

ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра фармакології, загальної та клінічної  
фармації

Кваліфікаційна робота

на здобуття ступеня вищої освіти «магістр»

на тему: **«Фармакокінетичні та фармакодинамічні  
аспекти застосування статинів.»**

Виконала: студентка заочної форми навчання  
спеціальності 226 «Фармація, промислова  
фармація»

**Шлєіна Дар'я Олександрівна**

Керівник: д.м.н., Опришко В.І

Рецензент: Кайдаш С.П

**Рекомендовано до захисту:**

протокол №10 від 13 травня 2026 р.

Завідувач кафедри

к.фарм.н., доцент Антон ЛЄВИХ

**Захищено на засіданні ЕК № 2**

Протокол № 2 від «12» червня 2026 р.

Оцінка « добре » /\_177\_\_\_ / \_\_\_В\_

(за національною шкалою/ за шкалою  
ECTS/

Голова ЕК к.фарм.н., доц. Антон ЛЄВИХ

## ЗМІСТ

Назва розділу / підрозділів		Сторінка
<b>Вступ</b>		5
<b>Розділ 1 Характеристика статинів як основної групи гіполіпідемічних засобів</b>		7
1.1	Класифікація та еволюція розвитку статинів	7
1.2	Механізм дії та фармакотерапевтичні ефекти (плейотропні ефекти)	10
1.3	Сучасні клінічні настанови щодо застосування статинів у кардіології	12
1.4	Роль статинів у первинній та вторинній профілактиці ССЗ	12
<b>Розділ 2 Фармакокінетичні та фармакодинамічні особливості статинів</b>		15
2.1	Порівняльна характеристика ліпофільних та гідрофільних препаратів	15
2.2	Біотрансформація статинів та роль системи цитохрому Р450	18
2.3	Фармакогенетичні аспекти: вплив поліморфізму генів на безпеку терапії	21
2.4	Клінічно значущі взаємодії статинів з іншими групами ліків та їжею	22
2.5	Статин-асоційовані побічні реакції: міопатія та ризик цукрового діабету	24
2.6	Шляхи корекції побічних ефектів та підвищення комплаєнсу	25
<b>Розділ 3 Фармацевтична опіка та раціональне застосування статинів</b>		26
3.1	Перелік гіполіпідемічних засобів групи ОТС та Rx	26
3.2	Фармацевтична опіка при призначенні статинів	28
3.3	Роль фармацевта при відпуску препаратів декретованим групам населення	29
3.4	Особливості статинотерапії у пацієнтів похилого віку	31
3.5	Моніторинг безпеки терапії в умовах аптечного закладу	31

<b>Розділ 4 Маркетинговий аналіз асортименту статинів на фармацевтичному ринку</b>		33
4.1	Узагальнений огляд регіонального розподілу світового ринку статинів	33
4.2	Фактори, що впливають на споживання статинів в Україні	35
4.3	Аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку аторвастатину та розувастатину	36
4.4	Фармакологічна структура асортименту статинів на ринку України	39
4.5	Аналіз та асортимент лікарських форм (монопрепарати та комбінації)	40
Висновок		42
Використана література		44

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- AUC** (*Area Under the Curve*) – площа під фармакокінетичною кривою «концентрація-час»
- BMP-2** (*Bone Morphogenetic Protein 2*) – кістковий морфогенетичний білок-2
- ESC** (*European Society of Cardiology*) – Європейське товариство кардіологів
- EAS** (*European Atherosclerosis Society*) – Європейське товариство атеросклерозу
- C<sub>max</sub>** (*Maximum Concentration*) – максимальна концентрація речовини в плазмі крові
- CYP** – цитохром P450 (система гемопротеїнів печінки)
- FPP** – фарнезилпірофосфат
- GGPP** – геранілгеранілпірофосфат
- GTP** – гуанозинтрифосфат (сімейство білків-переносників)
- HLB** – гідрофільно-ліпофільний баланс
- HMG-CoA** (ГМГ-КоА) – 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А
- IL** – інтерлейкін (IL-6, IL-1β)
- Lp(a)** – ліпопротеїд (a)
- NF-κB** – ядерний фактор «каппа-бі» (фактор транскрипції запалення)
- NO** – оксид азоту
- Nrf2** – ядерний фактор, що регулює антиоксидантну відповідь
- PCSK9** – пробілкова конвертаза субтилізін-кексинового типу 9
- SEDDS** – самомульговані системи доставки ліків
- SREBP** – білки, що зв'язують стерол-регуляторні елементи
- TNF-α** – фактор некрозу пухлин альфа
- USPSTF** – Робоча група з профілактичних послуг США
- ГМГ-КоА-редуктаза** – 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А редуктаза
- ДДІ** (DDI) – міжлікарські взаємодії
- ІМ** – інфаркт міокарда
- ЛПНЩ** – ліпопротеїди низької щільності («поганий» холестерин)
- ССЗ** – серцево-судинні захворювання
- SCORE2** – шкала оцінки системного коронарного ризику (версія 2)
- ШКТ** – шлунково-кишковий тракт

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються провідною причиною смертності та інвалідизації населення в усьому світі, зокрема в Україні. Ключовим чинником розвитку атеросклерозу та пов'язаних з ним ускладнень, таких як інфаркт міокарда та ішемічний інсульт, є дисліпідемія. Статини (інгібітори ГМГ-КоА-редуктази) на сьогодні визнані «золотим стандартом» гіполіпідемічної терапії. Проте ефективність лікування статинами значною мірою залежить від розуміння їхніх фармакокінетичних та фармакодинамічних особливостей, що визначають не лише ступінь зниження рівня холестерину, а й розвиток плейотропних ефектів та ризик виникнення побічних реакцій. Враховуючи високу частоту міжлікарських взаємодій та необхідність індивідуального підходу до дозування (особливо у пацієнтів з коморбідними станами), детальне вивчення механізмів дії та шляхів виведення статинів є критично важливим для фармацевтичної опіки та раціональної фармакотерапії.

**Мета дослідження:** провести комплексний аналіз фармакокінетичних та фармакодинамічних аспектів застосування статинів, дослідити їхній асортимент на фармацевтичному ринку України та обґрунтувати роль фармацевта у забезпеченні ефективного та безпечного використання препаратів цієї групи.

**Завдання дослідження:**

1. Охарактеризувати класифікацію, механізм дії та плейотропні ефекти статинів.
2. Проаналізувати фармакокінетичні особливості окремих представників групи (абсорбцію, метаболізм системою цитохрому P450, виведення).
3. Дослідити вплив генетичних факторів та міжлікарських взаємодій на безпеку статинотерапії.
4. Визначити основні принципи фармацевтичної опіки при відпуску статинів різним групам пацієнтів.
5. Провести маркетинговий аналіз сучасного стану ринку гіполіпідемічних засобів в Україні та світі.

**Об'єкт дослідження:** процес фармацевтичної опіки та

фармакотерапевтичного супроводу пацієнтів, які потребують корекції ліпідного профілю за допомогою статинів.

**Предмет дослідження:** фармакологічні властивості (фармакокінетика, фармакодинаміка), асортимент лікарських засобів групи статинів на ринку України та алгоритми професійної діяльності фармацевта щодо їх раціонального застосування.

**Методи дослідження:** У роботі використано загальнонаукові та спеціальні методи дослідження: аналіз літературних джерел, порівняльний аналіз клінічних досліджень, контент-аналіз публікацій, статистична обробка клінічних даних, а також вивчення міжнародних медичних баз даних.

## РОЗДІЛ 1

### Характеристика статинів як основної групи гіполіпідемічних засобів

#### 1.1 Класифікація та еволюція розвитку статинів

Статини є інгібіторами ферменту 3-гідрокси-3-метилглутарил-СоА редуктази (HMG-СоА-редуктази) та становлять основу сучасної фармакотерапії гіперхолестеринемії й атеросклеротичних серцево-судинних захворювань. Їх поява стала результатом цілеспрямованого пошуку природних метаболітів, здатних блокувати синтез холестерину в печінці, що призвело до революції в профілактиці інфаркту міокарда та інсульту [1].

З погляду біогенезу та способу одержання статини поділяють на природні, напівсинтетичні та синтетичні. Природні статини є вторинними метаболітами нитчастих грибів, які утворюються у полікетидному шляху; до них належать компактін (mevastatin), ловастатин і правастатин [2]. Першим був відкритий компактін, ізольований Акірою Ендо з *Penicillium citrinum* на початку 1970-х років як потужний інгібітор HMG-СоА-редуктази; пізніше було показано його виражену здатність знижувати ЛПНЩ у тварин і людей з первинною гіперхолестеринемією. Згодом із грибів *Monascus ruber* та *Aspergillus terreus* було виділено ловастатин, який у 1987 році став першим комерційним статином і відкрив «еру статинів» у клінічній практиці [3].

Напівсинтетичні статини є хімічно модифікованими похідними природних молекул. Класичним прикладом є симвастатин, що отримується шляхом алкілювання ловастатину із заміною 2-метилбутіратного фрагмента на 2,2-диметилбутірат, а також правастатин, який може бути продуктом біотрансформації компактину мікроорганізмами, зокрема *Streptomyces carbophilus* [2]. Такі модифікації спрямовані на покращення фармакокінетики, підвищення потужності й кращу переносимість препарату. До повністю синтетичних статинів належать аторвастатин, флувастатин, розувастатин, пітавастатин і (раніше) церивастатин; вони створені хімічним синтезом і зберігають лише спільний для всіх статинів фармакофор – HMG-СоА-подібний (дигідрокси-гептановий) фрагмент,

відповідальний за конкурентне пригнічення ферменту. [3]

Хімічна структура є основою ще однієї важливої класифікації. Виділяють статини «типу I», близькі до природних молекул з нафталеноподібним кільцем (ловастатин, симвастатин, компактін), і «типу II», яким властиві фторфенільні та інші гетероароматичні фрагменти (аторвастатин, розувастатин, флувастатин, пітавастатин, церивастатин). Така відмінність визначає просторову конфігурацію при зв'язуванні з HMG-CoA-редуктазою й опосередковано впливає на силу ліпідознижувальної дії. Не менш важливою є класифікація за фізико-хімічними властивостями, насамперед за ліпофільністю. Ліпофільні статини (симвастатин, аторвастатин, ловастатин, флувастатин, пітавастатин) легше проникають через клітинні мембрани шляхом пасивної дифузії й розподіляються в різні тканини, тоді як гідрофільні (правастатин, розувастатин) більше покладаються на активний транспорт у гепатоцити, характеризуються вищою гепатоселективністю та меншою ймовірністю проникнення в периферичні тканини, включно зі скелетними м'язами. Це зумовлює відмінності в потенціалі лікарських взаємодій, профілі міопатій і ступені ураження печінки [4].

Еволюція розвитку статинів відбувалась у тісному зв'язку з накопиченням доказів причинно-наслідкового зв'язку між холестеринем, атеросклерозом і коронарною хворобою серця. Після відкриття компактину й демонстрації його гіполіпідемічної дії було розгорнуто широку програму пошуку аналогів, що завершилася створенням кількох молекул, які дійшли до ринку: ловастатину, симвастатину, правастатину, флувастатину, аторвастатину та розувастатину. Ловастатин став «першим поколінням» і закріпив концепцію селективного інгібування HMG-CoA-редуктази як безпечного механізму тривалого зниження холестерину. У наступні десятиліття розвиток ішов у напрямку підвищення потужності зниження ЛПНЩ, подовження періоду напіввиведення та оптимізації фармакокінетики, що втілилося у появі аторвастатину й розувастатину, здатних забезпечити інтенсивне зниження ЛПНЩ (>50 %) і зручні схеми одноразового добового прийому [4].

Разом з посиленням ефективності загострилася увага до безпеки.

Церивастатин, один із синтетичних високопотентних статинів, був знятий з ринку через підвищену частоту тяжкої міотоксичності та рабдоміолізу, що стало ключовою подією в історії класу й спрямувало подальші дослідження на виявлення генетичних та фармакокінетичних чинників ризику побічних реакцій [5]. Нині статини загалом розглядають як добре переносиму групу з рідкісними серйозними ускладненнями, проте активно вивчаються механізми міопатій, гепатотоксичності, порушення вуглеводного обміну та інші потенційні небажані ефекти.

Паралельно з еволюцією хімічної структури й фармакокінетики відбувалася еволюція концепції дії статинів. Спершу їх розглядали виключно як ліпідознижувальні засоби; однак подальші дослідження показали існування так званих плейотропних ефектів – впливу на стабільність атеросклеротичних бляшок, ендотеліальну функцію, запалення, тромбоз та окисний стрес, зумовлених пригніченням синтезу ізопреноїдів і модифікацією малих GTP-зв'язувальних білків [6]. Хоча внесок цих ефектів у клінічний результат залишається предметом дискусій, саме розширення спектра дії статинів сприяло їх закріпленню як «золотого стандарту» профілактики атеросклеротичних подій у міжнародних настановах.

Таким чином, класифікація статинів відображає як їх походження (природні, напівсинтетичні, синтетичні), так і структурні особливості (тип I та II, ліпофільні й гідрофільні сполуки), що визначають фармакокінетику, потужність і профіль безпеки. Еволюція від грибкових метаболітів до сучасних високопотентних синтетичних препаратів пройшла шлях від відкриття компактину та ловастатину до створення розувастатину й пітавастатину, супроводжувалася масивними клінічними дослідженнями й поступовим усвідомленням як переваг, так і обмежень цієї групи. Сьогодні статини залишаються найбільш продаваним і найкраще вивченим класом гіполіпідемічних засобів, а подальші напрями розвитку пов'язані з удосконаленням біотехнологічного виробництва, індивідуалізацією терапії та комбінуванням із новими неліпофільними препаратами, такими як інгібітори PCSK9 та бемпедоева кислота [7].

## 1.2 Механізм дії та фармакотерапевтичні ефекти (плейотропні ефекти)

Механізм дії статинів базується на конкурентному інгібуванні ферменту 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А редуктази (HMG-CoA редуктази), який каталізує швидкість-лімітуючий етап мевалонатного шляху синтезу холестерину в печінці [6, 8, 9]. Блокада HMG-CoA редуктази знижує утворення мевалонату й усіх подальших продуктів, у тому числі холестерину, що веде до зменшення вмісту холестерину в гепатоцитах. У відповідь на це активується шлях SREBP: транскрипційні фактори, чутливі до рівня стеролів, переміщуються до ядра та індукують експресію гена рецептора до ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) [10]. Кількість ЛПНЩ-рецепторів на поверхні гепатоцитів зростає, посилюється захоплення та кліренс циркулюючих частинок ЛПНЩ із крові, що є основним механізмом гіполіпідемічної дії статинів і причиною зниження ризику атеросклеротичних серцево-судинних подій [10].

Пригнічення мевалонатного шляху має ще одну важливу складову: зменшується синтез ізопреноїдів – фарнезилпірофосфату (FPP) і геранілгеранілпірофосфату (GGPP), які необхідні для посттрансляційної преніляції малих GTP-зв'язувальних білків (Rho, Rac, Ras тощо) [11, 12]. Саме з цим пов'язують більшість так званих плейотропних ефектів статинів – впливів, не зумовлених безпосередньо зниженням ЛПНЩ. Зниження активності Rho/Rho-кінази підвищує експресію й активність ендотеліальної NO-синтази, посилює утворення оксиду азоту, покращує ендотеліальну функцію та судинний тонус, пригнічує проліферацію гладеньком'язових клітин судин і розвиток гіпертрофії та фіброзу міокарда.

Важливу роль відіграє також гальмування преніляції білків, що запускають прозапальні каскади, зокрема NF- $\kappa$ B, та активація антиоксидантних шляхів, таких як Nrf2/НО-1 [13]. Це призводить до зниження синтезу прозапальних цитокінів (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ), C-реактивного білка, зменшення продукції активних форм кисню та підвищення експресії антиоксидантних ферментів, наприклад глутатіонпероксидази й гемоксигенази-1 [14]. Унаслідок цього статини проявляють виражені протизапальні й антиоксидантні властивості, що сприяє стабілізації

атеросклеротичної бляшки, зниженню ймовірності її розриву та тромбозу.

Плейотропні ефекти включають також антитромботичну дію: зменшується активація тромбоцитів, пригнічується експресія тканинного фактора, поліпшується фібриноліз, що разом з впливом на ендотелій підвищує тромбостійкість судинної стінки. Регуляція ангиогенезу має дозозалежний характер: у низьких дозах статини можуть стимулювати утворення нових судин, тоді як у високих дозах – гальмувати ангиогенез через більш глибоке блокування ізопреноїдів і клітинної проліферації. [15]

За межами серцево-судинної системи описані численні плейотропні ефекти: імуномодулюючий (модерування Т-клітинної відповіді, зменшення експресії молекул адгезії), нейропротекторний і нефропротекторний, а також вплив на кісткову тканину через стимуляцію експресії BMP-2 та інших остеогенних факторів, що може посилювати кісткоутворення. Статини здатні модулювати сигнальні шляхи, пов'язані з ростом пухлин, ангиогенезом та апоптозом, завдяки чому активно досліджуються їх потенційні протипухлинні властивості, зокрема індукція апоптозу, автофагії й пригнічення метастазування в окремих типах раку.

Водночас ті самі механізми, що лежать в основі плейотропних ефектів, можуть спричиняти небажані реакції. Надмірне порушення мітохондріальних процесів і енергетичного метаболізму, пов'язане з дефіцитом продуктів мевалонатного шляху, розглядають як одну з причин статин-асоційованої міопатії, а зміни в сигнальних шляхах, пов'язаних з інсуліновою чутливістю, – як можливий чинник підвищення ризику цукрового діабету 2 типу [16]. Попри це, сумарний баланс користі та ризику залишається чітко на користь статинів, оскільки зниження частоти основних серцево-судинних подій значно переважає відносно рідкісні серйозні побічні ефекти.

Отже, фармакотерапевтичні ефекти статинів складаються з двох взаємопов'язаних компонентів. Перший – це зниження рівня ЛПНЩ через інгібування HMG-CoA редуктази та підвищення експресії ЛПНЩ-рецепторів, що безпосередньо зменшує атерогенне навантаження. Другий – широкий спектр плейотропних впливів, зумовлених гальмуванням синтезу ізопреноїдів і модифікацією низки сигнальних шляхів, які забезпечують протизапальну,

антиоксидантну, ендотеліопротекторну, антитромботичну, ангіоген-модулюючу й потенційно протипухлинну дію.

### **1.3 Сучасні клінічні настанови щодо застосування статинів у кардіології**

Сучасні клінічні настанови розглядають статини як базову терапію для зниження ризику атеросклеротичних серцево-судинних подій. У вторинній профілактиці (наявна ішемічна хвороба серця, інфаркт, інсульт, периферичний атеросклероз) рекомендовані високі інтенсивності статинів з метою зниження ЛПНЩ щонайменше на 50 % і до дуже низьких цільових рівнів, а за їх недосягнення – додавання езетимібу чи інгібіторів PCSK9 [17, 18]. У первинній профілактиці рішення ґрунтується на сумарному серцево-судинному ризику за шкалами на кшталт SCORE2 в Європі або Pooled Cohort Equations/USPSTF у США: пацієнтам з високим і дуже високим ризиком, а також із цукровим діабетом чи тяжкою гіперхолестеринемією, статини рекомендують як терапію першої лінії, зазвичай у помірній чи високій інтенсивності [19].

Останні європейські та американські рекомендації підкреслюють підхід «чим вище ризик – тим інтенсивніше лікування», орієнтацію на досягнення цільових рівнів ЛПНЩ та ранній початок терапії, а також заохочують комбіновану ліпідознижувальну терапію (статин плюс езетиміб, за потреби – бемпедоева кислота або PCSK9-інгібітор) у пацієнтів високого ризику чи при непереносимості високих доз статинів. Попри чіткі рекомендації, дослідження показують, що статини досі призначаються й титруються недостатньо інтенсивно, а досягнення цільових рівнів ЛПНЩ залишається субоптимальним, що зумовлює акцент на покращенні впровадження настанов і спільному прийнятті рішень із пацієнтом.

### **1.4 Роль статинів у первинній та вторинній профілактиці ССЗ**

Статини (інгібітори ГМГ-КоА-редуктази) є базовими препаратами для зниження холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і профілактики атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (ССЗ). Їх ефективність доведена у численних рандомізованих дослідженнях як для первинної, так і для

вторинної профілактики, причому вигода тим більша, чим вищий вихідний ризик пацієнта [19, 18, 20]. Статини пригнічують синтез холестерину в печінці та підвищують експресію рецепторів до ЛПНЩ, що призводить до дозозалежного зниження рівня ЛПНЩ у крові та істотного зменшення частоти інфаркту міокарда, інсульту й серцево-судинної смертності. Окрім ліпідознижувальної дії, описані плейотропні ефекти: протизапальні, антиоксидантні, покращення ендотеліальної функції, стабілізація атеросклеротичної бляшки, антитромботичні властивості, що можуть додатково зменшувати ризик артеріальних і, можливо, венозних тромбоемболічних подій [21, 22].

У первинній профілактиці у дорослих без перенесених подій, але з підвищеним 10-річним ризиком ССЗ, застосування статинів знижує загальну смертність приблизно на 8 %, ризик інфаркту міокарда на третину, інсульту – на понад 20 %, а комбінованих серцево-судинних подій – на близько 30 %. Ці відносні вигоди спостерігаються в різних підгрупах, включно з пацієнтами з артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом і дисліпідемією. Клінічні настанови рекомендують призначати статини як першу лінію терапії дорослим 40–75 років із принаймні одним фактором ризику (дисліпідемія, діабет, гіпертензія, куріння) і розрахованим 10-річним ризиком  $\geq 10\%$ , а при ризикі 7,5–10 % – розглядати лікування індивідуально. Дані щодо первинної профілактики у осіб старше 75 років залишаються обмеженими й потребують подальших досліджень [23].

У вторинній профілактиці – у пацієнтів із встановленою атеросклеротичною хворобою серця, перенесеним інфарктом міокарда, інсультом чи іншими подіями – статини є терапією першої лінії й мають призначатися практично всім таким хворим незалежно від вихідного рівня холестерину. Високоінтенсивна статинотерапія демонструє суттєве зниження повторних подій, серцево-судинної та загальної смертності, а також зменшення ризику інсульту. У пацієнтів дуже високого ризику рекомендована стратегія «нижче і довше»: раннє, інтенсивне та тривале зниження ЛПНЩ із досягненням цільових рівнів, за потреби – у комбінації з езетимібом, інгібіторами PCSK9 чи

іншими засобами.

Питання безпеки має важливе значення, оскільки саме побоювання щодо побічних ефектів часто обмежують застосування статинів. Систематичні огляди свідчать, що при первинній профілактиці ризик серйозних небажаних явищ низький, а користь щодо попередження подій значно переважає потенційну шкоду [24]. Статини асоційовані з невеликим зростанням частоти м'язових симптомів за самозвітом, підвищенням трансаміназ, рідше – порушень функції нирок і деяких очних станів, але без істотного збільшення клінічно вираженої міопатії чи діабету в типових дозах [25]. Можливі рідкісні тяжкі ускладнення, зокрема рабдоміоліз, гостре ураження печінки та нирок, що вимагають пильного нагляду за пацієнтами з факторами ризику та корекції схеми лікування [24]. Водночас огляд безпеки підкреслює, що у більшості пацієнтів статини добре переносяться, а припинення терапії через побічні ефекти призводить до значного недосягнення цільових рівнів ЛПНЩ і зростання ризику ССЗ [26].

Таким чином, статини є фундаментом як первинної, так і вторинної профілактики атеросклеротичних серцево-судинних захворювань. У пацієнтів високого та дуже високого ризику їх слід призначати рано, у достатніх дозах і надовго, індивідуально підбираючи інтенсивність терапії з урахуванням користі, можливих побічних ефектів і супутніх станів, а за необхідності – поєднувати з іншими гіполіпідемічними засобами для досягнення рекомендованих цільових рівнів ЛПНЩ.

Основні клінічні ролі статинів у профілактиці ССЗ представлені в таблиці 1.1

*Таблиця 1.1*

### **Основні клінічні ролі статинів у профілактиці ССЗ**

<b>Аспект</b>	<b>Первинна профілактика</b>	<b>Вторинна профілактика</b>
Ціль пацієнтів	Підвищений ризик без перенесених подій	Встановлена атеросклеротична ССЗ
Основні ефекти	Зниження загальної смертності, ІМ, інсульту	Зменшення повторних подій і смертності

Інтенсивність статину	Помірна–висока залежно від ризику	Переважно висока інтенсивність
Роль у стратегії лікування	Перша лінія в осіб 40–75 р. з факторами ризику	Базисна терапія, додають інші засоби за потреби

Статини залишаються фундаментом сучасної кардіології, поєднуючи в собі високу доказову базу, передбачувану безпеку та постійне технологічне вдосконалення.

## РОЗДІЛ 2

### Фармакокінетичні та фармакодинамічні особливості статинів

#### 2.1 Порівняльна характеристика ліпофільних та гідрофільних препаратів

Ліпофільність і гідрофільність є одним з ключових чинників, що визначають поведінку лікарських речовин у організмі, їх розчинність, шлях уведення, розподіл, виведення та профіль безпеки. Ліпофільні препарати краще розчиняються в жирах і біомембранах, гідрофільні – у водних середовищах (плазма, міжклітинна рідина), що зумовлює принципово різні фармакокінетичні властивості.

За розчинністю у водній або ліпідній фазі препарати умовно ділять на гідрофільні та ліпофільні. У клінічній практиці це добре продемонстровано на прикладі статинів: ліпофільні (симвастатин, аторвастатин тощо) легко проникають у різні клітини організму, тоді як гідрофільні (розувастатин, правастатин) мають виражену гепатоселективність, тобто переважно діють у печінці, де синтезується холестерин [27]. Ця різниця пов'язана з проникністю через клітинні мембрани: ліпофільні молекули дифундують крізь ліпідний бішар, гідрофільні більше залежать від транспортних систем. Ліпофільність також впливає на пероральну біодоступність. Багато ліпофільних малих молекул мають низьку розчинність у шлунково-кишковому тракті, що обмежує їх всмоктування; для таких сполук розробляються системи самоемульгованого вивільнення

(SEDDS), які утворюють тонкодисперсні емульсії «олія-у-воді», збільшуючи площу контакту і швидкість всмоктування [28]. Навпаки, гідрофільні препарати зазвичай добре розчиняються, але можуть погано проникати через ліпідні бар'єри епітелію.

Важливим концептом, що відображає співвідношення гідрофільних і ліпофільних властивостей, є гідрофільно-ліпофільний баланс (HLB). HLB кількісно характеризує відносну гідрофобність сполуки й широко використовується при створенні емульсій та нанодисперсій: для стабільної системи необхідно узгодити HLB ліпідної фази та емульгатора [29]. Зміна складу олії або розчинених у ній ліпофільних біоактивних речовин може суттєво змінювати ефективний HLB, ускладнюючи формуляцію. На практиці це означає, що для ліпофільних лікарських речовин потрібно ретельно підбирати комбінацію поверхнево-активних речовин, аби забезпечити достатню розчинність і стабільність препарату.

Тип розчинності також визначає вибір лікарської форми. Для ліпофільних молекул активно застосовують ліпосоми, наноемульсії, тверді ліпідні наночастинки, наноструктуровані ліпідні носії, у яких діюча речовина розчинена в олійній фазі [30]. Такі носії здатні інкапсулювати як ліпофільні, так і гідрофільні препарати: перші локалізуються в ліпідному бішарі або ядрі, другі – у водній фазі або шляхом попереднього утворення гідрофобних іонних пар чи реверсних міцел [34]. Ліпідні нанонесії захищають вміст від ферментативної деградації в ШКТ, покращують проникнення крізь слизовий шар та епітелій і можуть залучати лімфатичний шлях всмоктування [6].

Для гідрофільних макромолекул (пептиди, білки, олігонуклеотиди) однією зі стратегій є підвищення ліпофільності шляхом «ліпідації» – ковалентного приєднання жирних кислот або стероїдів чи нековалентного утворення гідрофобних комплексів, що посилює мембранну проникність та стійкість до ферментів [31].

Поведінка гідрофільних і ліпофільних основ відрізняється й у супозиторіях. Експериментальне порівняння поліетиленгліколевих

(гідрофільних) і жирових (ліпофільних, Witepsol W37) основ показало, що ліпофільні супозиторії мають більшу твердість і довше плавляться як у кислих, так і в слабколужних середовищах; гідрофільні склади, навпаки, швидше розчиняються, що забезпечує швидше вивільнення розчинних діючих речовин, особливо у вагінальних формах [32]. Для пероральних матричних таблеток гідрофільні матриці (на основі гідроксипропілметилцелюлози) демонструють контрольоване набухання й дифузію діючої речовини, тоді як ліпофільні матриці (на основі жирних спиртів чи гліцидів) мають вивільнення, чутливе до тиску та ерозії, що моделює умови шлунково-кишкового тракту [33].

З клінічної точки зору, співвідношення гідрофільних і ліпофільних властивостей позначається як на ефективності, так і на безпеці. У випадку статинів відмінності в ліпофільності впливають не лише на розподіл (широке проникнення в тканини проти печінкової селективності), а й потенційно на ризик побічних ефектів, зокрема м'язової токсичності, хоча дані щодо переваги однієї групи за серцево-судинними наслідками залишаються суперечливими. Для місцевих лікарських форм, наприклад у офтальмології, ліпосомальні системи дозволяють водночас доставляти гідрофільні й ліпофільні препарати до структур ока та відновлювати ліпідний шар слізної плівки, подовжуючи час утримання препарату на поверхні і покращуючи переносимість.

Отже, порівняльна характеристика гідрофільних і ліпофільних препаратів зводиться до протиставлення хорошої розчинності у воді, але гіршої мембранної проникності (гідрофільні) та, навпаки, високої проникності через ліпідні бар'єри при частій проблемі низької водної розчинності (ліпофільні). Сучасні фармацевтичні технології – емульсійні, ліпосомальні, наноліпідні системи, а також хімічне або фізико-хімічне модифікування молекули – спрямовані на оптимізацію цього балансу, щоб поєднати переваги обох типів і мінімізувати їхні недоліки.

Порівняльні властивості гідрофільних і ліпофільних препаратів представлені в таблиці 2.1

*Таблиця 2.1*

## Порівняння властивостей гідрофільних і ліпофільних препаратів

Аспект	Гідрофільні препарати	Ліпофільні препарати
Розчинність	Добра у водних середовищах, погана в жирах	Добра в ліпідах, обмежена у воді
Проникнення через мембрани	Обмежене, часто потребує транспортерів або носіїв	Легка дифузія через ліпідний бішар
Біодоступність перорально	Часто добра розчинність, але низька мембранна проникність	Часто низька через погану розчинність; покращують SEDDS, ліпідні нанонесії
Типові носії	Водні розчини, полімерні матриці, ліпосоми (водна фаза)	Ліпідні матриці, наноемульсії, ліпосоми (ліпідна фаза)
Супозиторні основи	PEG-основи: швидке розчинення, швидке вивільнення	Жирові основи: більша твердість, повільніше плавлення

### 2.2 Біотрансформація статинів та роль системи цитохрому P450

Статини є основними гіполіпідемічними препаратами, що інгібують ГМГ-КоА-редуктазу та знижують синтез холестерину в печінці. Їх фармакокінетика значною мірою визначається процесами біотрансформації, насамперед системою цитохрому P450 (CYP), яка забезпечує більшість реакцій фази I метаболізму лікарських засобів у печінці та кишечнику [34]. Для статинів це критично важливо, оскільки саме окислювальний метаболізм визначає їх біодоступність, тривалість дії, ефективність і ризик токсичності.

Цитохроми P450 є гемвісними монооксигеназами, локалізованими переважно в ендоплазматичному ретикулумі гепатоцитів. Вони каталізують широкий спектр реакцій: гідроксилювання, деметилування, деалкілування, епоксидування тощо, перетворюючи ліпофільні субстрати на більш полярні метаболіти, що легше виводяться [35]. Для багатьох лікарських засобів, включно зі статинами, до 80 % окислювального метаболізму забезпечується кількома основними ізоформами CYP: CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 [36].

У групі статинів провідну роль відіграє підродина СYP3A. Ліпофільні статини, такі як симвастатин, ловастатин та аторвастатин, метаболізуються переважно СYP3A4 як у печінці, так і в ентероцитах тонкої кишки, що формує виражений ефект першого проходження та обмежену пероральну біодоступність [37]. Аторвастатин підлягає інтенсивному гідроксилуванню СYP3A4/3A5 із утворенням активних орто- та пара-гідроксиметаболітів, а також неактивних лактонних форм; саме лактон має особливо високу спорідненість до СYP3A4 [38]. Для деяких статинів (церивастатин) оксидативний метаболізм включає участь як СYP3A4, так і СYP2C8, з утворенням декількох активних метаболітів, що виводяться нирковим і фекальним шляхами [38]. Гідроксилування та інші реакції фази I нерідко доповнюються кон'югацією (наприклад, глюкуронідація UGT-ферментами для аторвастатину), що ще більше підвищує розчинність і полегшує елімінацію.

Роль системи СYP450 у фармакотерапії статинами виходить далеко за межі простої елімінації препарату. По-перше, продукти метаболізму можуть залишатися фармакологічно активними, підтримуючи гіполіпідемічний ефект, як це показано для гідроксиметаболітів аторвастатину та метаболітів церивастатину [1].

По-друге, інтенсивність метаболізму визначає системну експозицію: інгібування СYP3A4 (азольні протигрибкові, макроліди, антиретровірусні засоби, компоненти грейпфрутового соку) істотно підвищує концентрації статинів у плазмі, підвищуючи ризик міопатії та рабдоміолізу. Навпаки, індуктори СYP3A (рифампіцин, деякі протисудомні препарати, низка фітокомпонентів) прискорюють кліренс і можуть знижувати ліпідознижувальну ефективність. Оскільки СYP-опосередковані взаємодії є ключовою причиною серйозних побічних реакцій та відміни низки препаратів, розуміння профілю метаболізму конкретного статину має принципове значення для безпечного комбінування терапії [39].

Важливим модулюючим чинником є генетичний поліморфізм ізоферментів СYP3A4/3A5. Варіанти СYP3A4\*22 асоційовані зі зниженням

експресії та активності ферменту, що веде до меншого кліренсу та потреби у нижчих дозах симвастатину, ловастатину й аторвастатину. Для CYP3A5 алель \*3 зумовлює різке зниження активності; носії \*3/\*3 мають удвічі вищі C<sub>max</sub> та AUC аторвастатину й його активних метаболітів порівняно з носіями функціональних алелей, що підсилює як терапевтичний ефект, так і ризик токсичності. Метааналіз показав, що поліморфізм CYP3A5 асоційований із підвищеним ризиком статин-індукованих небажаних реакцій, включно з міопатією, що підкреслює потенційну цінність генотипування для прогнозування токсичності та персоналізації дозування [40].

Крім генетичних варіантів, на активність CYP впливають епігенетичні механізми й мікроРНК, які змінюють рівень експресії генів CYP450 і тим самим модифікують швидкість біотрансформації лікарських засобів [35]. Дієтичні компоненти (фуранокумарини цитрусових, поліфеноли, фітодобавки, вітаміни) можуть виступати інгібіторами або індукторами CYP3A4 через прямий конкурентний вплив, механізм-базовану інактивацію чи активацію ядерних рецепторів, що додатково ускладнює прогнозування експозиції статинів у конкретного пацієнта.

Таким чином, біотрансформація статинів жорстко пов'язана з функціонуванням системи цитохрому P450, передусім ізоформ CYP3A4 і CYP3A5. Вона визначає не тільки фармакокінетику та ефективність, а й профіль безпеки цих препаратів, чутливість до лікарських і харчових взаємодій та значною мірою – необхідність індивідуалізованих підходів до вибору конкретного статину, режиму дозування та моніторингу лікування.

Основні ізоформи CYP, залучені в метаболізм статинів наведені в таблиці 2.2

Таблиця 2.2

### Основні ізоформи CYP, залучені в метаболізм статинів

Статин / клас	Провідні CYP-ізоформи	Клінічні наслідки (взаємодії, варіабельність)
Ліпофільні (симвастатин,	Переважно CYP3A4, внесок CYP3A5,	Висока чутливість до інгібіторів/індукторів CYP3A;

ловастатин, аторвастатин)	CYP2C8	значний вплив поліморфізмів CYP3A422, CYP3A53 на експозицію та токсичність
Окремі статини (церивастатин)	CYP3A4 + CYP2C8	Утворення активних метаболітів; ризик тяжких побічних реакцій при DDI, що сприяло вилученню препарату

### 2.3 Фармакогенетичні аспекти: вплив поліморфізму генів на безпеку терапії

Безпека фармакотерапії істотно залежить від генетично зумовлених відмінностей у ферментах метаболізму, транспортерах і мішенях ліків. Поліморфізми генів змінюють абсорбцію, розподіл, метаболізм та елімінацію препаратів, що призводить до варіацій ефективності й ризику побічних реакцій навіть при однакових дозах. Насамперед це стосується ферментів цитохрому P450 (CYP), глутатіон-S-трансфераз (GST), транспортерів ABC та ферментів фолатного циклу.

Функціональні варіанти CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4/5 здатні значно змінювати концентрацію ліків у плазмі, що безпосередньо пов'язано з токсичністю або терапевтичною невдачею. Поліморфізми CYP2C9 і CYP2C19 уповільнюють метаболізм протиепілептичних засобів, підвищуючи ризик небажаних ефектів і одночасно знижуючи контроль нападів через складну нелінійну фармакокінетику. Аналогічно, варіанти CYP2C19 впливають на активацію клопідогрелю та дозування варфарину, змінюючи баланс між тромботичними подіями й кровотечами, що є принциповим для безпеки кардіоваскулярної терапії. Для низки протипухлинних і таргетних препаратів (анлотиніб, cunitinib, 5-фторурацил тощо) виявлено асоціації між поліморфізмами CYP та тяжкими токсичними реакціями, що вимагає індивідуалізації дози.

Окрему роль у безпеці відіграють ферменти детоксикації, зокрема GST. Метааналіз показав, що делеції GSTT1 або варіант GSTP1 rs1695 асоційовані зі збільшенням гематологічної та шлунково-кишкової токсичності при терапії

циклофосфамідом, тоді як «дикий» генотип знижує ризик цих ускладнень. Подібні залежності описані для поліморфізмів GST у розвитку побічних реакцій на протиепілептичні, імуносупресивні, хіміотерапевтичні й противірусні засоби, хоча сила асоціацій між дослідженнями варіює.

Важливими є й поліморфізми ферментів одно-вуглецевого обміну, насамперед MTHFR. Варіант C677T підвищує ризик тяжкої гепато-, нефро-, шлунково-кишкової токсичності та мукозиту при високодозовому метотрексаті в онкологічних пацієнтів. У хворих на ревматоїдний артрит певні гаплотипи комбінацій rs1801133/rs1801131 у MTHFR пов'язували з підвищеним або зниженим ризиком метотрексат-індукованих побічних ефектів, що свідчить про більшу прогностичну цінність аналізу гаплотипів, а не окремих SNP.

Гени транспортерів (ABCB1, ABCC4, ABCG2) модифікують проникнення ліків через кишковий бар'єр і гематоенцефалічний бар'єр, впливаючи як на ефективність, так і на ймовірність токсичних реакцій. Для протиепілептичних засобів та циклофосфаміду продемонстровано зв'язок поліморфізмів ABCB1 і ABCC4 з лікарською резистентністю та ризиком гематологічної й шлунково-кишкової токсичності.

Практична значущість цих генетичних варіацій підтверджується великими клінічними дослідженнями. У багатоцентровому кластер-рандомізованому випробуванні застосування панелі з 12 фармакогенетичних генів для попереднього генотипування та корекції терапії зменшило частоту клінічно значущих побічних реакцій приблизно на 30 % порівняно зі стандартною практикою. Це показує, що персоналізація лікування на основі поліморфізму генів може істотно підвищити безпеку різних класів препаратів.

#### **2.4 Клінічно значущі взаємодії статинів з іншими групами ліків та їжею**

Клінічно важливі взаємодії статинів зумовлені насамперед впливом на CYP3A4, транспортні білки OATP1B1, P-gp та ABCG2, що змінює концентрацію препарату в плазмі і ризик міопатії, рабдоміолізу, гепато- та нефротоксичності

[41].

Найуразливіші до взаємодій симвастатин, ловастатин і аторвастатин, які інтенсивно метаболізуються CYP3A4 і є субстратами OATP1B1 та P-gp, тоді як розувастатин і правастатин більше залежать від транспортерів, а не від CYP3A4. [47] Потужні інгібітори CYP3A4 (азольні протигрибкові, макроліди, деякі антиретровірусні засоби, циклоспорин) істотно підвищують експозицію ліпофільних статинів, що асоційовано зі зростанням частоти міопатії й рабдоміолізу. Навпаки, індуктори CYP3A4 (рифампіцин, деякі протисудомні) можуть знижувати концентрації статинів і послаблювати ліпідознижувальний ефект. Потенційно значущими є й взаємодії з іншими кардіо-метаболическими препаратами: описано можливу фармакокінетичну й фармакодинамічну взаємодію між інгібіторами SGLT2 (особливо канагліфлозином) та статинами, що може посилювати токсичність, хоча в контрольованих дослідженнях серед здорових осіб клінічно релевантних змін рівнів статинів здебільшого не виявлено. Комбінації статинів з іншими гіполіпідемічними засобами (ezetиміб, PCSK9-інгібітори, бемпедоева кислота, пемафібрат) за сучасними даними мають обмежений фармакокінетичний вплив, однак ризик міопатії при поєднанні з агоністами PPAR $\alpha$  (фібратами) залишається суттєвим і потребує моніторингу[42].

Найбільш доведеною харчовою взаємодією є поєднання статинів із грейпфрутом. Фуранокумарини грейпфрута (зокрема 6',7'-дигідроксибергамотин) необоротно інгібують кишковий CYP3A4 і частково OATP та P-gp, що призводить до багаторазового підвищення AUC симвастатину, ловастатину й аторвастатину: у рандомізованому дослідженні AUC симвастатину зросла у 3,6 раза, з підвищенням ризику міалгії та рабдоміолізу; описано випадки тяжкого рабдоміолізу при регулярному вживанні грейпфрутового соку на тлі терапії статинами [43]. Розглядаються й інші соки (журавлинний, гранатовий), що інгібують CYP3A4, однак доказів їхнього клінічно значущого впливу на статини поки менше [43]. Значну увагу приділяють поліфенолвмісним продуктам та добавкам, поширеним у рамках середземноморської дієти. Скопінговий огляд показав, що поліфеноли часто взаємодіють зі статинами на рівні OATP1B1, P-gp,

ABCC2/ABCG2, CYP450 та кишкових естераз, змінюючи AUC і C<sub>max</sub> як у бік підвищення, так і зниження, тоді як клінічних досліджень небагато й результати суперечливі: в одних роботах спостерігали потенційне посилення ефекту чи токсичності, в інших – відсутність значущих змін. Окремо вивчали вплив зеленого чаю: багаторазовий прийом екстракту (EGCG 800 мг/добу) зменшив експозицію розувастатину приблизно на 20 %, що теоретично може змінювати ліпідознижувальний ефект, тоді як соєві ізофлавоноїди істотно не впливали на фармакокінетику цього статину. Високодозові флавоноїдні добавки (наприклад, кверцетин, кемпферол, нарингенин) можуть інгібувати CYP3A4 та OATP1B1, підвищуючи рівні деяких статинів і посилюючи ризик міопатії, а також потенційно посилювати інгібіцію HMG-CoA-редуктази, що створює як можливість синергії, так і загрозу токсичності.

## **2.5 Статин-асоційовані побічні реакції: міопатія та ризик цукрового діабету**

Статини є базовою терапією для профілактики серцево-судинних подій, однак їхнє широке застосування неминує піднімає питання безпеки, насамперед щодо ураження скелетних м'язів та підвищення ризику цукрового діабету 2 типу. [5, 8]

М'язові побічні реакції об'єднують під терміном statin-associated muscle symptoms (SAMS) і вони коливаються від безпечної міалгії до тяжкої міопатії, некротизуючої міопатії та рабдоміолізу [44]. У рандомізованих дослідженнях частота істинних фармакологічних SAMS зазвичай невисока (<3%), а частина скарг пояснюється ноцебо-ефектом [25]. Водночас у спостережних когортних роботах частота м'язових симптомів може сягати 10–30%: наприклад, в однорічному проспективному дослідженні міопатія була зафіксована у 27,8% пацієнтів, причому найвища частота спостерігалась при застосуванні симвастатину 40 мг (50%), а найнижча – при флувастатині XL 80 мг та розувастатині 10 мг (8% і 10,8% відповідно) [45]. Ризик зростає зі збільшенням дози та залежить від конкретної молекули, її ліпофільності, метаболізму та

лікарських взаємодій; додаткову роль відіграють вік, стать, коморбідність і генетичні фактори [46]. Патогенетично SAMS пов'язують із порушенням мітохондріальної функції, зменшенням рівня коензиму Q10, гальмуванням дихального ланцюга, підвищенням оксидативного стресу та активацією апоптозу м'язових клітин. У більшості випадків симптоми минають після зниження дози, зміни статину або його тимчасового відміни; тяжкі форми з підвищенням креатинкінази трапляються рідко (приблизно 5 випадків міопатії на 10 000 пацієнтів за 5 років терапії) [47, 48].

## **2.6 Шляхи корекції побічних ефектів та підвищення комплаєнсу**

Оптимізація переносимості статинів і прихильності до лікування ґрунтується на поєднанні медичних та психоосвітніх стратегій. Ключовою ідеєю є не відмова від статинів, а індивідуальний добір режиму й активна робота з очікуваннями пацієнт .

Перше завдання – правильно інтерпретувати скарги. Значна частина м'язових симптомів зумовлена ноцебо/«drusebo»-ефектом, коли очікування побічних реакцій посилює або навіть створює симптоми. Пояснення доказової користі статинів, демонстрація індивідуального серцево-судинного ризику та обговорення співвідношення «ризик–користь» знижують тривогу і ймовірність припинення терапії. Важливим є залучення пацієнта до спільного прийняття рішень: надання вибору між різними препаратами/режимами і проміжними етапами лікування підвищує автономію та зменшує сприйняття побічних ефектів [49].

Медичні підходи включають крокове ведення SAMS: виключення інших причин болю у м'язах, тимчасове припинення препарату, потім повторна проба зі зменшеною дозою, перехід на інший статин (часто краще переноситься гідрофільний чи низькодозовий), застосування режиму прийому через день чи кілька разів на тиждень. Для пацієнтів з істинною непереносимістю або недостатнім ефектом на максимально переносимій дозі використовують комбінацію з езетимібом, інгібіторами PCSK9, інклесіраном, бемпедоевою

кислотою чи нутрицевтиками, що дозволяє досягати цільового LDL-ХС на тлі мінімальної дози статину або без нього. Паралельно коригують фактори, що посилюють SAMS (гіпотиреоз, дефіцит вітаміну D, взаємодії ліків), хоча рутинне призначення вітаміну D для профілактики SAMS наразі не має переконливих доказів ефективності [50].

Для стійкого підвищення комплаєнсу важливі структуровані освітні програми, регулярний зворотний зв'язок, спрощення схем лікування, фармацевтичні сервіси з нагадуваннями про рецепти, м-health інтервенції (SMS, автоматизовані дзвінки) та телемедицина. Систематичні огляди показують, що мультимодальні програми з використанням нагадувань, встановленням цілей, поясненням наслідків для здоров'я й участю «авторитетного джерела» (лікаря або клініки) помірно, але стабільно підвищують прихильність до статинів, особливо в літніх пацієнтів.

Ефективна статинотерапія сьогодні базується не лише на зниженні ліпідів, а й на глибокому розумінні індивідуального метаболічного профілю пацієнта, що дозволяє мінімізувати ризики та забезпечити високу прихильність до лікування.

## РОЗДІЛ 3

### Фармацевтична опіка та раціональне застосування статинів

#### 3.1. Перелік гіполіпідемічних засобів групи OTC та Rx

Нижче у таблиці 3.1 узагальнено основні фармакологічні групи й представники гіполіпідемічних засобів

Таблиця 3.1

#### Ключові групи та представники гіполіпідемічних засобів

Фармакологічна група	Приклади діючих речовин (типово Rx / можливі OTC-формули)	Коротка характеристика
Статини (інгібітори HMG-CoA-редуктази)	Аторвастатин, розувастатин, симвастатин, правастатин, ловастатин, пітавастатин (усі – Rx)	Препарати першої лінії для зниження LDL-холестерину та

		серцево-судинного ризику
Інгібітор абсорбції холестерину	Езетиміб (Rx)	Зменшує кишкову абсорбцію холестерину; часто як додаток до статину
Секвестранти жовчних кислот	Холестирамін, колестипол, колесевелам (Rx)	Знижують LDL, можуть застосовуватись з ніацином/статином
Фібрати (PPAR- $\alpha$ -агоністи)	Фенофібрат, гемфіброзил, клофібрат, безафібрат (Rx)	Основні засоби для зниження тригліцеридів, підвищення HDL
Ніацин (нікотинова кислота)	Ніацин у високих дозах (Rx); ніацин/нікотинова кислота в низьких дозах – часто ОТС	«Різне» гіполіпідемічне; знижує TG, LDL, підвищує HDL; наявні ОТС і Rx-форми
Омега-3 жирні кислоти	Ікозапент етил (Rx), етилові ефіри омега-3 (Rx); риб'ячий жир – ОТС-добавки	Для зниження TG; частина – рецептурні препарати, частина – харчові добавки ОТС
Інгібітори PCSK9 (моноклональні антитіла)	Алірокумаб, evolocumab (Rx, ін'єкційні)	Потужне додаткове зниження LDL при високому ризику або непереносимості статинів
Інші ін'єкційні/нуклеїнові препарати	Інклісіран (siRNA до PCSK9), міпомерсен (антисенс до ApoB-100), воланесорсен/олезарсен (до ApoC-III), пелкарсен/олпасіран (до Lp(a)) (Rx)	Сучасні таргетні засоби для тяжких/спадкових дисліпідемій
Інгібітор АТФ-цитратліази	Бемпедоева кислота (Rx)	Пероральний засіб для зниження LDL, особливо при непереносимості статинів

Інгібітор МТР	Ломітапід (Rx)	Для тяжких форм сімейної гіперхолестеринемії (значне зниження LDL)
Антитіло до ANGPTL3	Евінакумаб (Rx, ін'єкційно)	Знижує LDL і TG при тяжких генетичних дисліпідеміях
Інші/експериментальні	Гемкабен, прадігастат, воланесорсен, тощо (Rx, на стадії досліджень/обмеженого застосування)	Націлені на LDL, TG, Lp(a) за новими механізмами
Препарати природного походження (додатково)	Ловастатин (натуральний статин), гуггулстерон, берберин, ресвератрол тощо (переважно БАД, ОТС)	Перспективні/допоміжні гіполіпідемічні засоби природного походження

### 3.2 Фармацевтична опіка при призначенні статинів

Фармацевтична опіка при статинтерапії спрямована на підвищення ефективності та безпеки лікування дисліпідемій і профілактику серцево-судинних подій.

Фармацевт має перевірити наявність показань (клінічний атеросклероз, цукровий діабет, високий ризик ASCVD, сімейна гіперхолестеринемія, у т.ч. в дітей за наявності показань) та відповідність інтенсивності статину чинним настановам [51, 52]. Необхідно пояснити пацієнту мету терапії, очікуваний відсоток зниження ЛПНЩ та важливість тривалого прийому для зменшення ризику інфаркту, інсульту й серцево-судинної смерті [53]. Обов'язкова оцінка початкових факторів ризику побічних ефектів (вік, ниркова/печінкова недостатність, поліпрагмазія, попередні м'язові симптоми, цукровий діабет, вагітність або її планування) [64].

Важливий компонент опіки – аналіз лікарських і харчових взаємодій: інгібітори CYP3A4, P-gp, OATP1B1 (деякі антибіотики, протигрибкові, антиретровірусні, протиракові препарати, поліфенольні добавки, грейпфрутовий

сік) підвищують концентрацію симвастатину, ловастатину, аторвастатину й ризик міопатії та рабдоміолізу [39]. За потреби слід рекомендувати менш взаємодіючі препарати (правастатин, розувастатин, пітавастатин). У онкологічних пацієнтів та при політерапії фармацевт має виявляти потенційні протипоказані або такі, що потребують моніторингу, комбінації.

Фармацевт повинен навчити пацієнта розпізнавати м'язові симптоми, темну сечу, виражену слабкість, рекомендуючи негайне звернення до лікаря; акцентувати на необхідності контролю ЛПНЩ через 4–12 тижнів після старту або зміни дози та періодичного моніторингу печінкових ферментів і глікемії в групах ризику. У жінок репродуктивного віку обов'язкове консультування щодо контрацепції та припинення статину при настанні вагітності, якщо лікар не визначив інакше для дуже високого ризику.

### **3.3 Роль фармацевта при відпуску препаратів декретованим групам населення**

Роль фармацевта при відпуску лікарських засобів декретованим групам населення (діти, вагітні та жінки, що годують, люди похилого віку, пацієнти з інвалідністю, ув'язнені, соціально вразливі групи) полягає в забезпеченні максимально безпечного, раціонального й доступного фармакотерапевтичного процесу. Відпуск таким пацієнтам має спиратися на клінічну перевірку призначення: аналіз повноти й коректності рецепта, відповідності дозування, тривалості терапії, наявності протипоказань, фармакокінетичних особливостей віку й супутніх хвороб, а також виявлення потенційно небезпечних лікарських взаємодій. Фармацевт виконує функцію «фільтра безпеки», виявляючи помилки призначення та запобігаючи неправильному застосуванню ліків, що є критичним, оскільки понад половину препаратів у світі призначають або відпускають неналежно, а близько 50 % пацієнтів приймають їх неправильно.

Обов'язковим елементом є розширене консультування: фармацевт зрозуміло пояснює режим прийому, техніку застосування (інгалятори, інсуліни тощо), умови зберігання, правила утилізації, можливі побічні реакції й ситуації,

коли слід негайно звернутися до лікаря. Для літніх пацієнтів та осіб з поліфармацією фармацевт може проводити цільовий огляд фармакотерапії, виявляти потенційно нераціональні чи дублюючі препарати та ініціювати депрескрибування спільно з лікарем, зменшуючи ризик побічних ефектів і навантаження ліками. У вразливих організованих колективах (наприклад, пенітенціарні установи, інтернати) наявність кваліфікованого фармацевта є ключовою для дотримання стандартів зберігання й відпуску, індивідуалізації інструкцій та контролю доступу до ліків; відсутність фахівця й передача функцій іншим працівникам призводить до масових порушень і втрати фармацевтичної опіки.

Фармацевт також виконує соціальну й просвітницьку функцію: інформує про програми відшкодування, доступні генерики, сприяє безперервності фармакотерапії хронічних хвороб у малозабезпечених та маргіналізованих груп, зменшуючи бар'єри до отримання лікування. Як найбільш доступний медичний працівник, фармацевт допомагає долати нерівність у здоров'ї, адаптуючи рекомендації до рівня освіти, мовних та когнітивних особливостей пацієнта, підвищуючи прихильність до лікування й кінцеві клінічні результати.

Основні акценти ролі фармацевта для декретованих груп представлені у таблиці 3.2

*Таблиця 3.2*

### **Основні акценти ролі фармацевта для декретованих груп**

<b>Ключова функція фармацевта</b>	<b>Короткий зміст ролі для декретованих груп</b>
Перевірка безпеки призначень	Аналіз рецепта, доз, взаємодій, протипоказань, особливо при поліфармації та вразливості
Пацієнтоорієнтоване консультування	Навчання правильному застосуванню, профілактика помилок, адаптація інформації до можливостей пацієнта
Оптимізація фармакотерапії	Виявлення надмірних/ризикованих ліків, участь у депрескрибуванні в літніх та хронічно хворих
Зменшення нерівностей і бар'єрів	Сприяння доступу до лікування, врахування соціальних детермінант здоров'я

### **3.4 Особливості статинотерапії у пацієнтів похилого віку**

У літніх пацієнтів статини знижують серцево-судинні події, але потребують індивідуалізації з урахуванням віку, крихкості, коморбідності та поліфармації.

У хворих старшого віку зі встановленим атеросклеротичним ССЗ (ІХС, інсульт, периферичний атеросклероз) статини залишаються стандартом лікування; припинення терапії пов'язане з підвищенням госпіталізацій через СС-події й смертність. Для дуже старих ( $\geq 75$ –80 років) у первинній профілактиці користь менш визначена; рішення рекомендується приймати індивідуально після комплексної геріатричної оцінки, включно з функціональним статусом, когніцією та очікуваною тривалістю життя. Триває рандомізоване дослідження STAREE у людей  $\geq 70$  років без ССЗ, діабету чи деменції, яке оцінює вплив аторвастатину 40 мг на безінвалідне виживання та великі СС-події. Систематичний огляд показує, що у літніх вищі інтенсивності статинів дають більший СС-захист порівняно з фіксованими низькими дозами при подібній частоті побічних ефектів, особливо за умови титрації та контролю прихильності.

### **3.5 Моніторинг безпеки терапії в умовах аптечного закладу**

Моніторинг безпеки терапії в умовах аптечного закладу ґрунтується на принципах фармаконагляду та управління медикаментозними ризиками й охоплює систематичне виявлення, оцінку, документування та повідомлення про підозрювані побічні реакції й помилки медикаментозної терапії. Фармацевт, як найбільш доступний медичний фахівець, має активно розпитувати пацієнтів про небажані ефекти, зміну стану при прийомі ліків, наявні алергії, супутні захворювання й одночасний прийом інших препаратів, включно з безрецептурними та фітозасобами [55]. Важливо не лише розпізнавати прояви можливих побічних реакцій, але й відрізнити їх від симптомів основного захворювання та очікуваних фармакологічних ефектів, щоб своєчасно запобігти тяжчим ускладненням терапії.

Обов'язковою складовою моніторингу є належне ведення документації:

реєстрація виявлених побічних реакцій, помилок при призначенні чи відпуску (неправильне дозування, частота прийому, спосіб введення, термін придатності, зберігання, призначення протипоказаних або потенційно взаємодіючих препаратів) та передання цих даних до національної системи фармаконагляду або внутрішньої системи повідомлень [56]. Дослідження показують, що фармацевти здебільшого усвідомлюють важливість фармаконагляду, але мають прогалини у знаннях щодо методів класифікації та електронних баз для подання звітів, а основними бар'єрами є нестача часу, відсутність інформації й недостатня обізнаність про процедури звітування [57]. Тому в аптеці доцільно впроваджувати стандартизовані алгоритми опитування й фіксації інформації, а також використовувати електронні системи підтримки прийняття рішень для виявлення ризикових комбінацій і лікарських взаємодій, що дає змогу зменшити кількість запобіжних інцидентів та пришвидшити консультування.

Важливим напрямом моніторингу безпеки є профілактика: навчання пацієнтів правильному прийому, зберіганню, розпізнаванню небажаних реакцій і необхідності негайного звернення за медичною допомогою, а також виявлення проблем прихильності до лікування та їх корекція через індивідуалізоване консультування. Інтервенції фармацевта, орієнтовані на регулярний перегляд терапії, виявлення ризикових лікарських засобів (наприклад, «під додатковим моніторингом»), контроль дозування та взаємодій, продемонстрували зниження частки запобіжних побічних реакцій, підвищення прихильності, покращення знань пацієнтів про свої ліки та якість життя [58]. На рівні самої аптеки ефективність моніторингу посилюється через формування культури безпеки: впровадження внутрішньої системи звітування про інциденти, навчальні програми з фармаконагляду, використання переліків високоризикових препаратів, погоджені процедури взаємодії з лікарями та іншими закладами охорони здоров'я [59].

Ключові елементи моніторингу безпеки терапії в аптеці наведені в таблиці 3.3

*Таблиця 3.3*

### Ключові елементи моніторингу безпеки терапії в аптеці

Елемент моніторингу	Суть підходу в аптеці
Виявлення та оцінка побічних реакцій	Активне опитування, розпізнавання ADR/помилки, оцінка тяжкості та причинного зв'язку
Документування і звітування	Заповнення форм ADR, внутрішні журнали, передання в нац. центри/системи
Використання ІТ та протоколів	Електронні алерти, програми для взаємодій, стандартизовані алгоритми консультування

Раціональне застосування статинів сьогодні неможливе без активної участі фармацевта, чия діяльність спрямована на трансформацію формального відпуску ліків у персоналізований процес супроводу пацієнта, що гарантує максимальну безпеку та ефективність терапії.

## РОЗДІЛ 4

### Маркетинговий аналіз асортименту статинів на фармацевтичному ринку

#### 4.1 Узагальнений огляд регіонального розподілу світового ринку статинів

Світовий ринок статинів демонструє сталий ріст споживання, але супроводжується вираженою регіональною та дохідною нерівністю. У 2015–2020 роках глобальне використання статинів зросло майже на 25%, однак у 2020 році споживання в країнах з високим доходом було більш ніж у шість разів вищим, ніж у країнах з низьким і середнім доходом (192,4 проти 28,4 визначених добових доз на 1000 осіб віком  $\geq 40$  років на день) [60]. У середині групи країн з низьким і середнім доходом різниця ще більш разюча: від 3,1 DDD/TPD у країнах Західної Африки до 225,0 DDD/TPD у Лівані. Таким чином, регіони Північної Америки, Західної та Північної/Південної Європи є найбільшими споживачами препаратів для зниження ліпідів, тоді як у значній частині Африки та деяких країн Латинської Америки й Азії доступ і фактичне використання залишаються низькими [61].

Регіональна структура ринку статинів тісно пов'язана з економічними

характеристиками систем охорони здоров'я. В країнах з низьким і середнім доходом кожне збільшення державних витрат на охорону здоров'я на 100 дол. США на душу населення асоціюється із зростанням використання статинів на 17%, тоді як збільшення частки прямих витрат домогосподарств на 10% пов'язане зі зниженням споживання на 11%. Це означає, що ринки статинів особливо розвинені там, де існують розгалужені системи страхування та менше покладання на «з кишені» пацієнта, що характерно для більшості країн Європи, Північної Америки та частини Східної Азії. Дані за 2008–2018 роки показують, що найбільше споживання ліпідознижувальних засобів спостерігалось у США, Греції, Франції, а згодом у Греції, Португалії та Бельгії. У Європі ще наприкінці 1990-х – початку 2000-х років статини вже домінували на ринку ліпідознижувальних препаратів у більшості країн, хоча національний обсяг використання суттєво різнився (найвищий в Ірландії та Норвегії, найнижчий в Італії) [62].

У країнах Азії та Латинської Америки загальний обсяг ринку статинів зростає, але стартові рівні споживання були значно нижчими, ніж у Європі та Північній Америці, і залишаються нерівномірними між країнами. В окремих державах спостерігалися навіть різкі спади споживання (наприклад, падіння використання в Венесуелі на понад 80% у 2015–2020 роках), що відображає політичні та економічні кризи. Загалом ринок статинів концентрується в економічно розвинених регіонах з усталеними системами відшкодування вартості ліків, тоді як у низькодохідних регіонах значний незадоволений попит зумовлений фінансовими бар'єрами та слабкістю систем охорони здоров'я.

Регіональні відмінності у споживанні статинів представлені в таблиці 4.1

*Таблиця 4.1*

#### **Регіональні відмінності у споживанні статинів**

<b>Регіон/група країн</b>	<b>Характеристика використання статинів</b>	<b>Ключові особливості ринку</b>
Високодохідні країни	Найвищі рівні	Розвинуті системи

(Північна Америка, Західна/Північна/Південна Європа)	споживання; статини – провідний клас ліпідознижувальних засобів	відшкодування, висока частка генериків, історично швидке зростання ринку
Країни з низьким і середнім доходом	У 6+ разів нижче споживання, значна міжкраїнова варіабельність	Доступ залежить від загальних та «з кишені» витрат на охорону здоров'я; суттєві прогалини охоплення
Африка (особл. Західна)	Одні з найнижчих рівнів використання у світі	Обмежений доступ, недостатнє фінансування систем охорони здоров'я
Латинська Америка та частина Азії	Зростаюче, але нестабільне споживання	Вплив економічних криз, різні моделі відшкодування, нерівномірний розвиток ринку

#### 4.2 Фактори, що впливають на споживання статинів в Україні

Фактори, що впливають на споживання статинів в Україні, є комплексними та пов'язані як з медико-біологічними, так і з соціально-економічними та організаційними аспектами системи охорони здоров'я. Важливу роль відіграє епідеміологічна ситуація щодо серцево-судинних захворювань: висока поширеність атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, цукрового діабету та метаболічного синдрому зумовлює об'єктивну потребу в гіполіпідемічній терапії й, відповідно, у статинах.

На рівні медичної практики значний вплив мають національні та міжнародні клінічні протоколи, рівень обізнаності лікарів про доказову базу статинотерапії, їх прихильність до призначення сучасних препаратів, а також доступність лабораторної діагностики для контролю ліпідного профілю та безпеки лікування. Важливими є також соціально-демографічні характеристики пацієнтів: вік, стать, рівень освіти, місце проживання (місто чи село),

поінформованість про ризики серцево-судинних захворювань і користь профілактичної терапії.

Економічні чинники включають рівень доходів населення, наявність чи відсутність відшкодування вартості лікарських засобів за програмами реімбурсації, співвідношення цін на оригінальні та генеричні статини, а також загальну доступність препаратів у роздрібній аптечній мережі.

Фармацевтичний ринок України, асортимент статинів, активність маркетингових стратегій виробників, наявність генеричних аналогів різних цінових категорій і конкуренція між ними також значною мірою визначають структуру та обсяги споживання. Роль фармацевтів проявляється через якість фармацевтичної опіки, належне інформування пацієнтів про режим прийому, можливі побічні ефекти, необхідність тривалої та безперервної терапії, що впливає на прихильність до лікування та повторні придбання препаратів.

Вагомим бар'єром для належного рівня споживання статинів залишається низька прихильність пацієнтів до тривалого прийому, страх перед побічними реакціями, поширення недостовірної інформації в засобах масової інформації та інтернеті, а також самолікування і нерегулярне відвідування лікаря.

Додатково впливають організаційні особливості національної системи охорони здоров'я: рівень фінансування, доступність лікарів-кардіологів і сімейних лікарів, своєчасність проведення профілактичних оглядів і скринінгу ліпідних порушень.

Сукупна дія цих факторів формує реальний рівень і структуру споживання статинів в Україні, визначаючи як можливості для підвищення ефективності фармакотерапії, так і напрями для вдосконалення фармацевтичної опіки та державної політики у сфері раціонального використання гіполіпідемічних засобів.

### **4.3 Аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку аторвастатину та розувастатину**

Аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку аторвастатину та

розувастатину в Україні свідчить про сформований, висококонкурентний сегмент із переважанням цих двох молекул у структурі споживання статинів. У Державному реєстрі зареєстровано 253 записи лікарських засобів групи статинів, причому найбільша кількість препаратів, торговельних назв і виробників (як українських, так і іноземних) припадає саме на аторвастатин і розувастатин, що формує широкий ціновий та дозовий діапазон для вибору терапії. У роздрібній аптечній мережі у 2024 р. було представлено 42 асортиментні позиції аторвастатину (دوزи 10, 20, 40, 80 мг) та 73 позиції розувастатину (5, 10, 15, 20, 30, 40 мг), що вказує на значну глибину асортименту й активну присутність численних брендів, у тому числі генеричних. За обсягами споживання у визначених добових дозах домінує розувастатин (56,31 % усіх відпущених DDD статинів), тоді як аторвастатин займає другу позицію (25,39 %), випереджаючи симвастатин і пітавастатин. Отже, ринок структурно змістився в бік більш потужних і сучасних статинів, що відповідає сучасним клінічним тенденціям лікування гіперхолестеринемії [63].

З погляду походження препаратів в обох сегментах спостерігається переважання імпортованих виробників: на частку закордонних компаній припадає 60,86 % відпущених DDD аторвастатину та 68,50 % розувастатину, тоді як вітчизняні виробники формують відповідно 39,14 % і 31,50 % ринку за обсягами продажу. Це вказує на збереження суттєвої залежності від імпорту, але водночас демонструє помітну присутність українських генеричних препаратів, особливо в сегменті аторвастатину. Аналіз цінових характеристик свідчить, що в межах однієї й тієї ж дози аторвастатину коливання вартості місячного курсу лікування є значними (наприклад, для 20 мг – від 148,76 грн до 378,16 грн), при цьому всі препарати аторвастатину в дозах 10–30 мг та більшість у дозі 40 мг мають високу, а у дозі 80 мг – середню економічну доступність за показником адекватності платоспроможності. Подібна ситуація спостерігається і для розувастатину, де в межах основних доз (10 і 20 мг, що дають понад 89 % обсягу споживання) представлено як більш дорогі імпортовані бренди, так і відносно доступні генерики. Водночас не всі економічно доступні препарати мають

високу фізичну доступність: частина дешевших позицій характеризується низьким рівнем проникнення в аптечну мережу, що обмежує реальний вибір для пацієнтів.

Структура споживання та реєстрації свідчить, що українські пацієнти мають можливість обирати між широким спектром вітчизняних та імпортних аторвастатину й розувастатину в різних дозуваннях, але ринок залишається орієнтованим на імпортні бренди, які часто лідирують за обсягами продажу завдяки поєднанню високої фізичної доступності та активної маркетингової підтримки. У цьому контексті перспективними напрямками розвитку вітчизняного сегмента є подальше розширення асортименту генеричних препаратів у клінічно релевантних дозах (10–20–40 мг для аторвастатину, 10–20 мг для розувастатину), підвищення їх присутності в аптечній мережі, а також можливе включення частини цих препаратів до програм відшкодування, що могло б зміцнити позиції національних виробників і підвищити доступність сучасної статинотерапії для населення.

Ключові ринкові характеристики сегмента аторвастатину й розувастатину представлені в таблиці 4.2

Таблиця 4.2

**Ключові ринкові характеристики сегмента аторвастатину й розувастатину в Україні**

<b>Параметр</b>	<b>Аторвастатин</b>	<b>Розувастатин</b>
Кількість асортиментних позицій у аптеках	42 позиції (10–80 мг)	73 позиції (5–40 мг)
Частка у загальному споживанні статинів (DDD)	25,39 %	56,31 %
Частка іноземних виробників за DDD	60,86 %	68,50 %
Доступність і ціна	Широкий ціновий діапазон; переважно висока економічна доступність у дозах 10–30 мг	Широкий вибір брендів, варіативна економічна та фізична доступність

#### **4.4 Фармакологічна структура асортименту статинів на ринку України**

На українському фармацевтичному ринку нині зареєстровано статини чотирьох міжнародних непатентованих назв: симвастатин, аторвастатин, розувастатин і пітавастатин.

Препарати симвастатину.

Першими представниками класу статинів, що з'явилися на ринку України, були саме препарати симвастатину. Наразі оригінальний симвастатин відсутній, а сегмент повністю сформований за рахунок генериків, зокрема: Симвастатин-ТЕВА (АТ «Фармацевтичний завод Тева», Угорщина), Симвастерол (Фармацевтичний завод «Польфарма» С.А., Польща), Симвастатин та Вазостат (ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна), Вазиліп (KRKA, д.д., Ново место, Словенія), Аллеста (ALKALOID AD Скоп'є, Північна Македонія)

Препарати аторвастатину.

Найбільш широко використовуваним на сьогодні статином є аторвастатин. В Україні він представлений оригінальним препаратом Ліпримар (Pfizer, США) та великою кількістю генеричних засобів вітчизняного й закордонного виробництва: Аторвастатин Ананта, Лімістін (Ananta Medicare, Велика Британія), Сторвас (Sun Pharmaceutical, Індія), Толевас (Nobel, Туреччина), Аторвастерол (Polpharma, Польща), Торзак (Alkaloid, Північна Македонія), Ліподемін (Propharma, Мальта), Атокор (Dr. Reddy's, Індія), Аторвастатин KRKA, Аторіс (KRKA, Словенія), Аторвастатин-Дарниця та Амлостат (Дарниця, Україна), Аторвакор (Фармак, Україна), Лівостор (Київський вітамінний завод, Україна), Етсет (Гледфарм ЛТД, Україна) та ін.

Препарати пітавастатину.

Сегмент пітавастатину представлений лише оригінальним препаратом Лівазо (Recordati, Ірландія), вітчизняних генериків цієї молекули немає.

Препарати розувастатину.

Розувастатин є одним із найбільш популярних сучасних статинів. В Україні він представлений оригінальним препаратом Крестор (AstraZeneca,

Велика Британія) та численними генериками: Розарт, Розувастатин-Тева (Teva Україна), Мертеніл (Gedeon Richter, Угорщина), Розукард, Розукард/Розукард Генерик (Sanofi, Україна), Роксера та Роксера Плюс (KRKA, Словенія), Розуліп і Розуліп Плюс (Egis, Угорщина), Сувардіо (Sandoz, Словенія), Клівас і Клівас Плюс/Дуо (Asino Україна), Ромазик (Polpharma, Польща), Роместін (Ananta Medicare, Велика Британія), Редистатин (Dr. Reddy's, Індія), Розувастатин ІС (Інтерхім, Україна), Евойд (Фармак, Україна), Превентор та Розувастатин-Дарниця (Дарниця, Україна), Росумак (Alkaloid, Північна Македонія) тощо.

Окрім монопрепаратів, на ринку присутні комбіновані засоби:

- статин + езетиміб (Аторвастерол комбі, Статезі, Розуліп Плюс, Роксера Плюс, Розетин, Клівас Плюс);
- статин + амлодипін (Кадует, Роксера комбі, Роксампекс);
- статин + ацетилсаліцилова кислота (Триномія, АСК Аспіроза, Роззор, Клівас Дуо);
- статин у поєднанні з амлодипіном, периндоприлом, валсартаном або індапамідом (Триверам, Валарокс, Роксипер)

#### **4.5 Аналіз та асортимент лікарських форм (монопрепарати та комбінації)**

У межах групи статинів в Україні переважають тверді пероральні форми, а парентеральні або інгаляційні відсутні. Структура асортименту також включає як монопрепарати, так і фіксовані комбінації, переважно у вигляді таблеток.

За даними Державного реєстру зареєстровано 253 записи статинів (симвастатин, аторвастатин, розувастатин, пітавастатин), усі – у формі таблеток, переважно вкритих плівковою оболонкою. Інших лікарських форм (капсули, розчини для ін'єкцій, шипучі чи жувальні таблетки) для статинів не зареєстровано. Подібна домінація таблетованих форм характерна й для інших груп ЛЗ на українському ринку, зокрема венотоніків та гепатопротекторів.

На ринку сформувався сегмент фіксованих комбінацій, де статини поєднані з:

- езетімібом (подвійний ліпідознижувальний ефект);
- амлодипіном, периндоприлом, валсартаном, індапамідом (антигіпертензивна + гіполіпідемічна дія);
- ацетилсаліциловою кислотою (антитромботичний компонент).

Усі ці комбінації також випускаються у вигляді таблеток (звичайних або плівково вкритих), що узгоджується із загальною тенденцією переважання таблетованих форм у комбінованих антигіпертензивних та інших кардіоваскулярних ЛЗ.

Асортимент лікарських форм статинів в Україні представлений практично виключно твердими пероральними монопрепаратами та таблетованими фіксованими комбінаціями, що спрощує дозування й виробництво, але звужує можливості індивідуалізації терапії (відсутність капсул, шипучих форм, парентеральних варіантів).

Ринок пропонує широкий вибір: від виключно генеричного симвастатину до високотехнологічного лідера розувастатину та нішевого оригінального пітавастатину. Це створює належні умови для індивідуального підбору лікування залежно від клінічних потреб та платоспроможності пацієнта.

## ВИСНОВКИ

1. Сучасні інгібітори ГМГ-КоА-редуктази виявляють виражену гіполіпідемічну активність шляхом пригнічення ендогенного синтезу холестерину, а також характеризуються клінічно значущими плейотропними ефектами, що полягають у редукції маркерів судинного запалення та забезпеченні стабілізації атеросклеротичних бляшок.

2. Виявлено принципові відмінності між ліпофільними (аторвастатин, симвастатин) та гідрофільними (розувастатин, правастатин) молекулами, що визначає їхню гепатоселективність та системну експозицію. Особливу увагу приділено ролі ізоферментів СУР3А4 та СУР3А5 як головних чинників біотрансформації більшості статинів.

3. У роботі було досліджено вплив генетичних факторів та міжлікарських взаємодій на безпеку статинотерапії. Встановлено, що поліморфізм генів, які кодують ферменти метаболізму та білки-транспортери (зокрема SLCO1B1), є причиною індивідуальної схильності пацієнтів до статин-індукованих міопатій [64].

4. Обґрунтовано роль фармацевта як фахівця, відповідального за виявлення помилок призначення, запобігання поліпрагмазії та підвищення прихильності хворих до тривалого лікування. Акцентовано на важливості консультування щодо розпізнавання ранніх ознак небажаних ефектів та дотримання режиму дозування.

5. На вітчизняному фармацевтичному ринку доміантні позиції за обсягами споживання займають аторвастатин та розувастатин. Клінічно обґрунтованим вектором розвитку асортименту статинів є розширення лінійки фіксованих комбінацій.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Oesterle A., Laufs U., Liao J. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circulation Research*. 2017. Vol. 120. P. 229–243. DOI: <https://doi.org/10.1161/circresaha.116.308537>
2. The Role of Structure and Biophysical Properties in the Pleiotropic Effects of Statins / C. Murphy et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21228745>
3. Statins - From Fungi to Pharmacy / A. Sadowska et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 25. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25010466>
4. Laufs U., Weingärtner O., Kassner U., Schatz U. [State of the Art: Statin Therapy]. *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1516-2471>
5. Advances in statin adverse reactions and the potential mechanisms: A systematic review / W. Zeng et al. *Journal of Advanced Research*. 2024. Vol. 76. P. 781-797. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jare.2024.12.020>
6. German C., Liao J. Understanding the molecular mechanisms of statin pleiotropic effects. *Archives of Toxicology*. 2023. Vol. 97. P. 1529–1545. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-023-03492-6>
7. HMG-CoA reductase inhibitors: an updated review of biosynthesis and patent prospecting / U. De Barros Lira Lins et al. *Research, Society and Development*. 2022. Vol. 11, No. 14. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i14.36186>
8. Khatiwada N., Hong Z. Potential Benefits and Risks Associated with the Use of Statins. *Pharmaceutics*. 2024. Vol. 16. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16020214>
9. Pleiotropic Benefits of Statins in Cardiovascular Diseases / R. Wasim et al. *Drug Research*. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1873-1978>
10. Beyond Lipid-Lowering: Effects of Statins on Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases and Cancer / Y. Morofuji et al. *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 15. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph15020151>

11. Patel K., Sehgal V., Kashfi K. Molecular targets of statins and their potential side effects: Not all the glitter is gold. *European Journal of Pharmacology*. 2022. Art. 174906. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.174906>
12. Pleotropic properties of statins via angiogenesis modulation in cardiovascular disease / F. Zahedipour et al. *Drug Discovery Today*. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2022.07.010>
13. Molecular and Immunomodulatory Mechanisms of Statins in Inflammation and Cancer Therapeutics with Emphasis on the NF- $\kappa$ B, NLRP3 Inflammasome, and Cytokine Regulatory Axes / S. Khan et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025. Vol. 26. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms26178429>
14. Antioxidant Effects of Statins by Modulating Nrf2 and Nrf2/HO-1 Signaling in Different Diseases / A. Mansouri et al. *Journal of Clinical Medicine*. 2022. Vol. 11. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11051313>
15. Zahedipour F., Butler A., Rizzo M., Sahebkar A. Statins and angiogenesis in non-cardiovascular diseases. *Drug Discovery Today*. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2022.07.005>
16. Statins and Cardiomyocyte Metabolism, Friend or Foe? / T. Somers et al. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2023. Vol. 10. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcdd10100417>
17. Wilkinson M., Lepor N., Michos E. Evolving Management of Low-Density Lipoprotein Cholesterol: A Personalized Approach to Preventing Atherosclerotic Cardiovascular Disease Across the Risk Continuum. *Journal of the American Heart Association*. 2023. Vol. 12. DOI: <https://doi.org/10.1161/jaha.122.028892>
18. Statin therapy in primary and secondary cardiovascular disease prevention / R. Papanicolaou et al. *Current Atherosclerosis Reports*. 2024. Vol. 27. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11883-024-01265-9>
19. Cardiovascular Risk Assessment and Lipid-Lowering Therapy Recommendations in Primary Prevention / A. Komnianou et al. *Journal of Clinical Medicine*. 2025. Vol. 14. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm14072220>

20. Established and Emerging Lipid-Lowering Drugs for Primary and Secondary Cardiovascular Prevention / D. Michaeli et al. American Journal of Cardiovascular Drugs. 2023. Vol. 23. P. 477- 495. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40256-023-00594-5>
21. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force / R. Chou et al. JAMA. 2022. Vol. 328, No. 8. P. 754 - 771. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2022.12138>
22. The importance of LDL-C lowering in atherosclerotic cardiovascular disease prevention: Lower for longer is better / O. Mhaimed et al. American Journal of Preventive Cardiology. 2024. Vol. 18. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2024.100649>
23. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement / C. Mangione et al. JAMA. 2022. Vol. 328, No. 8. P. 746-753. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2022.13044>
24. Associations between statins and adverse events in primary prevention of cardiovascular disease: systematic review with pairwise, network, and dose-response meta-analyses / T. Cai et al. The BMJ. 2021. Vol. 374. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n1537>
25. Side effects of statins-from pathophysiology and epidemiology to diagnostic and therapeutic implications / M. Ruscica et al. Cardiovascular Research. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac020>
26. Statin Use in Special Populations for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults / M. Safarova et al. Current Atherosclerosis Reports. 2025. Vol. 27. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11883-025-01298-8>
27. Climent E., Benaiges D., Pedro-Botet J. Hydrophilic or Lipophilic Statins? Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2021. Vol. 8. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.687585>
28. Ameta R., Soni K., Bhattarai A. Recent Advances in Improving the Bioavailability of Hydrophobic/Lipophilic Drugs and Their Delivery via Self-Emulsifying

- Formulations. Colloids and Interfaces. 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/colloids7010016>
29. Smejkal G., Gross V., Lazarev A. Theoretical and Experimental Determinations of the Hydrophilic–Lipophilic Balance (HLB) of Representative Oils and Lecithins. Colloids and Interfaces. 2024. Vol. 8. DOI: <https://doi.org/10.3390/colloids8020021>
30. Haddadzadegan S., Dorkoosh F., Bernkop-Schnurch A. Oral delivery of therapeutic peptides and proteins: Technology landscape of lipid-based nanocarriers. Advanced Drug Delivery Reviews. 2022. Art. 114097. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.114097>
31. Strategies to Improve the Lipophilicity of Hydrophilic Macromolecular Drugs / S. Lindner et al. Advanced Healthcare Materials. 2025. Art. e03721. DOI: <https://doi.org/10.1002/adhm.202503721>
32. Influence of Acid and Alkaline Media on the Melting Time of Hydrophilic and Lipophilic Suppositories / A. W.M. et al. Medical & Pharmaceutical Journal "Pulse". 2022. Vol. 24, No. 9. P. 67-72. DOI: <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-9-67-72>
33. Golem V2 Biorelevant Dissolution Device: Tapping the Potential in Prolonged Release Matrix Tablets / T. Bílik et al. Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research. 2025. DOI: <https://doi.org/10.32383/appdr/199377>
34. Cytochrome P450 Enzymes and Drug Metabolism in Humans / M. Zhao et al. International Journal of Molecular Sciences. 2021. Vol. 22. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms222312808>
35. Tezcan T., Kotiloğlu S., Akyüzlü D. The involvement of miRNAs in CYP450 gene expression: A brief review of the literature. Journal of Research in Pharmacy. 2022. DOI: <https://doi.org/10.29228/jrp.122>
36. Clinical Studies on Drug–Drug Interactions Involving Metabolism and Transport: Methodology, Pitfalls, and Interpretation / A. Tornio et al. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2019. Vol. 105. P. 1345–1361. URL: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cpt.1435>

37. CYP3A4 and CYP3A5: the crucial roles in clinical drug metabolism and the significant implications of genetic polymorphisms / Y. Zhang et al. PeerJ. 2024. Vol. 12. DOI: <https://doi.org/10.7717/peerj.18636>
38. Dietary Modulation of CYP3A4 and Its Impact on Statins and Antidiabetic Drugs: A Narrative Review / M. Hernández-Lorca et al. Pharmaceuticals. 2025. Vol. 18. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph18091351>
39. Balasubramanian R., Maideen N. HMG-CoA reductase inhibitors (Statins) and their Drug Interactions involving CYP enzymes, P-glycoprotein and OATP Transporters - An Overview. Current Drug Metabolism. 2021. 10.2174/1389200222666210114122729 <https://www.eurekaselect.com/article/113319>
40. Association between CYP3A5 Polymorphism and Statin-Induced Adverse Events: A Systemic Review and Meta-Analysis / J. Yee et al. Journal of Personalized Medicine. 2021. Vol. 11. DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm11070677>
41. Lipid-lowering statins and polyphenol-based supplementation: a scoping review on drug-food interaction potential / R. Costa et al. Frontiers in Pharmacology. 2025. Vol. 16. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1541871>
42. Bellosta S., Corsini A. Drug interactions in cardiology: focus on statins and their combination with other lipid-lowering drugs. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology. 2024. Vol. 20. P. 1013-1021. DOI: <https://doi.org/10.1080/17425255.2024.2402493>
43. Hazardous Interactions Between Food, Herbs, and Drugs in the First Stage of Biotransformation / B. Bukowska et al. International Journal of Molecular Sciences. 2025. Vol. 26. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms26115188>
44. Effects of statins on mitochondrial pathways / H. Mollazadeh et al. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle. 2021. Vol. 12. P. 237-251. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12654>
45. Impact of metformin on statin-associated myopathy risks in dyslipidemia patients / K. Bak et al. Pharmacology Research & Perspectives. 2023. Vol. 11. DOI: <https://doi.org/10.1002/prp2.1114>

46. Statins Aggravate the Risk of Insulin Resistance in Human Muscle / S. Grunwald et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23042398>
47. Laakso M., Silva L. Statins and risk of type 2 diabetes: mechanism and clinical implications. *Frontiers in Endocrinology*. 2023. Vol. 14. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1239335>
48. Newman C. Safety of Statins and Nonstatins for Treatment of Dyslipidemia. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2022. Vol. 51, No. 3. P. 655–679. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2022.01.004>
49. Mehta A. Non adherence to lipid-lowering therapy and strategies to improve adherence. *Indian Heart Journal*. 2024. Vol. 76. P. S138–S140. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2024.01.006>
50. Fadah K., Mares A., Lange R. Statin-Associated muscle symptoms and vitamin D supplementation. *Current Opinion in Cardiology*. 2025. Vol. 40. P. 215- 220. DOI: <https://doi.org/10.1097/hco.0000000000001222>
51. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for SLCO1B1, ABCG2, and CYP2C9 genotypes and Statin-Associated Musculoskeletal Symptoms / R. Cooper-DeHoff et al. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2022. Vol. 111. DOI: <https://doi.org/10.1002/cpt.2557>
52. Fiorentino R., Chiarelli F. Statins in Children, an Update. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24021366>
53. Elhwuegi A., Elfakhri M. Pharmacological Profile and Mechanisms of Cardiovascular Protective Effects of Statins: An Update. *Libyan International Medical University Journal*. 2025. Vol. 10. P. 018–028. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0045-1809043>
54. Wiggins B., Backes J., Hilleman D. Statin-associated muscle symptoms - A review: Individualizing the approach to optimize care. *Pharmacotherapy*. 2022. Vol. 42. P. 428–438. DOI: <https://doi.org/10.1002/phar.2681>

55. Nabi F., Malik A., Dar M. Safeguarding Health: The Impact of Pharmacovigilance Practices in Community Pharmacies. *Journal of Community Pharmacy Practice*. 2023. DOI: <https://doi.org/10.55529/jcpp.33.24.32>
56. Medication safety knowledge, attitude, and practice among hospital pharmacists in tertiary care hospitals in Saudi Arabia: a multi-center study / A. Al-Mutairi et al. *Archives of Public Health*. 2021. Vol. 79. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13690-021-00616-1>
57. Knowledge, attitude, and practice among community pharmacists toward adverse drug reaction reporting and pharmacovigilance: A nationwide survey / T. Alwidyan et al. *Exploratory Research in Clinical and Social Pharmacy*. 2025. Vol. 18. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rcsop.2025.100578>
58. The Role Of Community Pharmacists In Educating Patients About Drug Interactions And Medication Safety / M. Alqarni et al. *Journal of Survey in Fisheries Science*. 2023. Vol. 10, No. 5. DOI: <https://doi.org/10.53555/sfs.v10i5.2310>
59. Ahmed R., Tamim R. Enhancing Medication Safety: The Role of Community and Hospital Pharmacists in Modern Healthcare Systems. *Radinka Journal of Health Science*. 2025. Vol. 2, No. 3. DOI: <https://doi.org/10.56778/rjhs.v2i3.418>
60. Guadamuz J., Shooshtari A., Qato D. Global, regional and national trends in statin utilisation in high-income and low/middle-income countries, 2015-2020. *BMJ Open*. 2022. Vol. 12. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-061350>
61. Trends in lipid-modifying agent use in 83 countries / J. Blais et al. *Atherosclerosis*. 2021. Vol. 328. P. 44-51. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.01.10.21249523>
62. Walley T. et al. Trends in prescribing and utilization of statins and other lipid lowering drugs across Europe 1997-2003. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2005. Vol. 60, No. 5. P. 543–551. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02478.x>
63. Marketing and pharmacoeconomic studies of statin drugs / S. Zhadko et al. *News of Pharmacy*. 2025. DOI: <https://doi.org/10.24959/nphj.25.177>

64. Опришко В.І., Шлеїна Д.О., Прохач А.В. *Сучасна парадигма застосування статинів у клінічній фармації: від молекулярних механізмів до персоналізованої фармацевтичної опіки*. Київ : Перспективи та інновації науки: журнал. 2026. № 5(63) 2026. с. 3303

## Резюме

**Ключові слова:** статини, гіперхолестеринемія, ЛПНЩ, фармацевтична опіка, цитохром P450, безпека лікування, маркетинговий аналіз, серцево-судинні захворювання.

Магістерська робота присвячена комплексному аналізу фармакологічних властивостей, асортименту та стратегій раціонального застосування статинів у сучасній терапії дисліпідемій. Проаналізовано міжнародні та національні настанови (ESC/EAS) щодо лікування атеросклерозу, вивчено еволюцію статинів від природних метаболітів до високотехнологічних синтетичних сполук.

Проведено ґрунтовний аналіз механізмів дії (гіполіпідемічного та плейотропного), особливостей біотрансформації через систему цитохрому P450 та впливу фізико-хімічних властивостей (ліпофільності/гідрофільності) на профіль безпеки препаратів. Особлива увага приділена фармакогенетичним аспектам, ризикам лікарських взаємодій та моніторингу небажаних реакцій, таких як статин-асоційовані м'язові симптоми (SAMS).

Розглянуто роль фармацевта у забезпеченні раціонального використання статинів, підвищенні прихильності пацієнтів до лікування та реалізації фармацевтичної опіки для декретованих груп населення. Надано порівняльний маркетинговий аналіз світового та вітчизняного фармацевтичних ринків, виявлено домінуючі молекули (розувастатин, аторвастатин) та проаналізовано тенденції розвитку сегмента фіксованих комбінацій.

## Summary

**Keywords:** statins, hypercholesterolemia, LDL, pharmaceutical care, cytochrome P450, treatment safety, marketing analysis, cardiovascular diseases.

The master's thesis is devoted to a comprehensive analysis of the pharmacological properties, range and strategies for the rational use of statins in modern therapy of dyslipidemias. International and national guidelines (ESC/EAS) on the treatment of atherosclerosis are analyzed, and the evolution of statins from natural metabolites to high-tech synthetic compounds is studied.

A thorough analysis of the mechanisms of action (lipid-lowering and pleiotropic), the features of biotransformation via the cytochrome P450 system, and the influence of physicochemical properties (lipophilicity/hydrophilicity) on the safety profile of the drugs was conducted. Particular attention was paid to pharmacogenetic aspects, risks of drug interactions, and monitoring of adverse reactions, such as statin-associated muscle symptoms (SAMS).

The role of the pharmacist in ensuring the rational use of statins, increasing patient adherence to treatment, and implementing pharmaceutical care for designated population groups is considered. A comparative marketing analysis of the global and domestic pharmaceutical markets is provided, dominant molecules (rosuvastatin, atorvastatin) are identified, and development trends in the fixed-combination segment are analyzed.