатом клінічного вивчення статинів, включаючи ловастатин, симвастатин, аторвастатин, є їхній вплив на прогресування атеросклерозу [56, 57, 60, 62]. 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) [62, 68]. 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%; р=0,02). Позитивний вплив на перебіг захворювання і переваги високих доз аторвастатину у порівнянні зі стандартними - правастатину спостерігались і у пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС) у дослідженні PROVE IT [62]. У цьому, одному з найбільших порівняльних досліджень статинів, взяли участь 4162 хворих, госпіталізованих з приводу ГКС, з ознаками гострого ІМ чи з нестабільною стенокардією впродовж попередніх 10 днів. За час стаціонарного спостереження середній рівень ХС ЛПНЩ знизився переважно в групі аторвастатину до 1,60 ммоль/л (для порівняння: в групі правастатину - до 2,46 ммоль/л; р<0,001). Виходячи з динаміки показника С-реактивного протеїну (СРП), високі дози аторвастатину виявляли більш виражену протизапальну дію [64]. Так, під впливом аторвастатину цей показник знизився з 12,3 мг/л до 1,3 мг/л, тоді як при застосуванні правастатину - до 2,1 мг/л. Це дослідження показало і більш суттєвий вплив аторвастатину на сумарний показник смертності від ІХС та частоту розвитку нефатального ІМ.

У дослідженні AVERT [65] вивчали вплив аторвастатину на прогноз у 341 хворого зі стабільною стенокардією і гіперхолестеринемією. У всіх учасників дослідження, за даними коронарографії, виявлено стеноз не менш ніж однієї коронарної артерії (>50%), при цьому клінічні прояви захворювання (напади стенокардії) були помірні чи навіть відсутні. Половині хворих призначали аторвастатин у дозі 80 мг на добу протягом 18 міс. У паралельній групі пацієнтам було проведено ангіопластику з подальшим призначенням звичайного лікування. Результати AVERT виявили переваги активної гіполіпідемічної терапії у зазначеної категорії хворих і чітку тенденцію до зменшення кількості серцево-судинних ускладнень у групі аторвастатину. В Англо-Скандинавському дослідженні (ASCOT-LLA) [70] вивчали результати первинної профілактики ІХС у пацієнтів з АГ і помірним підвищенням рівня ХС (до 6,5 ммоль/л). У дослідження було залучено більше 10 тис. хворих. Окрім АГ в учасників дослідження виявлено додаткові фактори серцево-судинного ризику, причому не менше 3, таких як гіпертрофія лівого шлуночка, зміни на ЕКГ, ЦД 2-го типу, інсульт чи транзиторна ішемічна атака (ТІА) в анамнезі, мікроальбумінурія, протеїнурія, тютюнопаління. Пацієнти отримували адекватну антигіпертензивну терапію і додатково − аторвастатин у дозі 10 мг на добу чи плацебо. За результатами дослідження встановлено, що відносний ризик усіх коронарних ускладнень знизився на фоні призначення аторвастатину на 36 %.

Отже, на сьогодні отримано багато доказів ефективності статинів при лікуванні атеросклерозу та ІХС. Але, порівняно висока вартість статинів, недостатня обізнаність лікарів та хворих про їх ефективність та безпеку негативно впливають на споживання статинів, що в подальшому позначається на високих показниках смертності від ССЗ в Україні протягом багатьох років.

# ***Розділ 2. Об’єкти та методи дослідження***

Об’єктами нашого дослідження стали:

. Асортимент статинів на фармацевтичному ринку України за 2012-2015 рр.

. Асортимент статинів у двох аптеках міста Харкова за 2015 р.

. Результати фармакоепідеміологічних досліджень лікування хворих з ССЗ аторвастатином та розувастатином.

Для виконання задач, поставлених в дипломній роботі, використовували наступні методи:

· АТC/DDD методологія.

· Розрахунок коефіцієнта доступності за показником Cas.

· Частотний та АВС аналізи споживання статинів в 2-х приватних аптеках м. Харкова.

*Аналіз асортименту статинів* та їх середні роздрібні ціни були визначені за даними аналітичної компанії дослідження фармацевтичного ринку "Фармстандарт" та інформаційно-пошукової системи "Моріон" [84]. При аналізі асортименту визначали кількість виробників, вартість упаковки ЛЗ за певний рік. Для аналізу соціально-економічної доступності статинів розраховували показник адекватності платоспроможності (*Са. s.)*, який показує частку заробітної плати, що витрачається на придбання однієї упаковки ЛЗ і розраховується за формулою [85]:

. s. = P/Wa. w. х 100 %, де

. s. - показник адекватності платоспроможності;- середньозважена ціна однієї упаковки ЛЗ за рік;. w. - середня заробітна плата за рік.

Значення величини середньої заробітної плати в Україні за досліджувані роки знаходили на сайті: www.ukrstat.gov.ua.

Усі препарати за торговими найменуваннями (ТН) статинів були розділені на три категорії: високодоступні, значення показника адекватності платоспроможності (Ca. s.) яких було менше 5 %, середньодоступні (Ca. s. більше 5 % і менше 15 %) і малодоступні (Ca. s. більше 15 %) [85].

Розрахунок доступності статинів проводили на курс лікування тривалістю 1 міс. при використанні терапії середньої інтенсивності в наступних добових дозах: симвастатин, ловастатин, флувастатин - 20 мг, аторвастатин, розувастатин - 10 мг, пітавастатин - 2 мг. Прийом статинів в даних дозах дозволяє знизити рівень холестерину ЛПНЩ на 25-30 % від вихідного рівня [80, 86, 87].

**АВС-аналіз** - це розподіл лікарських препаратів на три групи відповідно до об’єму витрат на їх використання. Згідно з цим аналізом всі препарати поділяють на три групи [7]:

· група А - найбільш витратна група, витрати на яку складають 70-80% коштів, але частина її від всього асортименту становить 15-20%;

· група В - середній рівень: 15-20% препаратів від всього асортименту, витрати на які становлять 15-20%;

· група С - 70-80% препаратів від усього асортименту, витрати на які становлять 5-10% [20].

Для проведення АВС-аналізу в аптеці враховували:

. Найменування лікарського препарату (статину).

. Кількість конкретного статину, реалізованого в аптеці протягом 1 року (січень-грудень 2015 р.).

. Частоту реалізації кожного препарату (статину).

Для кожного статину розраховували вартість від реалізації всіх препаратів за рік і за наростаючим відсотком від загальної суми всіх реалізованих засобів виділяли групу А (80% прибутку аптеки), групу В (15% від усіх коштів) та групу С (5% від усіх коштів). Лікарські засоби групи "А" є пріоритетними і найбільш цікавлять при аналізі отриманих результатів. АВС-аналіз проводили за торговими найменуваннями (ТН) ЛЗ.

**Частотний аналіз** передбачає розподіл обраних позицій за частотою вжитку - від найбільш частих до найменш частих. Частотний аналіз - це ретроспективна оцінка частоти вживання того або іншого ЛЗ, що у поєднанні з обліком прибутку дозволяє визначити, на які ЛЗ приходиться основна їх частка: на статини вітчизняних виробників чи іноземних, яких саме МНН статинів. Деякі препарати можуть займати не перші ранги за витратністю, але за частотою реалізації бути лідерами, що також робить їх пріоритетними у закупці. Об’єднання результатів АВС - і частотного аналізів дає змогу оцінювати, на які препарати статини витрачаються гроші відвідувачів аптек:

на оригінальні чи на генеричні препарати?

- на більш сучасні високовартісні препарати з достатньою доказовою базою чи на препарати перших поколінь?

в які препарати доцільно вкладати кошти при їх закупівлі в аптеках?

Аналіз споживання статинів на фармацевтичному ринку проводили за допомогою АТС/DDD-методології [72]. Метод АТС/DDD - міжнародний метод визначення обсягу споживання ліків, що заснований на визначенні кількості вжитих DDD (defined daily dose, встановлена добова доза) ЛП з певним класифікаційним кодом АТХ за певний період часу. Вираження споживання статинів в уніфікованій міжнародній одиниці DDD з урахуванням терапевтичного призначення (АТХ коду) дало змогу порівнювати обсяг та структуру їх споживання в Україні протягом 2013-2015 років.

Класифікація АТХ (Anatomical Therapeutic Chemical classification system) прийнята ВООЗ як міжнародний стандарт методології, призначеної для проведення статистичних досліджень в області споживання ЛП в різних країнах. Система АТХ є багаторівневою та поділяє ЛП на різні групи залежно від їхньої дії на певну анатомічну систему або орган, а також від їх хімічних, фармакологічних або терапевтичних властивостей. Для ЛП, що мають АТХ-код, розраховується DDD (defined daily dose, встановлена добова доза) - середня підтримуюча доза ЛП, що застосовується за основним показанням у дорослих пацієнтів. DDD є формальною одиницею виміру споживання ЛП та розраховується для пацієнта масою тіла 70 кг і не завжди співпадає з добовою дозою препарату, що рекомендується для призначення у довідковій літературі. DDD для кожного ЛП встановлюється виключно ВООЗ. Такі дослідження дозволяють установити показник DDDs  кількість середніх підтримуючих доз (DDD), що були вжиті хворими на певній території (у певному регіоні, медичній установі) за певний період часу (місяць, квартал, рік). Розрахунок DDDs здійснюється за формулою:

DDDs (за певний час) = , де

= кількість проданих упаковок препарату х кількість таблеток в 1 упаковці х вміст діючої речовини 1 таблетці (капсулі) / DDD.- кількість середніх підтримуючих доз (DDD), які були вжиті хворими в Україні за рік на певній території (в конкретному регіоні, медичній або аптечній установі) за певний період (місяць, квартал, рік).

Споживання ЛЗ виражали в DDDs/1000 жителів/день, що розраховували за формулою:



При оцінці споживання користувалися інформаційно-пошуковою сис-темою "МОРІОН" компанії "Фармстандарт" для визначення кількості проданих упаковок ЛП за певний рік. Значення доз DDD аналізованих препаратів знаходили на сайті ВООЗ за АТХ-кодом [72].

# ***Розділ 3. Власні дослідження***

# ***3.1 Аналіз асортименту статинів та їх доступності для населення на фармацевтичному ринку України***

В Україні на 2015 рік зареєстровано 171 ТН препаратів на основі 6 МНН статинів (табл. 3.1). Серед усіх ТН 16 % складають препарати вітчизняного виробництва та 84 % - закордонного. Було проведено кількісний аналіз препаратів за ТН та за МНН групами з 2012 по 2015 роки.

За підсумками аналізу встановлено, що кількість ТН препаратів симвастатину як вітчизняного, так і іноземного виробництва з 2012 по 2015 роки зменшилась на 20 % (2012 рік - 35 ТН, 2015 рік - 29 ТН), а кількість ТН препаратів аторвастатину і розувастатину навпаки збільшилась на 16 % та 100 % (2012 р. - 69 та 27 ТН відповідно; 2015 р. - 82 та 54 ТН відповідно). Серед виробників аторвастатину та розувастатину на фармацевтичному ринку значно переважають виробники іноземних фармкомпаній (80 % та 93 % відповідно), що мають більше можливостей для проведення клінічних досліджень та підтвердження ефективності і безпечності препаратів [87]. Що стосується інших статинів: ловастатину, флувастатину, пітавастатину, то їх асортимент ТН досить обмежений (ловастатин - 1 ТН, флувастатин - 1 ТН, пітавастатин - 4 ТН за 2013-2015 рр.). Динаміка асортименту ТН даних статинів на ринку України за останні 3 роки залишається незмінною, що свідчить про незацікавленість фармацевтичних компаній у розширенні асортименту ловастатину, флувастатину та пітавастатину. Це можна пояснити тим, що пітавастатин, представлений на ринку оригінальним препаратом "Лівазо", відноситься до статинів ІV покоління, які порівняно недавно з’явились 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 [81, 83]. Лова - та флувастатини, що на ринку представлені по одному препарату, є статинами І та ІІ поколінь відповідно. Після проведення багатьох клінічних досліджень було встановлено, що лова - та флувастатини на сьогодні є менш ефективними та безпечними у порівнянні з аторва - та розувастатинами [76, 78, 78, 80]. Зважаючи на переваги аторва - та розувастатину, лікарі їх більше використовують у медичній практиці, тому розширення асортименту ТН лова - та флувастатинів для вітчизняних виробників є недоцільним.

Також треба відзначити те, що асортимент статинів вітчизняного виробництва поступово збільшується, що з економічного боку є дуже важливим аспектом і дає можливість вибору пацієнтам препарату з урахуванням їх фінансових можливостей.

Таблиця 3.1

Асортимент статинів на фармацевтичному ринку України за 2012-2015 рр.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № п/п | МНН статину | Період досліджень | Кількість ТН | Виробник: вітч/інозем. | Діапазон ціни на упаковку, грн. |
| 1. | Симвастатин | 2012 р. | 35 | 7/28 | 22,43 - 195,00 |
|  |  | 2013 р. | 30 | 7/23 | 24,01 - 198,95 |
|  |  | 2014 р. | 37 | 6/31 | 24,61 - 219,21 |
|  |  | 2015 р. | 29 | 5/24 | 10,5 - 178,50 |
| 2. | Ловастатин | 2012 р. | 1 | 1/0 | 52,38 |
|  |  | 2013 р. | 1 | 1/0 | 53,28 |
|  |  | 2014 р. | 1 | 1/0 | 61,81 |
|  |  | 2015 р. | 1 | 1/0 | 70,71 |
| 3. | Флувастатин | 2012 р. | 1 | 0/1 | 249, 20 |
|  |  | 2013 р. | 1 | 0/1 | 267,44 |
|  |  | 2014 р. | 1 | 0/1 | 274,10 |
|  |  | 2015 р. | 1 | 0/1 | 210,76 |
| 4. | Аторвастатин | 2012 р. | 69 | 9/60 | 14,56 - 382,70 |
|  |  | 2013 р. | 71 | 9/62 | 14,00 - 386,14 |
|  |  | 2014 р. | 77 | 14/63 | 18,02 - 1772,82 |
|  |  | 2015 р. | 82 | 17/65 | 24,23 - 1772,82 |
| 5. | Розувастатин | 2012 р. | 27 | 0/27 | 41,24 - 326,31 |
|  |  | 2013 р. | 37 | 4/33 | 4,59 - 291,12 |
|  |  | 2014 р. | 45 | 4/41 | 6,84 - 626,43 |
|  |  | 2015 р. | 54 | 4/50 | 9,62 - 666,08 |
| 6. | Пітавастатин | 2012 р. | 0 | 0/0 | - |
|  |  | 2013 р. | 4 | 0/4 | 143,07 - 644,93 |
|  |  | 2014 р. | 4 | 0/4 | 204,98 - 752,38 |
|  |  | 2015 р. | 4 | 0/4 | 262,90 - 909,50 |
| Усього статинів на фармацевтичному ринку за 2012-2015 рр. | | 2012 р. | 133 | 17/116 | 3,13 - 1029,87 |
|  | | 2013 р. | 144 | 21/123 | 4,59 - 644,93 |
|  | | 2014 р. | 165 | 25/140 | 6,84 - 1771,82 |
|  | | 2015 р. | 171 | 28/143 | 6,83 - 1772,82 |

Таким чином, статини за досліджуваний період на фармацевтичному ринку України представлені в широкому асортименті (6 МНН за діючими речовинами, 613 ТН). Більшість ТН представлено на основі МНН аторвастатину та розувастатину, що мають достатню доказову базу і є клінічно більш ефективними. Ціни в залежності від виробника варіюються від низьких до високих, що дає можливість вибору, а також робить лікування доступним для різних верств населення.

Наступним етапом нашого дослідження було проведення оцінки економічної доступності статинів, які входять до стандарту медичної допомоги хворим на ІХС, та тих що є на фармацевтичному ринку України (рис.3.1).

З метою аналізу фінансової доступності статинів були розраховані показники адекватності платоспроможності всіх ТН статинів, представлених на фармацевтичному ринку протягом 2012-2015 років.

Низький показник адекватності платоспроможності (Ca. s.) до 5 %, забезпечує доступність препаратів і гарантує їх споживання в умовах низької платоспроможності населення.



Рис. 3.1 Доступність статинів у % в динаміці протягом 2012-2015 рр.

Встановлено, що у 2012 році до високодоступних статинів (для яких Ca. s. менше 5 %) відносились 94,3 % симвастатинів, 100% лова - та флувастатинів, 97,1 % аторвастатинів, 92,6 % розувастатинів. У 2013 році до високодоступних статинів відносились 100 % симва-, лова - та флувастатинів, 97,1 % аторвастатинів, 94,6 % розувастатинів, 25 % пітавастатинів. Отже, окрім пітавастатинів переважна більшість статинів була високодоступними для населення України у 2013 році. У 2014 р. та 2015 р. до високодоступних статинів відносились 94,4 % та 92,6 % відповідно симвастатинів, 100 % за обидва роки лова - та флувастатинів, 94,8 % за обидва роки аторвастатинів, 88,9 % та 92,6 % відповідно розувастатинів, 25 % та 83,3 % відповідно пітавастатинів. До середньодоступних було віднесено значно меншу кількість статинів, що склала для симвастатину, аторвастатину та розувастатину - 2,9-11,1% від усіх ТН за 2012-2015 роки. Серед пітавастатинів у 2013-2014 р. р. до середньодоступних було віднесено 75 %, а у 2015 р. - 16,7 %, що свідчить про зростання доступності статинів ІV покоління для українських пацієнтів. Низькодоступних статинів (показник Ca. s. більше 15 %) за період досліджень 2012-2015 рр. не виявлено.

Отже, вказана динаміка показників адекватності платоспроможності показала, що доступність статинів протягом досліджуваного періоду поступово збільшується, до середньодоступних переважно відносяться статини останнього покоління - пітавастатини, а низькодоступних серед статинів в Україні не виявлено.

Таким чином, більшість статинів є високодоступними для споживача, про що свідчить низький показник адекватності платоспроможності.

# ***3.2 Дослідження обсягів споживання статинів в Україні за методом АТС/DDD***

За даними системи "Моріон" компанії "Фармстандарт" нами був проведений аналіз обсягу аптечних продажів статинів за 2013-2015 рр.

Проведений аналіз показав, що виручка у грошовому еквіваленті від реалізації всіх статинів окрім розувастатину щороку знижувалась (рис. 3.2).



Рис. 3.2 Показники кількості реалізованих упаковок статинів у грошовому еквіваленті протягом 2013-2015 років

За кількістю реалізованих упаковок за 2013-2015 роки перше місце займає аторвастин, а друге - розувастатин. Інші статини (симва-, лова - та пітавастатин) реалізовувалися на ринку в значно меншій кількості.

Згідно з отриманими результатами найбільшу кількість споживання на 1 жителя України в день має аторвастин, але з кожним роком його споживання зменшується, а споживання розувастатину з кожним зростає (рис. 3.3).



Рис. 3.3 Результати споживання статинів на 1000 жителів України в день протягом 2013-2015 років

Отже, проведений аналіз динаміки споживання статинів показав, що у двох показниках (DDDs/1000/день та кількості реалізованих упаковок) двома лідерами є аторвастатинта та розувастатин. Для того, щоб перевірити які статини в основному споживають українські пацієнти сьогодні - дешеві генеричні або дорогі імпортні було проведено дослідження споживання препаратів цієї групи у двох приватних аптеках м. Харкова.

# ***3.3 АВС та частотний аналіз споживання статинів за результатами продажів у приватній аптеці № 1 м. Харкова***

Аптека № 1 розташована в м. Харкові біля метро Студентська. Асортимент ліків та засобів медичного призначення в даній аптечній установі складає ~ 10 000 торгових найменувань.

В аптечній установі № 1 статини були представлені 28 ТН у вигляді 3 МНН (Аторвастатин, Симвастатин, Розувастатин) (табл.3.3). Всі статини в аптеці були представлені 9-ма іноземними виробниками та 3-ма вітчизняними.

Таблиця 3.3

Результати продажів статинів в аптеці № 1 за 12 місяців

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № з/п | МНН препарату | Торгове найменування препарату | Фірма виробник ЛЗ (країна) | Форма випуску ЛЗ | Кількість реалізов. упак. | Ціна упак. грн. | Сума продажів за 12 міс., грн |
| 1 | симвастатин | ВАЗИЛІП | KRKA (Словенія) | 10 мг, №28 | 10 | 148 | 1480 |
| 2 | аторвастатин | АТОКОР | Reddy's (Індія) | 20 мг, №30 | 13,3 | 132 | 1760,9 |
| 3 | аторвастатин | АТОРВАКОР | Фармак (Україна) | 20 мг №30 | 28 | 87 | 2436 |
| 4 | аторвастатин | АТОРИС | KRKA (Словенія) | 10 мг, №90 | 11,6 | 390 | 4539,6 |
| 5 | аторвастатин | АТОРИС | KRKA (Словенія) | 10 мг, №90 | 12,6 | 486 | 6147,9 |
| 6 | аторвастатин | АТОРИС | KRKA (Словенія) | 40 мг,№90 | 7,4 | 794 | 4401,5 |
| 7 | аторвастатин | ЛІВОСТОР | КВЗ (Україна) | 10 мг, №30 | 18 | 64 | 1152 |
| 8 | аторвастатин | АТОРВАКОР | Фармак (Україна) | 20 мг №40 | 11,25 | 102 | 1147,5 |
| 9 | аторвастатин | ЛІПРИМАР | Pfizer (США) | 10 мг, №30 | 11 | 846 | 9306 |
| 10 | аторвастатин | ТОЛЕВАС | Nobel (Туреччина) | 10 мг №30 | 15 | 166 | 2490 |
| 11 | аторвастатин | ТОЛЕВАС | Nobel (Туреччина) | 10 мг №30 | 31 | 210 | 6510 |
| 12 | аторвастатин | ТОРВАКАРД | Zentiva (Чешська Респ) | 10 мг№90 | 3,42 | 313 | 1070,5 |
| 13 | аторвастатин | ТОРВАКАРД | Zentiva (Чешська Респ) | 20 мг №90 | 8,3 | 350 | 2905 |
| 14 | аторвастатин | ТУЛІП | Sandoz (Швейцарія) | 20 мг№30 | 7 | 352 | 2450 |
| 15 | аторвастатин | КЛІВАС | Фарма Старт (Україна) | 10 мг №30 | 32 | 77 | 2464 |
| 16 | розувастатин | КЛІВАС | Фарма Старт (Україна) | 20 мг №30 | 28 | 126 | 3528 |
| 17 | розувастатин | КРЕСТОР | AstraZeneca (Великобританія) | 10 мг№28 | 12 | 259 | 3108 |
| 18 | розувастатин | КРЕСТОР | AstraZeneca (Великобританія) | 20 мг №28 | 4 | 559 | 2236 |
| 19 | розувастатин | МЕРТЕНІЛ | Gedeon Richter (Угорщина) | 10 мг №30 | 8 | 226 | 1808 |
| 20 | розувастатин | РОЗАРТ | Actavis Group (Ірландія) | 10 мг №90 | 31 | 284 | 8804 |
| 21 | розувастатин | РОЗАРТ | Actavis Group (Ірландія) | 20 мг №90 | 17 | 375 | 6375 |
| 22 | розувастатин | МЕРТЕНІЛ | Gedeon Richter (Угорщина) | 10 мг, №30 | 5,8 | 191 | 1102,1 |
| 23 | розувастатин | РОЗУКАРД | Zentiva (Чехія) | 20 мг №90 | 23,33 | 380 | 8865,4 |
| 24 | розувастатин | РОКСЕРА | KRKA (Словенія) | 10 мг №90 | 31 | 320 | 9920 |
| 25 | розувастатин | РОКСЕРА | KRKA (Словенія) | 15 мг №30 | 21 | 117 | 2457 |
| 26 | розувастатин | РОКСЕРА | KRKA (Словенія) | 15 мг №90 | 20 | 236 | 4720 |
| 27 | розувастатин | РОКСЕРА | KRKA (Словенія) | 20 мг №60 | 23 | 415 | 9545 |
| 28 | розувастатин | РОКСЕРА | KRKA (Словенія) | 30 мг№90 | 17 | 395 | 6715 |
| **Усього** | | | | | | | 119444, |

Загальна сума реалізації від статинів за рік у грошовому еквіваленті склала 119444,4 грн. Розподіл виручки в аптеці від їх реалізації наведено в табл.3.4.

Аналіз отриманих даних показав, що найбільшим лідером серед статинів за об’ємом реалізації в грошових одиницях за МНН став розувастатин, реалізація його склала виручку в аптеці - 62,43%.

Таблиця 3.4

Прибуток аптеки №1 від реалізації статинів протягом 12 місяців

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Назва МНН статину | Сума від реалізації, грн | % від заг. суми |
| Симвастатин | 1480,0 | 1,24 |
| Аторвастатин | 46355,38 | 38,80 |
| Розувастатин | 71609,02 | 62,43 |

Результати АВС-аналізу (табл.3.5) показали, що асортимент статинів в аптеці №1 розподілився на групи наступним чином:

*Група А*: 15 препаратів складає 53,57 % номенклатури та забезпечує 79,85 % виручки аптеки.

*Група В*: 8 препаратів складає 28,57 % номенклатури та забезпечує 15,19 % виручки аптеки.

*Група С*: 5 препаратів складає 17,85% номенклатури та забезпечує 4,96% виручки аптеки.

Таблиця 3.5

Розподіл за АВС-рангом статинів, представлених в аптеці №1

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № з/п | МНН препарату | ТН препарату | Форма випуску ЛЗ | Кількість реалізов. упак. | Ціна упак. грн. | Сума об'єму реалізов за 12 міс., грн. | % від прода-жів | АВС ранг |
| 1 | розувастатин | РОКСЕРА | 10 мг №90 | 31 | 320 | 9920 | 8,31 | А |
| 2 | розувастатин | РОКСЕРА | 20 мг №60 | 23 | 415 | 9545 | 7,99 | А |
| 3 | аторвастатин | ЛІПРИМАР | 10 мг №30 | 11 | 846 | 9306 | 7,79 | А |
| 4 | розувастатин | РОЗУКАРД | 20 мг №90 | 23,33 | 380 | 8865,4 | 7,42 | А |
| 5 | розувастатин | РОЗАРТ | 10 мг №90 | 31 | 284 | 8804 | 7,37 | А |
| 6 | розувастатин | РОКСЕРА | 30 мг №90 | 17 | 395 | 6715 | 5,62 | А |
| 7 | аторвастатин | ТОЛЕВАС | 10 мг №30 | 31 | 210 | 6510 | 5,45 | А |
| 8 | розувастатин | РОЗАРТ | 20 мг №90 | 17 | 375 | 6375 | 5,34 | А |
| 9 | аторвастатин | АТОРИС | 10 мг №90 | 12,6 | 486 | 6147,9 | 5,15 | А |
| 10 | розувастатин | РОКСЕРА | 15 мг №90 | 20 | 236 | 4720 | 3,95 | А |
| 11 | аторвастатин | АТОРИС | 10 мг №90 | 11,6 | 390 | 4539,6 | 3,8 | А |
| 12 | аторвастатин | АТОРИС | 40 мг №90 | 7,4 | 794 | 4401,5 | 3,68 | А |
| 13 | розувастатин | КЛІВАС | 20 мг №30 | 28 | 126 | 3528 | 2,95 | А |
| 14 | розувастатин | КРЕСТОР | 10 мг №28 | 12 | 259 | 3108 | 2,6 | А |
| 15 | аторвастатин | ТОРВАКАРД | 20 мг №90 | 8,3 | 350 | 2905 | 2,43 | А |
| 16 | аторвастатин | ТОЛЕВАС | 10 мг №30 | 15 | 166 | 2490 | 2,1 | В |
| 17 | аторвастатин | КЛІВАС | 10 мг №30 | 32 | 77 | 2464 | 2,06 | В |
| 18 | розувастатин | РОКСЕРА | 15 мг №30 | 21 | 117 | 2457 | 2,05 | В |
| 19 | аторвастатин | ТУЛІП | 20 мг №30 | 7 | 352 | 2450 | 2,05 | В |
| 20 | аторвастатин | АТОРВАКОР | 20 мг №30 | 28 | 87 | 2436 | 2,03 | В |
| 21 | розувастатин | КРЕСТОР | 20 мг №28 | 4 | 559 | 2236 | 1,87 | В |
| 22 | розувастатин | МЕРТЕНІЛ | 10 мг №30 | 8 | 226 | 1808 | 1,51 | В |
| 23 | аторвастатин | АТОКОР | 20 мг №30 | 13,3 | 132 | 1760,9 | 1,47 | В |
| 24 | симвастатин | ВАЗИЛІП | 10 мг №28 | 10 | 148 | 1480 | 1,23 | С |
| 25 | аторвастатин | ЛІВОСТОР | 10 мг №30 | 18 | 64 | 1152 | 0,96 | С |
| 26 | аторвастатин | АТОРВАКОР | 20 мг №40 | 11,25 | 102 | 1147,5 | 0,96 | С |
| 27 | розувастатин | МЕРТЕНІЛ | 10 мг №30 | 5,8 | 191 | 1102,1 | 0,92 | С |
| 28 | аторвастатин | ТОРВАКАРД | 10 мг №90 | 3,42 | 313 | 1070,5 | 0,89 | С |

До групи "А", що є пріоритетною в даному аптечному закладі, в найбільшій кількості увійшли розувастатини (9 ТН), а в меншій - аторвастатини (6 ТН). Один симвастатин, що був присутній у продажу в аптечній установі увійшов у найменш витратну групу "С". Таким чином, основну виручку від реалізації статинів в даній аптеці дає розувастатин.

Наступним етапом даного дослідження став частотний аналіз статинів, що були реалізовані в даній аптеці протягом 12 місяців (січень-грудень 2015 року).

Таблиця 3.6

Результати частотного аналізу від реалізації статинів в аптеці №1

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № з / п | МНН препарату | ТН препарату | Форма випуску ЛЗ | Кількість реалізов. упак. | АВС ранг |
| 1 | розувастатин | КЛІВАС | 10 мг №30 | 32 | В |
| 2 | розувастатин | РОКСЕРА | 10 мг №90 | 31 | А |
| 3 | розувастатин | РОЗАРТ | 10 мг №90 | 31 | А |
| 4 | аторвастатин | ТОЛЕВАС | 10 мг №30 | 31 | В |
| 5 | розувастатин | КЛІВАС | 20 мг №30 | 28 | А |
| 6 | аторвастатин | АТОРВАКОР | 20 мг №30 | 28 | В |
| 7 | розувастатин | РОЗУКАРД | 20 мг №90 | 23,33 | А |
| 8 | розувастатин | РОКСЕРА | 20 мг №60 | 23 | А |
| 9 | розувастатин | РОКСЕРА | 15 мг №30 | 21 | А |
| 10 | розувастатин | РОКСЕРА | 15 мг №90 | 20 | А |
| 11 | аторвастатин | ЛІВОСТОР | 10 мг №30 | 18 | С |
| 12 | розувастатин | РОКСЕРА | 30 мг№90 | 17 | А |
| 13 | розувастатин | РОЗАРТ | 20 мг №90 | 17 | А |
| 14 | аторвастатин | ТОЛЕВАС | 10 мг №30 | 15 | В |
| 15 | аторвастатин | АТОКОР | 20 мг №30 | 13,3 | В |
| 16 | аторвастатин | АТОРИС | 10 мг №90 | 12,6 | А |
| 17 | розувастатин | КРЕСТОР | 10 мг №28 | 12 | А |
| 18 | аторвастатин | АТОРИС | 10 мг №90 | 11,6 | А |
| 19 | аторвастатин | АТОРВАКОР | 20 мг №40 | 11,25 | С |
| 20 | аторвастатин | ЛІПРИМАР | 10 мг №30 | 11 | А |
| 21 | симвастатин | ВАЗИЛІП | 10 мг №28 | 10 | С |
| 22 | аторвастатин | ТОРВАКАРД | 20 мг №90 | 8,3 | С |
| 23 | розувастатин | МЕРТЕНІЛ | 10 мг №30 | 8 | С |
| 24 | аторвастатин | АТОРИС | 40 мг №90 | 7,4 | А |
| 25 | аторвастатин | ТУЛІП | 20 мг №30 | 7 | В |
| 26 | розувастатин | МЕРТЕНІЛ | 10 мг №30 | 5,8 | В |
| 27 | розувастатин | КРЕСТОР | 20 мг №28 | 4 | А |
| 28 | аторвастатин | ТОРВАКАРД | 10 мг №90 | 3,42 | С |

Результати частотного аналізу показали, що протягом досліджуваного періоду до 10-топ лідерів за кількістю реалізованих упаковок увійшли 2 препарати аторвастатину та 8 препаратів розувастатину. Безумовним лідером став розувастатин "Клівас, табл.10 мг №30" (Фарма Старт, Україна) - 32 реалізовані упаковки при вартості за 1 упаковку 77 грн. Слід також відмітити, що друге і третє місця протягом 12 місяців поділили з рівним рангом розувастатини "Роксера, 10 мг № 90" (KRKA, Словенія) та "Розарт, 10 мг № 90" (Actavis Group, Ірландія)) − по 31 реалізованій упаковці. За АВС-рейтингом препарати з ТОП-10 за кількістю реалізованих упаковок входили переважно до групи "А" (7 ЛЗ). Слід відмітити, що деякі з них мали достатньо високий рейтинг в групі "А": препарати "Роксера, 10 мг №90" - 1 місце, "Розарт, 10 мг № 90" - 5 місце, що свідчить про значний попит на дані препарати розувастатину, незважаючи на високу вартість упаковки препаратів.

# ***3.4 АВС та частотний аналіз споживання статинів за результатами продажів у приватній аптеці №2 м. Харкова***

Аптека № 2 розташована біля м. Масельского у супермаркеті Велмарт. Асортимент ліків та засобів медичного призначення складає ~ 7 000 найменувань. В аптеці № 2 статини представлені 17 ТН, у вигляді 3 МНН (аторвастатин, симвастатин, розувастатин), 2-х іноземних виробників та 4-ма вітчизняних (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Результати реалізації статинів в аптеці № 2 за 12 місяців

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № з/п | МНН препарату | | | ТН препарату | | Фірма виробник ЛЗ (країна) | | Форма випуску ЛЗ | | Кіль-кість реалі-зов. упак. | | Ціна упак. грн. | Сума прода-жів за 12 міс., грн | |
| 1 | симвастатин | | | ВАЗОСТАТ-ЗДОРОВ'Я | | Здоров'я (Україна) | | 10 мг №30 | | 19 | | 52,8 | 1003,2 | |
| 2 | симвастатин | | | ВАЗОСТАТ-ЗДОРОВ'Я | | Здоров'я (Україна) | | 20 мг №30 | | 19 | | 70,5 | 1339,5 | |
| 3 | | аторвастатин | АТОРВАКОР | | Фармак (Україна) | | 10 мг №60 | | 26 | | 117,45 | | | 3053,7 |
| 4 | | аторвастатин | АТОРВАКОР | | Фармак (Україна) | | 20 мг №30 | | 22 | | 79,95 | | | 1758,9 |
| 5 | | аторвастатин | АТОРИС | | KRKA (Словенія) | | 20 мг №90 | | 16,86 | | 470,25 | | | 7928,4 |
| 6 | | аторвастатин | ЕТСЕТ | | Кусум Фарма (Україна) | | 20мг №83 | | 24 | | 240,1 | | | 5762,4 |
| 7 | | аторвастатин | ТОРВАКАРД | | Зентива (Чехія) | | 20мг №30 | | 8 | | 140,4 | | | 1123,2 |
| 8 | | аторвастатин | ТОРВАКАРД | | Зентива (Чехія) | | 20мг №90 | | 13,1 | | 328,95 | | | 4306 |
| 9 | | розувастатин | КЛІВАС | | Фарма Старт (Україна) | | 20 мг №30 | | 32 | | 67,8 | | | 2169,6 |
| 10 | | розувастатин | КЛІВАС | | Фарма Старт (Україна) | | 20 мг №10 | | 24 | | 109,45 | | | 2626,8 |
| 11 | | розувастатин | КЛІВАС | | Фарма Старт (Україна) | | 10 мг №30 | | 16 | | 145,5 | | | 2328 |
| 12 | | розувастатин | МЕРТЕНІЛ | | Gedeon Richter (Угорщина) | | 20 мг №30 | | 19 | | 259,25 | | | 4925,6 |
| 13 | | розувастатин | РОЗАРТ | | Actavis Group (Ірландія) | | 10 мг №90 | | 31 | | 284 | | | 8804 |
| 14 | | розувастатин | РОЗАРТ | | Actavis Group (Ірландія) | | 20 мг № 90 | | 17 | | 375 | | | 6375 |
| 15 | | розувастатин | МЕРТЕНІЛ | | Gedeon Richter (Угорщина) | | 10 мг №30 | | 21,33 | | 59,4 | | | 1267 |
| 16 | | розувастатин | РОКСЕРА | | KRKA (Словенія) | | 10 мг №30 | | 6 | | 95,55 | | | 573,3 |
| 17 | | розувастатин | РОКСЕРА | | KRKA (Словенія) | | 10 мг №90 | | 22 | | 270,95 | | | 5960,9 |

Здоров'я (Україна)

|  |  |
| --- | --- |
| **Усього** | 61405,5 |

Загальна сума реалізації від статинів за рік у грошовому еквіваленті склала 61405,5 грн. Розподіл віручки від їх реалізації наведено в табл.3.8.

Аналіз отриманих даних показав, що найбільшим лідером серед статинів за об’ємом реалізації в грошових одиницях серед МНН став розувастатин, реалізація якого принесла виручку аптеці - 63,66 %.

Таблиця 3.8

Виручка аптеки №1 від реалізації статинів протягом 12 місяців

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Назва МНН статину | Сума від реалізації, грн | % від заг. суми |
| Симвастатин | 2342,7 | 4,26 |
| Аторвастатин | 18503,42 | 33,63 |
| Розувастатин | 35030,37 | 63,66 |

Результати АВС-аналізу (табл.3.9) показали, що асортимент статинів в аптеці №2 розподілився на групи наступним чином:

*Група А*: 9 препаратів складає 52,94 % номенклатури та забезпечує 80,95 % виручки аптеки.

*Група В*: 5 препаратів складає 29,41 % номенклатури та забезпечує 14,66 % виручки аптеки.

*Група С*: 3 препаратів складає 17,65% номенклатури та забезпечує 4,39 % виручки аптеки.

Таблиця 3.9

Розподіл за АВС-рангом статинів, представлених в аптеці №2

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № з/п | МНН препарату | ТН препарату | Форма випуску ЛЗ | Кількість реалізов. упак. | Ціна упак. грн. | Сума об'єму реалізації за 12 міс., грн. | % від реаліз. | АВС ранг |
| 1 | розувастатин | РОЗАРТ | 10 мг №90 | 31 | 284 | 8804 | 14,3 | А |
| 2 | аторвастатин | АТОРИС | 20 мг №90 | 16,86 | 470,25 | 7928,4 | 12,91 | А |
| 3 | розувастатин | РОЗАРТ | 20 мг № 90 | 17 | 375 | 6375 | 10,38 | А |
| 4 | розувастатин | РОКСЕРА | 10 мг №90 | 22 | 270,95 | 5960,9 | 9,7 | А |
| 5 | аторвастатин | ЕТСЕТ | 20мг №83 | 24 | 240,1 | 5762,4 | 9,38 | А |
| 6 | розувастатин | МЕРТЕНІЛ | 20 мг №30 | 19 | 259,25 | 4925,6 | 8,02 | А |
| 7 | аторвастатин | ТОРВАКАРД | 20мг №90 | 13,1 | 328,95 | 4306 | 7,01 | А |
| 8 | аторвастатин | АТОРВАКОР | 10 мг №60 | 26 | 117,45 | 3053,7 | 4,97 | А |
| 9 | розувастатин | КЛІВАС | 20 мг №10 | 24 | 109,45 | 2626,8 | 4,28 | А |
| 10 | розувастатин | КЛІВАС | 10 мг №30 | 16 | 145,5 | 2328 | 3,79 | В |
| 11 | розувастатин | КЛІВАС | 20 мг №30 | 32 | 67,8 | 2169,6 | 3,62 | В |
| 12 | аторвастатин | АТОРВАКОР | 20 мг №30 | 22 | 79,95 | 1758,9 | 2,86 | В |
| 13 | симвастатин | ВАЗОСТАТ-ЗДОРОВ'Я | 20 мг №30 | 19 | 70,5 | 1339,5 | 2,18 | В |
| 14 | розувастатин | МЕРТЕНІЛ | 10 мг №30 | 21,33 | 59,4 | 1267 | 2,06 | В |
| 15 | аторвастатин | ТОРВАКАРД | 20мг №30 | 8 | 140,4 | 1123,2 | 1,83 | С |
| 16 | симвастатин | ВАЗОСТАТ-ЗДОРОВ'Я | 10 мг №30 | 19 | 52,8 | 1003,2 | 1,63 | С |
| 17 | розувастатин | РОКСЕРА | 10 мг №30 | 6 | 95,55 | 573,3 | 0,93 | С |

До групи "А", що є пріоритетною в даному аптечному закладі, в найбільшій кількості увійшли розувастатини (5 ТН), а в меншій - аторвастатини (4 ТН). Два симвастатини, що були присутні в асортименті аптечної установи увійшли до груп "В" та "С". Основна виручка від реалізації статинів в даній аптеці відбувається за рахунок розувастатину. Наступним етапом даного дослідження став частотний аналіз статинів, що були реалізовані в аптеці № 2 протягом 12 місяців (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Результати частотного аналізу від реалізації статинів в аптеці №2

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № з / п | МНН препарату | Торгове найменування препарату | Форма випуску ЛЗ | Кількість реалізов. упак. | АВС ранг |
| 1 | розувастатин | КЛІВАС | 20 мг №30 | 32 | В |
| 2 | розувастатин | РОЗАРТ | 10 мг №90 | 31 | А |
| 3 | аторвастатин | АТОРВАКОР | 10 мг №60 | 26 | А |
| 4 | аторвастатин | ЕТСЕТ | 20мг №83 | 24 | А |
| 5 | розувастатин | КЛІВАС | 20 мг №10 | 24 | А |
| 6 | розувастатин | РОКСЕРА | 10 мг №90 | 22 | А |
| 7 | аторвастатин | АТОРВАКОР | 20 мг №30 | 22 | В |
| 8 | розувастатин | МЕРТЕНІЛ | 10 мг №30 | 21,33 | В |
| 9 | розувастатин | МЕРТЕНІЛ | 20 мг №30 | 19 | А |
| 10 | симвастатин | ВАЗОСТАТ-ЗДОРОВ'Я | 20 мг №30 | 19 | В |
| 11 | симвастатин | ВАЗОСТАТ-ЗДОРОВ'Я | 10 мг №30 | 19 | С |
| 12 | розувастатин | РОЗАРТ | 20 мг № 90 | 17 | А |
| 13 | аторвастатин | АТОРИС | 20 мг №90 | 16,86 | А |
| 14 | розувастатин | КЛІВАС | 10 мг №30 | 16 | В |
| 15 | аторвастатин | ТОРВАКАРД | 20мг №90 | 13,1 | А |
| 16 | аторвастатин | ТОРВАКАРД | 20мг №30 | 8 | С |
| 17 | розувастатин | РОКСЕРА | 10 мг №30 | 6 | С |

Результати частотного аналізу показали, що протягом досліджуваного періоду до 10-топ лідерів за кількістю реалізованих упаковок увійшли 3 аторвастатини, 6 розувастатинів та 1 симвастатин. Безумовним лідером став розувастатин "Клівас, табл.10 мг №30" (Фарма Старт, Україна) - 32 реалізовані упаковки при вартості за 1 упаковку 77,80 грн. Слід також відмітити, що друге і третє місця протягом 12 місяців поділили розувастатин "Розарт, 10 мг № 90" (Actavis Group, Ірландія) − 31 реалізована упаковка та аторвастатин "Аторвакор, 10 мг №60" (Фармак, Україна) - 26 реалізованих упаковок. За АВС-рейтингом препарати з ТОП-10 за кількістю реалізованих упаковок входили переважно до групи "А" (6 ЛЗ). Слід відмітити, що деякі з них мали достатньо високий рейтинг в групі "А": аторвастатин "Етсет,20 мг №83" − 5 місце, розувастатин "Розарт, 10 мг № 90" − 1 місце, що свідчить про значний попит на дані препарати, незважаючи на високу вартість упаковки препаратів (240,1 та 284 грн відповідно).

# ***3.5 Виділення статинів-лідерів споживання у 2-х аптеках та аналіз їх доказової бази***

Таким чином, розувастатин та аторвастатин мали більший обсяг споживання у двох аптеках м. Харкова (рис. 3.4 та 3.5). Доцільним було дослідити їх доказову базу та виявити переваги кожного з них.



Рис. 3.4 Реалізація статинів в аптеці №1 за 12 місяців у %



Рис. 3.5 Реалізація статинів в аптеці №2 за 12 місяців у %

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology − ESC) та Європейського товариства атеросклерозу (European Atherosclerosis Society − EAS) з лікування дисліпідемій, вірною стратегією при лікуванні гіперхолестеринемії є застосування статинів аж до максимально рекомендованої чи максимально переносимої дози для досягнення цільового рівня показників ліпідного обміну (клас доказів І, рівень доказовості А). У більшості пацієнтів цільового рівня цих показників можна досягти за допомогою монотерапії статинами (Perk J. et al., 2012).

Результати великомасштабних клінічних досліджень показали, що розувастатин забезпечує більш суттєве зниження рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), ніж інші статини, що дозволяє досягти цільового рівня ХС ЛПНЩ більшій кількості пацієнтів (Nicholls S. J. et al., 2010). Крім того, розувастатин має благотворний вплив на інші компоненти ліпідного профілю: знижує рівень тригліцеридів і аполіпопротеїну (Apo) B у плазмі крові, підвищує рівень антиатерогенного холестерину ліпо - протеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), а також сприяє модифікації розміру часток ХС ЛПНЩ та розподілу його субфракцій до менш атерогенного фенотипу (Hu M., Tomlinson B., 2013). Розувастатин як представник класу статинів виявляє сприятливі ліпіднезалежні плейотропні ефекти, наприклад антиоксидантний та антитромботичний, а також здатний покращувати функції ендо - телію (Athyros V. G. et al., 2009; Blum A., Shamburek R., 2009).

Докладний і всеосяжний огляд даних літератури щодо ефективності та безпеки розувастатину, що включає результати всіх клінічних досліджень із застосуванням цього препарату, опубліковані до 2012 р. включно, складено А. Luvai та співавторами (2012), до 2013 р. включно − M. Hu, B. Tomlinson (2013). Результати багатого клінічного досвіду щодо застосування розувастатину для зручності скомпоновано згідно з метою його призначення. Ефективність та переносимість розувастатину за даними деяких великих рандомізованих досліджень представлено в таблиці 3.11.

Таблиця 3.11

Ефективність та переносимість розувастатину за даними деяких великих рандомізованих досліджень

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Дослідження | Учасники | Термін спостереження | Група терапії | Кінцеві точки | Результат | Безпека та переносимість |
| JUPITER | Практично здорові, з нормальним рівнем ХС ЛПНЩ та підвищеним рівнем СРБ (n=17 802) | 1,9 року | Розувастатин 20 мг; плацебо | Поява перших великих серцево - судинних подій, у тому числі комбінована частота розвитку нефатального інфаркту міокарда, нефатального інсульту, госпіталізація з приводу нестабільної стенокардії, проведення артеріальної реваскуляризації, а також смертність від серцево-судинних причин | Зниження частоти досягнення первинних кінцевих точок у групі розувастатину на 44% | Міопатії та раку у групі розувастатину не відзначено. Виявлено більш високу частоту розвитку ЦД за повідомленнями лікарів |
| CORONA | Пацієнти віком ≥60 років із систо - лічною серцевою недостатністю (II-IV клас за NYHA) (n=5011) | 33 міс | Розувастатин 10 мг; плацебо | Первинна кінцева точка: смерть від серцево-судинних причин, нефатальний інфаркт міокарда чи нефатальний інсульт. Вторинні кінцеві точки: будь-яка коронарна подія, смерть від серцево-судинних причин, кількість госпіталізацій | Зменшення кількості госпіталізацій внаслідок серцево-судинних причин; тенденція до зниження частоти досягнення первинних кінцевих точок не досягла рівня статистичної вірогідності | Надмірної частоти міопатії чи інших побічних ефектів у групі розувастатину не відзначено |
| STELLAR | Дорослі з гіперхолестери - немією (ХС ЛПНЩ ≥160 і ≤ 250 мг/дл) рівнем тригліцери - дів ≤40 мг/дл (n=2431) | 6 тиж | Розувастатин, аторвастатин, правастатин, симвастатин у різних дозах | Первинні кінцеві точки: зміна рівнів ХС ЛПНЩ, тригліцеридів, ХС ЛПВЩ порівняно з базовими показниками. Вторинні кінцеві точки: досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ | 1. Розувастатин знижує рівень ХС ЛПНЩ у середньому на 8,2% ефективніше за аторвастатин, на 26% - за праваста - тин, на 12-18%% − за симвастатин 2. Розувастатин впливає на рівень загального ХС і ХС ЛПВЩ сильніше за інші статини, на рівень тригліцеридів − за симвастатин і правастатин 3. Вища ефективність розувастатину щодо досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ | Переносимість усіх препаратів зіставна |
| PULSAR | Дорослі з гіперхолестеринемією (ХС ЛПНЩ ≥3,4 і ≤5,7 ммоль/л), ІХС, атеросклеро зом (n=996) | 6 тиж | Розувастатин 10 мг, аторвастатин 20 мг | Первинні кінцеві точки: зміна рівнів ХС ЛПНЩ, тригліцеридів, ХС ЛПВЩ порівняно з базовими показниками Вторинні кінцеві точки: досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ, зміни рівнів інших ліпідів і ліпопротеїдів, рентабельність, безпека. | 1. Розувастатин значно більше знижує рівень ХС ЛПНЩ 2. Розувастатин краще впливає на рівень ХС ЛПВЩ 3. У групі розувастатину більше пацієнтів досягли цільових рівнів ХС ЛПНЩ (68,8% проти 62,5%; р ≤0,05 4. Застосування розувастатину в дозі 10 мг економічно більш вигідне порівняно з аторвастатином у дозі 20 мг | 1. Частота небажаних явищ зіставна (розувастатин 27,5%; аторвастатин 26,1%) 2. Жодного випадку рабдоміолізу, печінкової чи ниркової недостатності |

Отже,розувастатин − ефективний і безпечний статин, що оптимально підходить для терапії у більшості пацієнтів, які потребують первинної чи вторинної профілактики ССЗ. У групі пацієнтів із дуже високим кардіовас - кулярним ризиком, якщо передбачається значне зниження рівня ХС ЛПНЩ, розувастатин слід потенційно розглядати як препарат із певними перевагами порівняно з іншими статинами. Доцільність застосування розувастатину у пацієнтів із нижчим серцево-судинним ризиком, враховуючи вартість препарату, стає реальною з появою на українському ринку доступних генеричних препаратів. Вітчизняні лікарі мають позитивний досвід застосування препарату Клівас (розувастатин) виробництва Фарма Старт (Україна), представленого у дозах 5; 10; 20 та 40 мг, що дозволяє точно титрувати дозу препарату та індивідуалізувати терапію для кожного хворого. Крім того, завдяки привабливому співвідношенню ціна − якість Клівас характеризує його задовільний комплаєнс.

# ***Висновки***

1. Статини на фармацевтичному ринку України представлені в широкому асортименті (6 МНН за діючими речовинами, 133-153 ТН). Майже половину ТН (48,4%) представлено на основі МНН аторвастатину, що має достатню доказову базу і високу ефективність. Статини мають широкий діапазон ціни за упаковку, що дає можливість вибору препарату з урахуванням їх ефективності, безпечності та фінансових можливостей пацієнтів.

. Розрахунок доступності статинів на курс лікування тривалістю 1 міс. показав, що більшість з них є високодоступними для споживача, до середньодоступних переважно відносяться статини останнього покоління - пітавастатини, а низькодоступних серед статинів в Україні не виявлено.

. Згідно з отриманими результатами найбільшу кількість споживання на 1 жителя України в день має аторвастин, але з кожним роком його споживання зменшується, а споживання розувастатину з кожним зростає.

. За результатами АВС та частотного аналізу споживання статинів у 2-х приватних аптеках міста Харкова лідером за обсягами споживання, як у грошовому еквіваленті, так і у кількості реалізованих упаковок стали препарати розувастину. В обох досліджуваних аптеках найбільшим попитом користувався розувастатин Клівас виробництва компанії Фарма Старт (Україна).

. Результати дослідження доказової бази розувастатину за даними фармакоепідеміологічних досліджень показали, що розувастатин − ефективний і безпечний статин, що оптимально підходить для терапії у більшості пацієнтів, які потребують первинної чи вторинної профілактики ССЗ. Розувастатин слід потенційно розглядати як препарат із певними перевагами порівняно з аторвастатином та іншими статинами.

# ***Список використаних джерел літератури***

1. Березин А.Е. Клиническая липидология. Современная стратегия диагностики, профилактики и лечения гиперлипидемий / А.Е. Березин. - К.: Морион, 2010. - 383 с.

2. Горбась І.М. Дисліпідемії: епідеміологічний погляд / І.М. Горбась // Практична ангіологія. - 2011. - № 1. - С.28 - 31.

. Горбась І.М. Епідеміологія основних факторів ризику серцево-судинних захворювань / І.М. Горбась // Артер. гиперт. - 2008. - № 2. - С.15-18.

. Горбась І.М. Фактори ризику серцево-судинних захворювань: малорухомий спосіб життя / І.М. Горбась // Здоров’я України. - Київ. - 2009. - № 1/10. - С.60-61.

. Граціанський М.А. Сучасні уявлення про гіполіпілемічну терапію / М.А. Граціанський // Центр атеросклерозу і лабораторія клінічної кардіології. - 2011. - С.44-45.

. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: [Российские рекомендации (IV пересмотр)] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - № 6. - 2009. - С.33-38.

. Долженко М.Н. Европейские рекомендации по лечения дислипидемий: фокус на комбинированную терапию / М.Н. Долженко // Укр. мед. часопис. - 2011. - № 4 (84). - VII/VIII. - С.47-50.

. Ищук В.А. Коррекция нарушений липидного обмена у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском / В.А. Іщук // Укр. мед. часопис. - 2011. - № (84). - VII/VIII. - С.64-65.

. Кваша О.О. Популяційна оцінка внеску факторів ризику серцево-судинних захворювань в смертність за даними 20-річного проспективного дослідження: автореф. дис. на здоб. наук. ступеня д-ра мед. наук / О.О. Кваша. - К. - 2008. - 40 c.

. Климов Н.А. Липиды, липопротеиды и атеросклероз / Н.А. Климов, Н.Г. Никульчева. - СПб.: Питер. - 2008. - С.89-199.

. Коваленко В.М. Виконання Державної програми боротьби з гіпертензіями в Україні / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький // Укр. кардіол. журн. - 2010. - № 6. - С.72-76.

. Коваленко В.М. Профілактика серцево-судинних захворювань в Україні / В.М. Коваленко // Medix Anti-Aging. - 2009. - № 3 (09). - С.7-10.

. Ковалева О.Н. Ишемическая болезнь сердца и метаболический синдром − опасный тандем / О.Н. Ковалева // Новости медицины и фармации. Кардиология. - 2010. - С.32-34.

. Липовецкий Б.М. Клиническая липидология / Б.М. Липовецкий. - Санкт-Петербург: Наука. - 2010. - 344 с.

. Лутай М.І. Дисліпідемії як фактор ризику серцево-судинних захворювань / М.І. Лутай, О.І. Мітченко // Нова медицина. - 2006. - № 3. - С.38-39.

. Мітченко О.І. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування. Методичні рекомендації Асоціації кардіологів України 2011 р. / О.І. Мітченко, М.І. Лутай. - К.: Четверта хвиля. - 2011. - 56 c.

. Нетяженко В.З. Дисліпідемія як фактор кардіоваскулярного ризику / В.З. Нетяженко // Внутрішня медицина. - 2009. - № 3. - С.93-110.

. Питецька Н.І. Фактори ризику серцевоосудинних захворювань: гендерні особливості / Н.І. Питецька, О.М. Ковальова // Медицина транспорту України. - 2011. - С.83-89.

. Развитие представлений о природе липидного компонента патогенеза атеросклероза / [Шумаков В.А., Талаева Т.В., Пархоменко А.Н., Братусь В. В.] - К.: Четверта хвиля. - 2006. - С.21-44.

. Руководство ЕКО/ЕОА по лечению дислипидемий [перевод на русский последних Европейских рекомендаций] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. - 2012. - № 8 (1). - С.34.

. Фролова Е.В. Еще раз о профилактике / Е.В. Фролова, О.Ю. Кузнецова, С.Л. Плавинский // Российский семейный врач. 2002. - № 3. - С.45-52.

. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes // Diabetes Care. - 2008. - № 31. - P.54-64.

. Beulens J. W. Consumption and risk for coronary heart isease amongmen with hypertension / J. W. Beulens, E. Rimm, A. Ascherio // Ann Intern Med. - 2007. №146. - P.10-19.

. Brown L. Cholesterol lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis / L. Brown, B. Rosner, W. Willet, S. M. Sacks // Am J Clin Nutr. - 1999. - № 69. - P.30-42.

. Brunzell J. D. Lipoprotein Management in Patients With Cardiometabolic risk. Consensusstatement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation / J. D. Brunzell,M. Davidson, C. Furberg et al. // Diabetes Care. - 2008. - № 31. - P.811-822.

. Goya Wannamethee S. Physical activity and mortality in older men withdiagnosed coronary heart disease / S. Goya Wannamethee, G. Shaper, M. Walker // Int. Med. J. - 2002. - № 3. - Р. 201-207.

. Levington S. The importance of cholesterol, blood pressure and smokingfor coronary heart disease / S. Levington // Eur. Heart J. - 2013. - № 24. - Р.1703-1704.

. Nordmann A. J. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weightloss and сardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlledtrials / A. Nordmann, M. Briel et al. // Arch Intern Med. - 2006. - № 166. - P.285-293.

. Рeeters A. Obesity in adultthood and its consequences for lifeexpectancy: a lifetable analysis / A. Рeeters, J. J. Barendregt, F. Willenkens t l. // Ann. Intern. Med. - 2003. - № 138. - P.24-32.

. Рyorala K. EUROASPIRE I Group; EUROASPIRE II Group. Risk factor management in diabetic and nonndiabetic patients with coronary heart disease. Findings from the EUROASPIRE I AND II surveys / K. Рyorala, S. Lehto,De acquer D. et al. // Diiabetologia. - 2004. - № 47. - P.1257-1265.

. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipideamias: The Task Force for the management of dyslipideamias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) / Z. Reiner, A. L. Catapano, De Backer G. et al. // Eur. Heart J. - 2011. - № 32 (14). - P.1769-1818.

. Repas T. B. Think Beyond the Numbers, Don’t Forget the Patient / T. B. Repas. - 2008. - № 108 (5). - P.14.

. Shaw K. Exercise for overweight or obesity in Europe / K. Shaw, H. Gennat, P. O’Rourke, C. Del Mar // Cochrane Database Syst. Rev. - 2006. - № 4. - P.17 - 75.

. Sirtori C. R. Nutritional and nutraceutical approaches to dyslipidemiaand atherosclerosis prevention: focus on dietary proteins / C. R. Sirtori, C. Galli, J. V. Anderson, A. Arnoldi // Atherosclerosis. - 2009. - № 203. - P.8-17.

. Szklo M. Trends in plasma cholesterol levels in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study / M. Szklo, L. E. Chambless, A. R. Folsom et al. // Preventive Medicine. - 2000. - № 30. - Р.252-259.

36. Tobacco Policy in the European Union: Fact Sheet - ASH. - 2006. - Published online: http://www.ash.org. uk/html/factsheets/html/fact 20.html <http://www.ash.org.uk/html/factsheets/html/fact%2020.html>

. Toth P. P. Subclinical atherosclerosis: what it is, what it means and what we can do about it / P. P. Toth // International Journal of Clinical Practice. - 2008. - № 62 (8). - P.1246-1254.

. Verschuren W. M. EAS/ESC Guidelines for the management ofdyslipidemias. Eur Heart J / W. M. Verschuren // J. Am. Med. Assoc. - 1995. - № 274 (2). - P.131-136.

. Williams K. J. Rapid Regression ofAtherosclerosis: Insights From the Clinical and Experimental Literature / K. J. Williams, J. E. Feig, E. A. Fisher // Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine. - 2008. - № 5 (2). - P.91-102.

. Zarocostas J. Twenty four risk factors responsible for nearly half of annual deaths, says WHO / M. D. Arnold, R. Brissie, J. S. Soonz et. al. // BMJ. - 2009. - № 339. - P.44-39.

. Панчишин Ю.М. Статини: плюси та мінуси / Ю.М. Панчишин, Ю.П. Якубенко // Рациональная фармакотерапія. - № 1 (18). - 2011. - С.47-56.

. Жебель В.Н. Клиническое значение статинов в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений / В.Н. Жебель // Участковый врач. - 2014. - № 9. - Електронний ресурс. - Режим доступу: http://medinform. in.ua/1711-.html

. Багишева Н.В. Возможности применения статинов при лечении и профилактике болезней, обусловленных атеросклерозом / Н.В. Багишева, И.А. Гришечкина // Омский научный вестник. - 2014. - № 1 (126). - С.47-50.

. Heart disease and stroke statistics-2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee / W. Rosamond, K. Flegal, K. Furie et al. // Circulation. - 2008. - Vol.117. - № 4. - P.25-146.

. Аронов Д.М. Триумфальное шествие статинов / Д.М. Аронов // Трудный пациент. - 2007. - № 5. - Електронний ресурс. - Режим доступу: <http://t-pacient.ru/articles/6141/>

. Марцевич С.Ю. Первичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений: роль статинов / С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2009. - № 4. - С.80-84.

. Подобед В.М. Актуальные вопросы терапевтической практики: статины: учеб. - метод. пос. / В.М. Подобед, А.Т. Кузьменко. - Минск: БелМАПО, 2011. - 23 с.

. Сердечно-сосудистые заболевания / Информационный бюллетень ВОЗ. - 2015. - № 317. - Електронний ресурс. - Режим доступу: http://www.who. int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/

. Волков В.И. Эффективность и безопасность статинов: выбор препарата / В.И. Волков // Здоров'я України від 25.04.2012 р. - Електронний ресурс. - Режим доступу: http://health-ua.com/pics/pdf/ZU\_2012\_Cardio\_2/25-26. pdf

. Малай Л.Н. Статины в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: повторение пройденного и оптимизм на будущее / Л.Н. Малай // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2014. - Т.10, № 5. - С.514-521.

. Аронов Д.М. Каковы результаты лечения симвастатином при длительном (более 10 лет) применении? Возникает ли толерантность к симвастатину? Каковы плеотропные эффекты статинов? / Д.М. Аронов // Лечащий врач. - 2001. - №1. - С.5-6.

. Аронов Д.М. Каскад терапевтических эффектов статинов / Д.М. Аронов // Кардиология. - 2004. - № 10. - С.85-94.

. Затейщиков Д.А. Сахарный диабет - новое показание для применения статинов / Д.А. Затейщиков // Фарматека. - 2006. - № 2. - С.1-5.

. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств / В.И. Метелица. - М.: Бином, 2002. - 619 с.

. AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease // JACC. - 2006. - № 47. - Р.2130-2139.

. Non-lipid-related effects of statins / S. Bellosta, N. Ferri, R. Paoletti, A. Corsini // Ann. Med. - 2000. - Vol.32. - P.164-176.

. Blankenhorn DH and MARS Research Droup: Coronary angiographic changes with lovastatin therapy: The Monitored Atherosclerosis Study (MARS) // Ann. Intern. Med. - 1993. - Vol.119. - Р.969-976.

. Statins and stroke: evidence for cholesterol-independent effects / Di Napoli P, Taccardi A, Oliver M et al. // Eur Heart J. - 2012. - Vol.23. - Р. 1908-1921.

. ESC Guidelines for the Management of Stable Angina Pectoris // Eur. Heart J. - 2006. - Vol.27. - Р.1341-1381.

. Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS) // Lancet. - 1994. - Vol.344. - Р.633-638.

. 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. - Р.1601-1610.

. Gotto A. M. Dyslipidemia and Coronary Heart Disease / A. M. Gotto. - 2003. - 242 p.

. 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. - Р.7-22.

. Межмолекулярные отличия ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглютарил коэнзима А редуктазы обуславливают разность фармакологических и плейотропных эффектов / R. P. Mason, C. A. Walter, C. A. Day et al. // Медицина світу. - 2005. - С.33-39.

. Aggressive lipid lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary disease (AVERT) / L. S. McCormic, D. Black, D. Waters et al. // N. Engl. J. Med. - 1999. - Vol.341. - Р.70-76.

. Insulin resistance and cardiovascular disease / S.I. McFariane, M. Banerji, J. R. Sowers // J Clin Endocrinol Metab. - 2001. - V.86. - Р.713-718.

. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis (ASTEROID) / S. E. Nissen, S. J. Nicholls, I. Sipahi et al. // JAMA. - 2006, Vol.295. - P.1556-1565.

. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis (REVERSAL) trial / S. E. Nissen, E. M. Tuzcu, P. Schoenhagen et al. // JAMA. - 2004. - Vol.211. - P.1071-1080.

. Pedersen TR, Berg K. Safety and tolerability of cholesterol lowering with simvastatin during years in the Scandinavian simvastatin survival study // Arch. Int. Med. - 2000. - Vol.176. - P. 1976-1984.

. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-then-average cholesterol concentration in the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial - Lipid lowering arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial / P. Sever, B. Dahlof, N. Poulter et al. // Lancet. - 2003. - Vol.361. - P.1149-1158.

. 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.

. Вивчення споживання лікарських засобів за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією та встановленими добовими дозами (АТС/DDD - методологія): метод. рек. / [А.М. Морозов, Л.В. Яковлєва, А.В. Степаненко та ін.]. - Харків: Стиль-Издат., 2013. - 34 с.

. Жебель В.Н. Клиническое значение статинов в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений / В.Н. Жебель // Участковый врач. - 2014. - № 9. - Електронний ресурс. - Режим доступу: http://medinform. in.ua/1711-.html

. Багишева Н.В. Возможности применения статинов при лечении и профилактике болезней, обусловленных атеросклерозом / Н.В. Багишева, И.А. Гришечкина // Омский научный вестник. - 2014. - № 1 (126). - С.47-50.

. Heart disease and stroke statistics-2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee / W. Rosamond, K. Flegal, K. Furie et al. // Circulation. - 2008. - Vol.117. - № 4. - P.25-146.

. Аронов Д.М. Триумфальное шествие статинов / Д.М. Аронов // Трудный пациент. - 2007. - № 5. - Електронний ресурс. - Режим доступу: http://t-pacient.ru/articles/6141/

. Марцевич С.Ю. Первичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений: роль статинов / С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2009. - № 4. - С.80-84.

. Подобед В.М. Актуальные вопросы терапевтической практики: статины: учеб. - метод. пос. / В.М. Подобед, А.Т. Кузьменко. - Минск: БелМАПО, 2011. - 23 с.

. Сердечно-сосудистые заболевания / Информационный бюллетень ВОЗ. - 2015. - № 317. - Електронний ресурс. - Режим доступу: http://www.who. int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/

. Волков В.И. Эффективность и безопасность статинов: выбор препарата / В.И. Волков // Здоров'я України від 25.04.2012 р. - Електронний ресурс. - Режим доступу: http://health-ua.com/pics/pdf/ZU\_2012\_Cardio\_2/25-26. pdf

. Малай Л.Н. Статины в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: повторение пройденного и оптимизм на будущее / Л.Н. Малай // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2014. - Т.10, № 5. - С.514-521.

. Котенко К. Как убедить украинских врачей назначать статины? / К. Котенко // Здоров'я України від 27.03.2015. - Електронний ресурс. - Режим доступу: http://health-ua.com/article/3641.html

. Клініко-фармакологічні властивості статинів / Л.І. Казак, А.М. Дорошенко, В.Ю. Дяченко та ін. // Рациональная фармакотерапия. - 2015. - № 1 (34). - С.36-38.

. Програмний комплекс "Аптека" компанії "Моріон" [Електронний ресурс]. - режим доступу до сайту: HTT: // pharmbase.com.ua/poisk/

. Толочко В.М. Бета-адреноблокатори: дослідження асортименту, соціально-економічної доступності та обсягів споживання в Україні / В.М. Толочко, О.Я. Міщенко, В.Ю. Адонкіна // ScienceRise. - 2015. - № 12/4 (17). - С. 20-26.

. Влияние краткосрочной терапии розувастатином на показатели липидного обмена у больных ишемической болезнью сердца / Ф.Н. Чавдар, Ю.В. Ковалева, А.П. Маслов и др. // Фарматека. - 2014. - № 16. - Електронний ресурс. - Режим доступу: <http://www.pharmateca.ru/ru/archive/article/30456>

. Недогода С.В. Выбор статина для гиполипидемической терапии с позиций клинической фармакологии и доказательной медицины / С.В. Недогода // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2008. - № 7. - Електронний ресурс. - Режим доступу: http://medi.ru/doc/a040203. htm