

УДК: 615.22:616.1:615.453.62

© Ткачук Х.О., Шрам Н.А., Корж Ю.В., 2012

ОБҐРУНТУВАННЯ ДОЦІЛЬНОСТІ РОЗРОБКИ ВІТЧИЗНЯНИХ ТАБЛЕТОК СИМВАСТАТИНУ**Ткачук Х.О., Шрам Н.А., Корж Ю.В.***Національний фармацевтичний університет*

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) населення залишаються головною причиною смертності в усьому світі та в Україні, зокрема. За оцінками ВООЗ в 2008 році від ССЗ померло 17,3 млн. чоловік, що склало 30 % всіх випадків смерті в світі. З цього числа 7,3 млн. чоловік померло від ішемічної хвороби серця (ІХС) і 6,2 млн. чоловік – в результаті інсульту. При такій тенденції розвитку даного захворювання до 2030 року, за прогнозами, кількість смертельних випадків від ССЗ зросте до 23,6 млн. чоловік [13, 17].

Захворюваність і смертність населення від серцево-судинної патології в Україні залишається вищою, ніж в розвинених країнах Європи та світу. За даними Держкомстату питома вага смертності від ССЗ в Україні за останні 15 років зростає майже на 10 % [7, 21]. Смертність від ІХС (інфаркт міокарда, стенокардія) в Україні також на першому місці [7, 13, 17].

Ішемічна хвороба серця – захворювання серцевого м'язу, яке виникає внаслідок порушення рівноваги між коронарним кровообігом і метаболічними потребами міокарду [20]. ІХС проявляється тоді. Коли звуження коронарних судин досягає 50 % і більше. Якщо звуження наближається до 70 – 80 %, то виникають виражені напади стенокардії [3, 10]. Тому основною причиною виникнення ІХС є атеросклероз коронарних артерій. Крім того, причинами розвитку захворювання може бути порушення тону артерій, а також підвищення адгезивно-агрегаційних властивостей формених елементів крові [20, 22].

Патологічним фактором ІХС є атеросклеротичне порушення коронарних артерій. На внутрішній стінці судин відкладаються ліпіди і солі кальцію, розвивається переродження м'язової тканини в сполучну. В результаті стінка судини ущільнюється, відбувається звуження її просвіту, що веде до порушення кровообігу [3, 10, 20].

Основними напрямками боротьби з ІХС є використання сучасних методів діагностики, профілактики та лікування.

Під первинною профілактикою розуміють сукупність заходів, спрямованих на попередження дії факторів ризику, що приводять до виникнення клінічних симптомів ССЗ та інших форм атеросклеротичних уражень коронарних судин. Під вторинною профілактикою мається на увазі вся сукупність терапевтичних заходів, спрямованих на попередження ускладнень ССЗ, поліпшення їх клінічного перебігу і прогнозу [1, 3, 6]. Такі заходи передбачають вплив на фактори ризику шляхом модифікації способу життя й фармацевтичного забезпечення лікарськими засобами (ЛЗ).

Мета терапії атеросклерозу – досягнення цільових рівнів ліпідів. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів для хворих ІХС та пацієнтів з високим ризиком ССЗ цільовими визнані наступні показники:

- загальний холестерин < 4,5 ммоль/л;
- ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ) < 2,5 ммоль/л;
- ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ) > 1,0 ммоль/л у чоловіків та > 1,2 ммоль/л у жінок;
- тригліцериди < 1,7 ммоль/л [4, 8, 10, 16, 22].

Слід зазначити, що згідно з останніми рекомендаціями Європейського товариства кардіологів тактика ведення пацієнта залежить від серцево-судинного ризику, розрахованого за таблицею SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation), і даних ліпідограми, що включає показники холестерину ліпопротеїдів низької щільності [24, 26, 28, 29].

При цьому зазначено, що нормалізація холестерину включає поєднання наступних методів: дієта, фізичні навантаження, контроль маси тіла, відмова від куріння, фармакотерапія.

До основних завдань гіполіпідемічної терапії належать:

- зниження в сироватці крові рівня загального холестерину, ХС ЛПНЩ;
- підвищення в крові до нормальних показників зниженого рівня ХС ЛПВЩ;
- профілактика появи та прогресування різних клінічних форм атеросклеротичних уражень коронарних судин;
- профілактика ускладнень атеросклеротичних уражень коронарних судин (інсульту, інфаркту міокарда) [4, 6, 11].

На сьогоднішній час існує тільки один шлях патогенетичного лікування атеросклерозу – ефективне зменшення в крові кількості атерогенних ліпопротеїдів і поліпшення їх якісного стану.

Група гіполіпідемічних ЛЗ включає [19, 20, 27]:

- інгібітори ГМГ Ко-Аредуктази (статины);
- секвестр анти жовчних кислот;
- нікотинова кислота;
- фібрати.

Роль статинів у лікуванні атеросклерозу не поступається по значущості появи пеніциліну в лікуванні інфекційних захворювань. Їх застосування зробило революційний переворот в кардіології, що було доказано в результаті проведення серії багатоцентрових рандомізованих досліджень (4S, 1994; HPS, 1999; CHES, 2003; JDEAL, 2005) [2, 5, 25, 27]. Зважаючи на велику доказову базу досліджень, в яких було підтверджено ефективність статинів у первинній та вторинній профілактиці серцево-судинних захворювань, ця група лікарських засобів достатньо широко використовується в клінічній практиці.

Дослідження EUROASPIREIII, що проводилося в 22 країнах світу в 2006 – 2007 рр., дозволяє зіставити частоту використання гіполіпідемічних засобів і досягнення цільових рівнів ліпідів у хворих на ІХС. Гіполіпідемічні засоби при виписці із стаціонару у Фінляндії призначали у 95 % випадків, у Польщі – в 94 %. На момент дослідження

рівні загального ХС < 4,5 ммоль/л і ХС ЛПНЩ < 2,5 ммоль/л, середньо-європейські показники по 22 країнах склали 55 і 52 % відповідно [18].

Маючи високий клас рекомендацій та рівень доказовості, високу ефективність для первинної та вторинної профілактики ІХС, статини широко використовуються у клінічній практиці. Частота призначень цієї групи препаратів зростає з кожним роком, тому створення вітчизняного гіполіпідемічного препарату – таблеток симвастатину, більш доступного за ціною, буде сприяти залученню більшого кола пацієнтів до лікування та профілактики серцево-судинних захворювань.

В умовах обмеженості ресурсів вітчизняної охорони здоров'я та її реформування у бік впровадження більш соціально адаптованих моделей надання населенню лікарської допомоги аналіз фармацевтичного ринку і цінних характеристик препаратів набуває особливого значення. На підставі вище-зазначеного метою наших подальших досліджень став аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку лікарських засобів (ЛЗ) гіполіпідемічної дії.

Світовий фармацевтичний ринок гіполіпідемі-

чних препаратів є динамічною структурою, що постійно розвивається. Згідно з даними ВООЗ за останнє десятиріччя статини за обсягами капіталовкладень у наукові розробки та показниками споживання на міжнародному фармацевтичному ринку входять у першу десятку препаратів-лідерів. Так, обсяг реалізації гіполіпідемічних препаратів за 2010-2011 роки збільшився на 7,5%.

Розробка препаратів, що безпосередньо впливають на процеси патогенезу ІХС, зараз формує передові рубежі науково-дослідних робіт провідних фармацевтичних компаній. Це, перш за все, такі компанії, як «Bristol-MyersSquibb», «Glaxo-SmithKline», «Pfizer», «Merck», «NovartisPharma», «NissanChemical». Таким чином, можна зробити висновок, що статини належать до найбільш перспективної з інвестиційної та маркетингової точки зору групи препаратів [9, 14].

За даними Державного експертного центру станом на жовтень 2012 року, в Україні було зареєстровано 65 торгові назви препаратів гіполіпідемічної дії без урахування форм випуску, з яких 62 торгових назв склали статини (табл. 1).

Таблиця 1. Аналіз даних реєстрації (жовтень 2012 року) гіполіпідемічних препаратів згідно з INN

| Код препарату та INN за класифікаційною системою АТС | Кількість зареєстрованих торгових назв без урахування форм випуску | | | Питома вага, % | | |
|--|--|------|------|----------------|--------|--------|
| | 2000 | 2008 | 2012 | 2000 | 2008 | 2012 |
| C10AA01 симвастатин | 4 | 19 | 21 | 25,00 | 35,85 | 32,31 |
| C10AA02 ловастатин | 3 | 5 | 2 | 18,75 | 9,43 | 3,08 |
| C10AA03 правастатин | 1 | 1 | 1 | 6,25 | 1,89 | 1,54 |
| C10AA04 флувастатин | 1 | 1 | 1 | 6,25 | 1,89 | 1,54 |
| C10AA05 аторвастатин | 4 | 21 | 31 | 25,00 | 39,62 | 47,69 |
| C10AA07 розувастатин | - | 1 | 6 | - | 1,89 | 9,23 |
| C10AB03 безафібрат | 1 | - | - | 6,25 | - | - |
| C10AB04 гемфіброзил | 1 | 1 | - | 6,25 | 1,89 | - |
| C10AB05 фенофібрат | - | 4 | 3 | - | 7,55 | 4,62 |
| C10AB08 етофібрат | 1 | - | - | 6,25 | - | - |
| Всього | 15 | 53 | 65 | 100,00 | 100,00 | 100,00 |

Як видно з даних, наведених у табл. 1, найбільшу питому вагу в структурі зареєстрованих торгових назв статинів мала група симвастатину та аторвастатину. Аналіз зареєстрованих торгових назв статинів відносно фірм-виробників показав основну частку асортименту формують препарати закордонних фармацевтичних компаній [9,5]. Співвідношення торгових назв гіполіпідемічних препаратів іноземного та вітчизняного виробництва становить приблизно 84,62 % до 15,38 %. Так, ЛЗ гіполіпідемічної дії вітчизняного виробництва зареєстрували сім компаній: ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», м. Київ; ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків; ТОВ «ФармаксГруп», м. Бориспіль; ВАТ «Київмедпрепарат», м. Київ; ВАТ «Фармак», м. Київ; ПАТ «Київський вітамінний завод», м. Київ.

У 2012 році в Україні іноземні компанії (35 фірм) зареєстрували 52 торгові назви препаратів статинів. Умовно фармацевтичні фірми, які зареєстрували статини, можна розділити на дві групи. Перша група – це компанії, що пропонують по три торгові назви препаратів – «KRKA» (Словенія), «Zentiva» (Чеська Республіка), PfizerInc (США). До другої групи належать 32 фірми, що пропонують всього по одному препарату: «MicroLabs» (Індія), «AccordHealthcare» (Великобританія), «Lek» (Словенія), «Hexal AG» (Німеччина), «Ranbaxy»

(Індія), «AstraZeneca» (Великобританія) та ін. Серед країн-імпортерів статинів за кількістю зареєстрованих торгових назв перше місце займає Індія (24,19 % від усіх зареєстрованих торгових назв статинів), друге – Словенія (8,06 %), третє – Польща (6,45 %) (рис. 1).

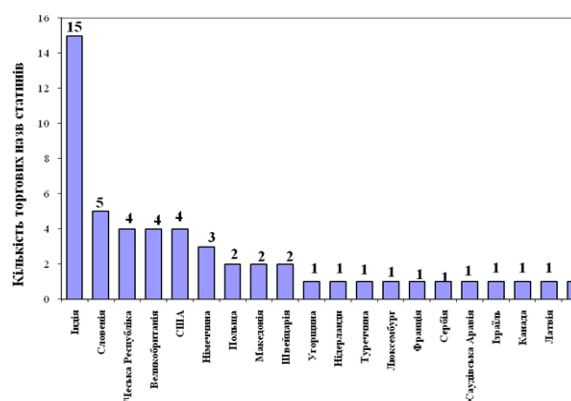


Рис. 1. Рейтинг країн-виробників за кількістю зареєстрованих препаратів статинів (жовтень 2012 року)

У досліджуваному асортименті препаратів 100 % лікарських форм складають таблетки, що обу-

мовлено фармакотерапевтичною особливістю їх використання. Таким чином, можна стверджувати, що вітчизняний ринок характеризується значною залежністю від імпорту ЛЗ.

Наступним етапом дослідження стала фармакоекономічна оцінка статинів методом «мінімізації витрат», яка дає можливість визначити найбільш раціональний ЛЗ за параметром витрати за умов тотожності показників біоеквівалентності препаратів. Нами для аналізу були відібрані торгові назви препаратів, що мали найменші ціни. За даними літературних джерел встановлено, що при лікуванні статинами для досягнення терапевтичного ефекту хворим на ІХС, а саме зниження смертності та ускладнень від ІХС – потрібно призначати симвастатин у дозі 40 мг, аторвастатин – 10 мг, ловастатин – 40 мг [5, 11, 12, 23].

Таблиця 2. Фармакоекономічна оцінка застосування схем фармакотерапії хворих на ІХС з використанням статинів

| Торгова назва препарату | Фірма-виробник | Форма випуску | Роздрібна вартість добової дози, грн. | Вартість ЛЗ на 1 рік, грн. |
|------------------------------|---------------------------|-----------------------|---------------------------------------|----------------------------|
| C10A A01 Симвастатин | | | | |
| Симвастат | «Nemofarm» | табл., п/о 20 мг №20 | 2,45 | 895,71 |
| Вазостат-Здоров'я | ТОВ ФК «Здоров'я» | табл., п/о 40 мг №30 | 2,46 | 896,68 |
| Симвакор-Дарниця | ЗАТ «Дарниця» | табл., п/о 0,01 г №20 | 7,01 | 2560,11 |
| Симвостат | ТОВ «Фармекс Груп» | табл., п/о 20 мг №30 | 4,86 | 1773,41 |
| Симгал | «IVAX-CR» | табл., п/о 20мг №28 | 3,49 | 1275,41 |
| Симватин® | «PharmaInternational» | табл., п/о 20 мг №30 | 4,43 | 1617,92 |
| Вазиліп | «KRKA» | табл., п/о 40 мг №28 | 2,60 | 947,18 |
| Вабадин | MenariniInternational | табл. п/о 40 мг, №28 | 2,94 | 1073,23 |
| C10A A05 Аторвастатин | | | | |
| Аторвакор | «ВАТ «Фармак»» | табл. 10 мг №30 | 1,59 | 580,72 |
| Астин | «MicroLabs» | табл., п/о 10 мг №30 | 1,82 | 665,88 |
| Аторвастерол | «Polpharma» | табл. 10 мг №30 | 1,17 | 427,90 |
| Аторкор | «Dr. Reddy's» | табл., п/о 10 мг №30 | 1,91 | 696,79 |
| Торвадак | «CadilaHealthcare» | табл. 10 мг №35 | 1,43 | 521,74 |
| Торвакард 10 | «Zentiva» | табл., п/о 10 мг №30 | 1,80 | 657,49 |
| Ліпітин – А | «Flamingo» | табл. 10 мг №30 | 2,22 | 810,54 |
| Атормак | «MacleodsPharmaceuticals» | табл. 10 мг №10 | 1,39 | 505,53 |

Наявність на ринку субстанції симвастатину та проведений ретельний аналіз можливості розробки вітчизняних таблеток даного лікарського засобу дозволив скласти алгоритм необхідних експериментальних досліджень. До найбільш важливих його етапів було віднесено:

- визначення референтного лікарського засобу;
- дослідження фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей діючої субстанції;
- дослідження впливу допоміжних речовин на якість готових таблеток для обґрунтування оптимального складу та технології;
- підтвердження біофармацевтичної відповідності розроблених таблеток у порівнянні з референтним препаратом за тестом розчинення;
- розробка раціональної технології виготовлення таблеток;
- встановлення основних показників контролю якості розроблених таблеток.

Висновки:

1. Результати проведених досліджень підтвер-

дили, що в останні роки в Україні як і у більшості країн світу спостерігається стійка тенденція до зростання захворювання і на серцево-судинні патології, а також стрімке зростання потреби в гіполіпідемічних лікарських препаратах, які при цьому широко застосовуються.

2. Аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку гіполіпідемічних препаратів показав, що дана група ЛЗ в Україні представлена переважно препаратами групи статинів.

3. Проведена фармакоекономічна оцінка застосування даної групи лікарських препаратів, які переважно є продукцією закордонних виробництва свідчать про актуальність розробки більш доступною за ціною вітчизняного препарату.

4. На підставі аналізу ринку сировини та існуючих вимог розроблено алгоритм створення таблеток симвастатину.

5. Отримані результати є підставою для подальших досліджень з розробки вітчизняного препарату гіполіпідемічної дії.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Аронов Д.М. Выбор статинов для вторичной профилактики ИБС / Д.М.Аронов // Росс.мед. журн.– 2003.– Т.11, № 2. – С. 13–19.
2. Гіполіпідемічна терапія: сучасний погляд на симвастатин. А.Н. Біловол, д.м.н., професор, член-

- кореспондент АМН України, І.І. Князькова, д.м.н., кафедра госпітальної терапії та фармакології Харківського національного медичного університету. – Режим доступу: <http://health-ua.com>.
3. Державна фармакопея України /державнепід-

приемство «Науковий експертний фармакопейний центр». – 1- видання. – Харків: РІРЕГ, 2001. – Доповнення 1. – 2004. – 520 с.

4. **Дедишина Л.М.** Ішемічна хвороба серця: фактори призику та їх корекція / Л.М. Дедишина // Фармацевт практик. – 2006. – №11. – С. 22-24.

5. **Єрмакович І.І.** Гіполіпідемічна терапія і якість життя: фармакоекономічні аспекти / І.І. Єрмакович, В.А.Чернишов, Ю.В. Корж // Клінічна фармація. — 2006. — Т.10, №3. — С. 29–34.

6. **Єрмакович І.І.** Дисліпідемії в практиці сімейного лікаря / І.І. Єрмакович, В.А.Чернишов, Ю.В. Корж // Сімейна медицина. — 2006. — №2. — С. 74–78.

7. Захворюваність населення (1990-2010). Державна служба статистики України. Режим доступу: <http://www.ukrstat.gov.ua>.

8. **Карпов Ю.А.** Интенсивное медикаментозное лечение больных с атеросклерозом/ Ю.А. Карпов, Е.В. Сорокин // Кардиология. – 2005. – №8 – С. 4-7.

9. Конкурентная среда статинов на отечественном рынке аптечных продаж в 2010 г. Режим доступу: <http://www.apteka.ua>.

10. **Лугай М.І.** Визначення ступеня коронарного ризику та сучасні підходи до профілактики і лікування пацієнтів з дисліпідеміями/ М.І. Лугай, О.І. Міщенко, І.П. Смірнова // Нова медицина. – 2003. – №4(9). – С. 50-59.

11. **Малая Л.Т.** Терапія. Заболевания сердечно-сосудистой системы: для врачей—интернов и студентов / Л.Т. Малая, В.Н. Хворостинка. – 2-е изд., испр. и доп. – Х.: Фолио, 2005. – С.1135

12. Наказ МОЗ України №436 від 03.07.2006р “Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю „Кардіологія”. – Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua/ua/main/?docID=6401>

13. Неінфекційні захворювання – стан справ у світі і в Україні – Режим доступу: <http://www.apteka.ua/>

14. **Панфілова Г.Л.** Моніторинг вітчизняного ринку статинів як перспективної групи серцево-судинних засобів / Г.Л. Панфілова, Ю.В. Корж // Фармаком. – 2008. – №1. — С. 106-112.

15. Потребление статинов в Украине (анализ аптечных продаж в 2010г.). «Український медичний часопис» № 1 (57). – 2010 г. Режим доступу: <http://www.umj.com.ua>.

16. Российские рекомендации IV пересмотра. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. М., 2009.

17. Сердечно-сосудистые заболевания. Информаци-

онный бюллетень №317. Сентябрь 2011г. Режим доступа: http://www.who.int/ru_

18. Статини: недостатньо використовуються можливості. Ю.Н.Сіренко, д.м.н., професор, керівник відділу симптоматичних артеріальних гіпертензій ННЦ «Інститут кардіології ім. Н.Д. Стражеска» – Режим доступу: <http://health-ua.com>.

19. **Сусєков А.В.** Новые достижения в лечении гиперхолестеринемии и атеросклероза / А.В. Сусєков // Фарматека. – 2007.-№8-9. – С.16-22.

20. Фармакотерапія: учеб. для студентов высш. учеб. заведений.— 4-изд., перераб. и доп. / **Б.А. Самура, О.Я. Бабак, Ю.М. Колесник и др.**; под ред. Б. А. Самуры,— Харьков: Золотые страницы, 2010.— 800 с.

21. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення України та санітарно-епідеміологічну ситуацію (2007 р.). — К., 2008. — 282 с.

22. **Davidson M.** Comparison of effects on low-density lipoprotein cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol with simvastatin versus atorvastatin in patients with type IIa or IIb hypercholesterolemia / M. Davidson // Am. J. Cardiol. — 2004. — Vol.89, №23. —268-275.

23. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur J Cardiovasc Prevention and Rehabilitation 2007; 4 (Suppl. 2).

24. Influence of pravastatin on plasma lipids and clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study / West of Scotland Coronary Prevention Study Group. // Circulation. – 1998. – Vol.97, № 19. – P.1440-1445.

25. **LaRosa J.C.** Effect of Statins on risk of coronary disease. A Meta analysis of randomized controlled trials / J.C. LaRosa, J.H. He, S. Vupputuri // JAMA. – 1999. – Vol.282, № 9. – P.2340-2346.

26. **Law M.R.** Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis / M.R. Law, N.J. Wald, A.R. Rudnicka // BMJ. – 2003. – Vol.326, №7404. – P.1407-1408.

27. National Cholesterol Education Program: Adult Treatment Panel (ATP) III // JAMA. – 2001. – Vol.285, № 24. – P.2486-2497.

28. **Nissen S.** Effect of Intensive Compared With Moderate Lipid-Lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis / S. Nissen, M. Tuzcu, P. Schoenhagen // JAMA. – 2004. – Vol. 116, № 8. – P.1071-1080.

29. Statins, high-density lipoprotein cholesterol and regression of coronary atherosclerosis / **S. Nichols, E.M. Tuzcu, I. Sipahi et al.** // JAMA – 2007. – Vol.297, №5. – P.400-508.

Ткачук Х.О., Шрам Н.А., Корж Ю.В. Обґрунтування доцільності розробки вітчизняних таблеток симвастатину // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 6. – С. 168-171.

У статті наведені результати аналізу вітчизняного ринку гіполіпідемічних лікарських засобів, що застосовуються для профілактики та лікування серцево-судинних захворювань з врахування фармакоекономічної оцінки та обґрунтована доцільність розробки вітчизняного таблетки симвастатину.

Ключові слова: аналіз ринку, гіполіпідемічні препарати, статини, таблетки симвастатину.

Ткачук К.А., Шрам Н.А., Корж Ю.В. Обоснование целесообразности разработки отечественных таблеток симвастатину // Украинский медицинский альманах. – 2012. – Том 15, № 6. – С. 168-171.

В статье представлены результаты исследований отечественного рынка гиполіпідемических лекарственных средств, которые применяются для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний с учетом фармакоэкономической оценки и обоснована целесообразность разработки отечественных таблеток симвастатина.

Ключевые слова: анализ рынка, гиполіпідемические препараты, статины, таблетки симвастатина.

Tkachuk Ch.O., Shram N.A., Korg Yu.V. Ustantiation of expediency of simvastatin tablets development // Украинский медицинский альманах. – 2012. – Том 15, № 6. – С. 168-171.

The results of research of Ukrainian market of hypoglycemic drugs, which are used for the prevention and treatment of cardiovascular diseases in the context of pharmacy-economic component are show in this article and the expediency of development of Simvastatin tablets is substantiated.

Key words: market analysis, hypoglycemic drugs, statines, pills of Simvastatin

Надійшла 11.09.2012 р.
Рецензент: проф. О.П.Гудзенко