

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

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
на тему «**ФАРМАЦЕВТИЧНА ОПІКА ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ЗАСТОСО-**
ВУЮТЬ БЛОКАТОРИ РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ II»

Виконала здобувачка вищої освіти 5 курсу,
групи Фс18(4,5з)-02б,
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Фармація
Анастасія ІСЛИМ

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

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

Харків – 2023 рік

АНОТАЦІЯ

В роботі встановлено асортимент блокаторів рецепторів ангіотензину II, що відпускаються в аптеці. Досліджено взаємозамінність генеричних препаратів. Проведено анкетування 45 відвідувачів аптеки, які застосовують препарати групи блокаторів рецепторів ангіотензину II. За результатами анкетування встановлена прихильність до лікування та причини низької комплаєнтності. Розроблені рекомендації з фармацевтичної опіки, які сприятимуть підвищенню безпеки лікування та комплаєнсу пацієнтів.

Робота викладена на 44 сторінках тексту, містить додаток, 9 таблиць, 9 рисунків, 40 джерел літератури.

Ключові слова: антигіпертензивні препарати; блокатори рецепторів ангіотензину II; безпека терапії; фармацевтична опіка

ANNOTATION

The work sets out the assortment of angiotensin II receptor blockers that are available in pharmacies. The interchangeability of generic drugs was studied. A survey was conducted of 45 pharmacy visitors who use drugs from the group of angiotensin II receptor blockers. Based on the results of the questionnaire, commitment to treatment and reasons for low compliance were established. Guidelines for pharmaceutical care have been developed, which will contribute to increasing the safety of treatment and patient compliance.

The work is presented on 44 pages of text, contains appendix, 9 tables, 9 figures, and 40 literature sources.

Key words: antihypertensive drugs; angiotensin II receptor blockers; safety of therapy; pharmaceutical care

ЗМІСТ

	Стор.
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1 ЗНАЧЕННЯ БЛОКАТОРІВ РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИ- НУ II В ТЕРАПІЇ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ (огляд літератури).....	8
1.1. Характеристика препаратів групи блокаторів рецепторів ангі- отензину II.....	8
1.2. Новітні підходи до застосування БРА для лікування серцево- судинних захворювань.....	14
Висновки до розділу 1.....	19
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	20
РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ	22
Висновки до розділу 3.....	32
РОЗДІЛ 4 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ (АНАЛІТИЧНИХ) РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	33
Висновки до розділу 4.....	38
ВИСНОВКИ.....	44
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	45
ДОДАТКИ.....	50

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	–	артеріальна гіпертензія
БРА	–	блокатори рецепторів ангіотензину II
АТ	–	артеріальний тиск
ІХС	–	ішемічна хвороба серця
ЛЗ	–	лікарський засіб
ССЗ	–	серцево-судинні захворювання
ХСН	–	хронічна серцева недостатність
ЦД	–	цукровий діабет
ЧСС	–	частота серцевих скорочень

ВСТУП

Актуальність теми. Артеріальна гіпертензія (АГ) багато в чому визначає структуру серцево-судинної захворюваності (ССЗ) та смертності, яка в економічно розвинених країнах становить понад 50-55 % [5, 7, 29]. Лікарська терапія залишається основним методом лікування хворих на АГ, а її ефективність залежить від багатьох факторів. Важливо, що майже 50 % пацієнтів, які страждають на АГ, не знають про факт свого захворювання; приблизно стільки ж, з тих, хто поінформований про своє захворювання, не приймають лікування [2, 33, 37]. Таким чином, лише чверть хворих, які страждають на АГ, отримують лікування, що і визначає показники ССЗ та смертності. Тому раціональне використання лікарських засобів на сьогоднішній день є однією з найбільш актуальних проблем охорони здоров'я, що вимагає рішення цілої ряду законодавчих, організаційних, методологічних і інших питань. Рішення цієї проблеми буде сприяти збереженню здоров'я нації, збільшенню тривалості життя населення й поліпшенню якості життя хворих.

Характерною особливістю сучасного українського фармацевтичного ринку є насичення переважно не оригінальними препаратами, а вже відомими лікарськими засобами, які приховані за різними торговими назвами. Оскільки генерики не проходять в повному обсязі клінічних випробувань, велика увага приділяється доведенню відповідності генеричного препарату до інноваційного. Тільки в разі впевненості в тому, що вони не поступаються за ефективністю і безпекою оригінальним препаратам можна скористатися економічними перевагами генериків. Усвідомлений вибір практичним лікарем одного з багатьох лікарських засобів передбачає володіння знаннями про відмінності між різними категоріями препаратів, різницю у методах доказу їх ефективності та безпеки, переваги серед інших аналогів. В Україні була створена класифікація лікарських засобів, що ґрунтується на ступені доказовості даних щодо ефективності та безпеки, які наведені в реєстраційному досьє на лікарський засіб. Першим в нашій країні інформаційним ресурсом, в

якому різні типи лікарських засобів відокремлені з огляду на різницю у рівні доведення їх ефективності та безпеки, є Довідник еквівалентності лікарських засобів. Маючи інформацію про взаємозамінність генеричних препаратів лікарь зможе виписати той чи інший препарат, ґрунтуючись на фармакокінетичній та фармакоекономічній підставі у відповідності до стандарту лікувально-діагностичного процесу, а провізор провести грамотну генеричну заміну.

Враховуючи вищезазначене наша робота була присвячена проблемам раціонального застосування кардіологічних препаратів, зокрема блокаторів ангіотензину II (БРА).

Метою дослідження стало підвищення якості фармацевтичної опіки хворих, що приймають блокатори рецепторів ангіотензину II.

Для досягнення мети вирішувались наступні **завдання**:

- Визначити структуру препаратів БРА, що відпускаються в аптеці;
- Провести аналіз генеричних лікарських засобів групи БРА на предмет доказу взаємозамінності до оригінальних препаратів;
- Дослідити рівень прихильності відвідувачів аптеки до лікування БРА та можливі причини низької комплайєнтності;
- Розробити рекомендації з фармацевтичної опіки для лікарів та провізорів, а для відвідувачів – рекомендації з раціонального застосування препаратів даної групи.

Об'єкт дослідження: раціональність використання БРА.

Предмет дослідження: підвищення ефективності та безпеки лікування препаратами групи БРА.

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

Наукова новизна. В дослідженні встановлена структура БРА, які найчастіше відпускаються провізорами. За 3 місяці було продано 108 упаковок препаратів групи БРА. Більшість з них виявилась препаратами валсартану і

лосартану – 84 (77,8 %) упаковок. Популярність кандесартану та телмісартану була дещо нижчою – 18 (16,7 %) та 6 (5,5 %) упаковок, відповідно. Доля оригінальних препаратів валсартану – Діован та Ексфорж – становила незначно більше 8 % від всіх упаковок; кандесартану – Атаканд, Атаканд Плюс – 11 %. Жодної упаковки оригінальних препаратів лосартану та телмісартану не було реалізовано.

Кількість реалізованих генеричних препаратів валсартану з доведеною подібністю до оригінального препарату становила лише 18,2 %. Серед всіх препаратів лосартану тільки один мав код В.1 за класифікацією з взаємозамінності, що становило 11 % від всіх реалізованих упаковок. Доля генеричних препаратів з наявною інформацією щодо взаємозамінності становила для препаратів кандесартану майже 63 %, а для телмісартану тільки 33 % від всіх реалізованих упаковок. Таким чином, проведення фармацевтичної опіки дозволить підвищити ефективність лікування препаратами групи БРА.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблені рекомендації з підвищення безпеки та ефективності лікування БРА, які допоможуть внести корективи у практичну діяльність лікарів та підвищити безпеку та ефективність застосування даної групи лікарських засобів у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями.

Кваліфікаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, експериментальної частини, висновків, переліку використаних літературних джерел. Робота викладена на 44 сторінках тексту, містить додаток, 9 таблиць, 9 рисунків, 40 джерел літератури.

РОЗДІЛ 1

ЗНАЧЕННЯ БЛОКАТОРІВ РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ II В ТЕРАПІЇ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

(огляд літератури)

1.1. Характеристика препаратів групи блокаторів рецепторів ангіотензину II

У 1898 р. два професори стокгольмського Каролінського університету Robert Tigerstedt та Per Gunning Bergman виділили з нирок речовину, названу ними реніном, що стало початком найцікавішого періоду в історії фізіології. Це відкриття привело до розуміння багатьох механізмів регуляції артеріального тиску (АТ), процесів компенсації та декомпенсації у серцево-судинній системі (ССС).

Майже через 40 років було встановлено, що ренін – не причина підвищення тиску, а лише проміжна ланка складної реакції. Виявилося, що він каталізує утворення ангіотензину I, який згодом перетворюється на ангіотензин II, що має потужну судинозвужувальну дію.

У 70-х роках минулого століття вчені вперше зафіксували негативний вплив ангіотензину II на серце та нирки, а також змогли довести підвищення ризику інфаркту міокарда у пацієнтів із високим рівнем реніну у плазмі крові. З відкриттям ангиотензинперетворюючого ферменту (АПФ) наприкінці 70-х теорія, що передбачає важливу роль ангіотензину II у регуляції тиску, отримала вагоме підтвердження.

Після відкриття в 1965 р. S. Ferreira інгібуючого фактора у складі отрути американської змії Bothrops jararaca історія розробки інгібіторів АПФ (ІАПФ) та блокаторів рецепторів 1-го типу до ангіотензину II (БРА) йшли паралельними шляхами [15]. Першим було отримано препарат класу БРА – саралазин, проте, непередбачуваність його ефектів при клінічному застосуванні пригальмувала процес вивчення БРА (сартанів), і першими знайшли

своє місце у практичній кардіології ІАПФ. У 1971 р. було синтезовано перший ІАПФ – тепротид. У 1975 р. у лабораторіях компанії Squibb з'явився перший ІАПФ для перорального прийому – каптоприл. У 1978 р. у журналі *New England Journal of Medicine* опубліковано першу роботу з застосування каптоприлу у хворих на артеріальну гіпертензію [18]. Створення та активне клінічне застосування нових класів лікарських препаратів в останній чверті ХХ ст. дозволили змінити перебіг та прогноз найтяжчих захворювань ССС.

Перші спроби створити препарат БРА II були здійснені в 80-х, але вчені тривалий час не могли вирішити проблему низької біодоступності. Знадобилося майже десятиліття, щоб розробити та зареєструвати потужний та селективний БРА II. Офіційно ера сартанів почалася з появи на американському ринку 1995 року першого представника групи – лозартана.

Сьогодні на ринку успішно застосовуються вісім сартанів: лозартан, кандесартан, валсартан, ірбесартан, телмісартан, епросартан, олмесартан та азилсартан. Дев'ятий представник групи інгібіторів рецепторів ангіотензину II фімасартан синтезовано нещодавно. У Європі та Америці він ще проходить стадію клінічних випробувань, а у Південній Кореї вже вийшов на ринок.

Активация ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) відіграє ключову роль у патогенезі серцевої недостатності та багатьох інших серцево-судинних захворювань [17]. Крім цього, довгострокові ефекти підвищеної продукції реніну, ангіотензину II (А II) та симпатичного гіпертонусу включають розвиток дисліпідемії, порушень серцевого ритму, гіперкоагуляції, ендотеліальної дисфункції, інсулінорезистентності, збільшення маси тіла.

Для ефективної протидії негативним впливам РААС лікарі мають у своєму арсеналі кілька класів гіпотензивних засобів: бета-адреноблокатори (БАБ), ІАПФ, БРА та антагоністи альдостерону. Зовсім недавно синтезували перший прямий інгібітор реніну – аліскірен.

Усунути всі негативні ефекти А II зараз можна двома способами: зниженням активності АПФ і блокадою рецепторів 1-го типу до нього, без порушення синтезу АПФ. Перша мета досягається призначенням ІАПФ, які

майже за 30 років вивчення та успішного клінічного застосування стали «золотим стандартом» лікування хронічної серцевої недостатності (ХСН), препаратами першого ряду в лікуванні артеріальної гіпертензії, у тому числі симптоматичної, захворювань нирок та цукрового діабету [9, 10]. Друге завдання успішно вирішується за допомогою БРА. Історія застосування сартанів складніша: препарати перебувають у тіні своїх більш вивчених «колег» – ІАПФ [15].

І щоразу виникає неминуче питання, що краще застосувати у конкретній клінічній ситуації – ІАПФ чи БРА? У цьому особливо показові спроби порівняння двох найпотужніших за впливом на РААС класів препаратів – блокаторів рецепторів до А II (БРА II, сартанів) та інгібіторів АПФ.

Кожна група препаратів має свої плюси та мінуси (табл. 1.1). Унікальність ІАПФ полягає в тому, що вони дають подвійний терапевтичний ефект: послаблюють агресивну дію А II (пресорну ланку) та посилюють захисну дію брадикініну (депресорну ланку). Однак, саме брадикініновий механізм дії ІАПФ, що відіграє важливу роль у ремоделюванні серця та судин, лежить в основі виникнення кашлю (5–7 % пацієнтів, які тривалий час отримують ІАПФ), що іноді є причиною вимушеного припинення лікування [8, 9, 10].

Таблиця 1.1

Фармакологічні відмінності БРА та ІАПФ

БРА	ІАПФ
Максимально повне блокування негативної дії А II	Неповна блокада синтезу А II
Стимуляція захищених ефектів через рецептори AT ₂	Одночасне зниження захисних ефектів А II (через AT ₂)
Відсутність впливу на брадикінін-каллікреїн-кінінову систему	Порушення деградації брадикініну (підвищення синтезу простагліну та оксиду азоту)
Невелика кількість побічних ефектів, порівнянна з плацебо	У 5–7% випадків кашель
Однакове число показань до призначення	
Відсутність ефекту «вислизання» нейрогормональної дії	«Ефект вислизання» нейрогормональної дії

До безперечних переваг сартанів належить висока безпека. На відміну від своїх прямих попередників, ІАПФ, такі препарати не пригнічують розпад брадикініну та інших кінінів, тому не викликають сухий, нав'язливий кашель (досить частий побічний ефект ІАПФ) та/або набряк Квінке. ВООЗ рекомендує сартани пацієнтам, які не переносять ІАПФ. Відсутність кашлю та мізерно мала кількість алергічних реакцій є безумовними перевагами сартанів у порівнянні з ІАПФ [1, 5, 6].

Здавалося, що ще може скомпрометувати добре, перевірене часом ім'я ІАПФ? Ним виявився горезвісний «ефект вислизання» дії ІАПФ, отже зниження їхньої ефективності з часом. Дійсно, у нормі близько 75 % А II утворюється за допомогою хімаз та деяких інших ферментів. При короткочасній терапії ІАПФ блокує АПФ-залежний шлях утворення А II і, отже, його ефекти, спрямовані на вазоконстрикцію, патологічне ремоделювання органів та синтез альдостерону [5, 6]. Разом з тим, при тривалому застосуванні ІАПФ (місяці та роки) поступово починає активуватися неАПФ-залежний шлях синтезу А II з частковим відновленням його ефектів. Зазначений механізм може призводити до «вислизання» частини нейрогуморальних ефектів ІАПФ при тривалому лікуванні хворих із серцево-судинними захворюваннями. При тривалій терапії ІАПФ не здатні стабільно контролювати концентрацію альдостерону, який викликає розвиток фіброзу в міокарді та судинах, що є основою їх ремоделювання. Цей ефект отримав назву феномен вислизання блокади альдостерону ІАПФ [1, 10].

Але, незважаючи на це, протягом тривалого часу інгібітори АПФ володіли «пальною першості», знайшовши кохання та популярність серед лікарів. Вся історія, по суті, почалася 1987 р., коли в Скандинавії було проведено дослідження CONSENSUS. У ньому вперше хворим з тяжкою ХСН було призначено інгібітор АПФ – еналаприл, який знизив, порівняно з плацебо, ризик смерті хворих через 6 та 12 місяців [33]. З цього моменту ІАПФ стали вважатися препаратами, які можуть покращити виживання хворих на ХСН.

Тим не менш, після більш ніж 20-річного затишшя у вітчизняних та зарубіжних виданнях знову зріс інтерес до застосування сартанів, які мають тривалий ефект, що застосовуються перорально і мають фармакологічні відмінності від інгібіторів АПФ. Другим після саралазину групи сартанів з'явився лозартан, який був синтезований у 1995 р. З його відкриттям почався новий епізод у поєдинку двох лідерів терапії серцево-судинних захворювань. Вже через 4 роки після реєстрації лозартану БРА зайняли міцні позиції у всіх національних та міжнародних консенсусах з лікування АГ, а у 2005 р. були включені до рекомендацій щодо лікування ХСН.

Сартани мають високу ефективність, не поступаючись за показниками зниження тиску іншим групам антигіпертензивних препаратів. Безумовно, окремі сартани мають свої особливості – фармакокінетичні (біодоступність, розподіл, період напіввиведення) і фармакодинамічні (спорідненість до ангіотензинових рецепторів першого і другого типу, оборотність і конкурентність їх зв'язування), а деякі представники класу мають додаткові властивості: агонізм до PPAR- γ , відповідальним за чутливість периферичних тканин до інсуліну, урикозуричний ефект чи здатність пригнічувати симпатичну нервову систему.

Всі вони відмінно пов'язуються з білками плазми: на 95-99%, а деякі, наприклад, телмісартану, олмесартану і азілсартану і того вище. Завдяки цій здатності одноразовий пероральний прийом на добу забезпечує адекватний контроль тиску. До речі, телмісартан – єдиний блокатор рецепторів ангіотензину II, який проникає через гематоенцефалічний бар'єр, що гарантує ще стійкіший гіпотензивний ефект.

У ряді клінічних досліджень були виявлені додаткові органопротективні ефекти сартанів – це кардіопротекція (LIFE, JIKEI-HEART), нефропротекція (IRMA II, IDNT, MARVAL, RENAAL, DROP), нейропротекція (MOSES, LIFE), покращення глікемічного профілю (LIFE, VALUE, NAVIGATOR) [12, 20, 22, 23, 26, 27, 30, 35, 34].

При прямому порівнянні БРА з ІАПФ отримано схожу здатність контролювати АТ при кращій переносимості сартанів у пацієнтів з симптомною ХСН (ELITE II) та інфарктом міокарда (OPTIMAAL, VALIANT) [16, 28, 29]. Натомість сартани виявилися оптимальним рішенням для пацієнтів з непереносимістю ІАПФ та ХСН у дослідженнях Val-HeFT та CHARM-Alternative [14, 19]. У кількох великих мета-аналізах, присвячених порівнянню ефективності та безпеки сартанів та ІАПФ у пацієнтів з АГ, ІХС, протеїнурією не було отримано жодного зрозумілого від вету на питання класових переваг БРА чи ІАПФ [11, 21, 24]. За порівнянного антигіпертензивного ефекту, впливу на вираженість протеїнурії, а також зниження ризику загальної смертності, серцево-судинної смертності, ризику розвитку серцево-судинних подій, ІАПФ поступалися БРА за частотою виникнення небажаних явищ, серед яких переважав кашель. Застосування комбінації ІАПФ та сартанів підвищувало частоту випадків розвитку гіпотензії та погіршення функції нирок.

Одним із яскравих прикладів відсутності переваг однієї з груп препаратів є дослідження ONTARGET, сплановане спеціально для остаточного прояснення ситуації із суперництвом БРА II та ІАПФ. Одне із завдань ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) полягало в оцінці додаткових переваг спільного призначення БРА телмісартану в дозі 80 мг на добу та інгібітора АПФ раміприлу в дозі 10 мг на добу в порівнянні з монотерапією раміприлом або телмісартаном щодо зниження серцево-судинної смертності, ризику розвитку інфаркту міокарда, мозкового інсульту та госпіталізації щодо серцевої недостатності у пацієнтів високого ризику. Крім того, з метою дослідження входило підтвердження гіпотези про те, що телмісартан у дозі 80 мг на добу так само ефективний у плані впливу на прогноз, як і раміприл у дозі 10 мг на добу [39].

За впливом на АТ телмісартан виявився дещо ефективнішим, ніж раміприл. Виходячи з передумови, що вираженість органопротективних ефектів гіпотензивних засобів в основному залежить від ступеня зниження АТ, природно було б очікувати таких же значних відмінностей між досліджуваними

стратегіями блокади РААС щодо впливу на кінцеві точки, однак таких відмінностей у ONTARGET отримано не було. Криві кумулятивного ризику настання первинних результатів (серцево-судинної смерті, ІМ, мозкового інсульту та госпіталізації з приводу серцевої недостатності) за всі чотири роки спостереження для телмісартану та раміприлу вишикувалися майже паралельно, так само як і криві для раміприлу та комбінованої терапії. При додатковому аналізі з урахуванням первинної кінцевої точки (серцево-судинна смерть, інфаркт міокарда, інсульт) було отримано схожі результати [39].

Подібні результати були отримані у дослідженні VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial), метою якого було порівняння здатності ІАПФ та сартанів профілювати повторні серцево-судинні події. Число встановлених фатальних та нефатальних інфарктів у групах виявилось порівнянним. Така картина отримана під час аналізу частоти реваскуляризацій, інсультів, госпіталізацій щодо стенокардії, і навіть поєднання серцево-судинної смерті з цими судинними подіями [28].

За період часу, що минув з моменту створення показання до призначення БРА значно розширились. До показань, що раніше були (АГ, нефропатія при цукровому діабеті II типу і непереносимість ІАПФ) додалися такі захворювання як ХСН, перенесений інфаркт міокарда, фібриляція передсердь, метаболічний синдром і цукровий діабет. Тому уявлення лікарів, що склалися раніше, про сартани, як про препарати, що призначаються лише при непереносимості ІАПФ, йдуть в історію. Чи здадуть свої позиції ІАПФ чи навпаки доведуть свої незаперечні переваги над БРА, покажуть практика та нові спеціально сплановані рандомізовані клінічні дослідження.

1.2 Новітні підходи до застосування БРА для лікування серцево-судинних захворювань

В даний час для лікування артеріальної гіпертензії (АГ) ВООЗ рекомендує декілька груп лікарських препаратів, до яких входять бета- та альфа-адреноблокатори, петльові, тіазидні та тіазидоподібні діуретики, антагоністи

кальцію, інгібітори ангіотензин блокатори рецепторів ангіотензину II (сартани). Найбільш «модною» та перспективною групою препаратів, що застосовуються в терапії кардіоваскулярної патології, сьогодні є сартани. Цей клас препаратів протягом першого десятиліття XXI століття вийшов на лідируючу позицію в конкурентній боротьбі з іншими групами медикаментів, які мають гіпотензивний ефект, а продаж сартанів за останні кілька років збільшився у десятки разів.

Найголовнішою перевагою сартанів є їхня значно краща переносимість пацієнтами. Для всіх сартанів (біфенілових, небіфенілових і негетероциклічних) характерний високий ступінь спорідненості з ангіотензиновими рецепторами, що перевищує такий у ангіотензину II у тисячі разів. Настільки висока спорідненість до ангіотензинових рецепторів і масивна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) на її ранніх етапах сприяють високій ефективності цього класу ліків та високому профілю їх безпеки. У пацієнтів, які приймають сартани, достовірно рідше спостерігається виникнення набряків, еректильної дисфункції та андрогенного дефіциту, а частота розвитку гострих алергозів, анафілактичних реакцій та сухого кашлю на фоні прийому сартанів близька до нуля. Ці безперечні переваги можна пояснити вазодилатаційним терапевтичним ефектом сартанів, який подібний до такого ж ефекту інгібіторів АПФ (брадикінін-потенціюючий фактор), але його реалізація відбувається без припинення фізіологічного розпаду (тобто без накопичення) брадикініну. Сартани вкрай рідко викликають гіпотензію і колаптоїдні реакції, мають метаболічний нейтралітет, не призводять до розвитку гіперкаліємії.

Серед іншого, сартани мають регуляторний вплив на вуглеводний і жировий обмін. У пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу на фоні прийому сартанів відзначається зменшення інсулінорезистентності за рахунок стимуляції ядерних PPAR-рецепторів клітин жирової та м'язової тканин, а також гепатоцитів [40]. Більш того, позитивний метаболічний та гіпоглікемічний ефект сартанів в окремих випадках можна порівняти з дією пероральних цук-

рознижувальних препаратів. Доведено, що у пацієнтів, які отримують сартани як антигіпертензивний засіб або в комплексній терапії хронічної серцевої недостатності, зменшується частота нових випадків цукрового діабету 2-го типу (дослідження LIFE, VALUE, CHARM, SCOPE). Зі стимуляцією PPAR-рецепторів пов'язані також гіполіпідемічні ефекти сартанів та поява формули адитивності їх ефектів з ефектами статинів. Доведено, що у пацієнтів з дисліпідемією сартани, призначені додатково до статину, знижують ризик кардіоваскулярних подій майже вдвічі (синергізм сартанів зі статинами).

АТ під впливом сартанів знижується «фізіологічно», тобто зберігаючи свої природні циркадні біоритми, при цьому максимальний гіпотензивний ефект сартанів проявляється через тривалий час застосування, що коливається від 2 до 5 тижнів залежно від вибраного препарату. При цьому досягнуте зниження артеріального тиску є стійким, а вислизання ефекту сартанів та розвиток толерантності до них спостерігається дуже рідко. Суть цього феномену полягає в блокаді як циркулюючої, так і тканинної РААС, в якій більш тривале перетворення (близько 60 % від загального) АТ I на АТ II йде за допомогою хімаз, а не за участю АПФ. Таким чином, сартани повинні бути інструментом насамперед обережного, вдумливого амбулаторного лікаря, а не препаратом вибору на догоспітальному етапі надання медичної допомоги при виникненні невідкладних ситуацій, пов'язаних із раптовим підвищенням цифр АТ. Слід пам'ятати, що ефективність подвійної блокади РААС за допомогою одночасного призначення інгібіторів АПФ та сартанів не виправдовує себе клінічно та єдиним показанням має злякисну реноваскулярну форму артеріальної гіпертензії. Тим не менш, однією з клінічних ніш сартанів повинна бути АГ, що вперше виникла у молодих соматично необтяжених пацієнтів, яка вимагає призначення антигіпертензивних засобів в режимі монотерапії. Саме в цьому режимі гіпотензивний ефект сартанів перевершує результативність інших відомих класів гіпотензивних препаратів.

Сартани продемонстрували свою ефективність у пацієнтів з ХСН, яка може бути пояснена селективним пригніченням РААС без впливу на калікре-

їн-кінінову та інші нейрогуморальні системи, що відіграють роль у патогенезі ХСН, однак щодо кардіопротективних властивостей сартани поступаються інгібіторам АП. Тим не менш, поступаючись у кардіопротекції, сартани є лідерами серед усіх гіпотензивних препаратів щодо своїх церебро- та нефропротективних можливостей.

Нефропротекція, обумовлена впливом сартанів, пов'язана з прицільною дилатацією, стійко спазмованої при артеріальній гіпертензії та діабетичній нефропатії, що виносить артеріоли ниркового клубочка, подальшому відновленні відтоку, дозволі внутрішньоклубочкової гіпертензії та відновленні функції нирок. Нефропротективні властивості АРА II було підтверджено в низці досліджень. У метааналізі Kunz R. та співавт. (49 РКД, 6181 пацієнт) переконливо був показаний достовірний антипротеїнуричний ефект БРА II у пацієнтів з АГ та діабетом у порівнянні з плацебо (ОР = 0,57) та антагоністами кальцію (ОР = 0,69) у дослідженнях тривалістю менше 4 міс. , і такий самий ефект – у дослідженнях тривалістю до 1 року (ОР = 0,66 та ОР = 0,62 відповідно) [32].

Швидкість клубочкової фільтрації, що є реальним відображенням стану ниркової функції, негайно збільшується при призначенні сартанів і швидко погіршується при їх скасуванні. Однак цей факт рідко враховується практичними лікарями, тому відсоток хворих, яким сартани призначені з міркувань нефропротекції, вкрай малий.

Сартани відіграють важливу роль у забезпеченні захисту головного мозку при артеріальній гіпертензії, прямо впливаючи на ангіотензинові АТ-рецептори в нейронах та ендотелії мозкових судин, покращуючи когнітивні функції у літніх пацієнтів (SCOPE, LIFE). Однак церебропротективні властивості сартанів були б однобокими щодо виключно профілактики ішемічних інсультів, якби з 80-х років минулого століття не було відомо про експеримент братів Brown, який дозволив стверджувати про запобігання новим випадкам геморагічного інсульту на тлі терапії сартанами. Наукова суть теорії полягає в блокаді рецепторів сартанами до ангіотензину II і подальшому під-

вищенню його титру в тканинах. Це забезпечує сталість тонуусу великих церебральних судин і захищає від перепадів тиску дрібні дистальні резистивні судини (аневризми Шарко-Бушара), розрив і діapedезні кровотечі з яких є морфологічним субстратом геморагічного інсульту, прогноз після якого незрівнянний за тяжкістю з наслідками.

Говорячи про інсульт загалом і кардіоемболічний інсульт зокрема, слід зазначити, що сартани здатні запобігати першому та подальшим епізодам фібриляції передсердь, у тому числі у пацієнтів, які приймають антиаритмічні препарати. Антиаритмічний ефект сартанів відмічений у пацієнтів як з персистуючою, так і пароксизмальною формою ФП, найбільш небезпечною щодо фатальних тромботичних подій.

Перераховані вище ефекти сартанів, у тому числі гіпотензивний, нефро- і церебропротективний, а також антиаритмічний, безпосередньо пов'язані з їх основним ефектом, тобто блокадою ангіотензинових рецепторів. У той же час виявлено цікаві дані про вплив сартанів на системи та процеси, не пов'язані з функціонуванням РААС.

Наприклад, відомо, що сартани мають достовірний, але при цьому досить м'який і помірний гіпоурикемічний ефект, а тому, з точки зору раціональної фармакотерапії, повинні застосовуватися у складі комплексного лікування гіпертензивних пацієнтів з подагрою. Препарати цієї групи посилюють виведення уратів із сечею за рахунок зменшення їх реабсорбції у проксимальних канальцях нирок. Урикозуричний ефект зберігається і при їх поєднаному застосуванні з сечогінними засобами, завдяки чому попереджається підвищення рівня сечової кислоти в крові, що викликається діуретиками. Ризик утворення уратного каміння та розвитку сечокам'яної хвороби на фоні застосування сартанів при цьому вкрай невисокий.

Сартани уповільнюють інтенсивність синтезу колагену, наприклад, у пацієнтів із синдромом Марфана їх застосування призводить до зміцнення стінки аорти, запобігає її розширенню та розриву, що може бути клінічно значущим у судинних хворих, що мають високий ризик диссекції аорти [25].

Дана група препаратів також сприяє відновленню м'язів при різних видах міодистрофій, що може бути пов'язане зі здатністю сартанів блокувати потужний стимулятор вироблення колагену, яким є трансформуючий фактор росту бета. Дана властивість сартанів може мати клінічне застосування, що проявляється зменшенням ремоделювання серця та судин у пацієнтів із ХСН у ранньому постінфарктному періоді. Крім того, антипроліферативні властивості сартанів є кращими для пацієнтів, які перенесли операції реваскуляризації міокарда, внаслідок зменшення ними процесу розростання сполучної тканини (проліферації фіброцитів) та заростання стентованих судин.

Торкаючись інших плейотропних ефектів сартанів, слід зазначити, що у пацієнтів, які приймають сартани, на 35–40 % рідше розвивається хвороба Альцгеймера, проте ця інформація вимагає подальшого вивчення та проведення клінічних досліджень, подібних до вивчення ролі сартанів у терапії хворих із злоякісними новоутвореннями.

Як відомо, крім виборчої блокади ангіотензинових рецепторів 1-го типу сартани сприяють стимуляції ангіотензинових рецепторів 2-го типу, потенційна значущість якої поки що однозначно не визначена. Однак в даний час точно відомо, що їх стимуляція через вплив на міграцію ендотеліальних клітин перешкоджає утворенню нових судин, зменшує оксидативний стрес і сприяє протипухлинному ефекту.

Даний напрямок є одним з найперспективніших у подальшому вивченні сартанів, але вже сьогодні в літературі є інформація про пацієнтів з пізніми стадіями центрального раку легень, тривалість життя яких на тлі терапії сартанами на 3–3,5 місяці перевищує таку хвору, яка не отримує сартанів.

Висновки до розділу 1

БРА II представляють клінічно важливий клас кардіоваскулярних препаратів, вивчення ефектів та плейотропних властивостей забезпечує певні переваги та розширює спектр їх показань у лікуванні серцево-судинних захворювань.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Виконання наукової роботи проводилося протягом 3-х місяців та складалося із двох етапів. На першому етапі нами проаналізовано асортимент наявних в Державному реєстрі лікарських засобів з групи БРА. Враховувались як монокомпонентні лікарські засоби, так і комбінації з іншими антигіпертензивними речовинами. В наступному нами було досліджено асортимент БРА, що були відпущені провізорами 6 аптек за період часу з 01.07.2022 р. по 30.09.2022 р. За кожним з МНН були визначені торгові назви препаратів, їх склад діючих речовин та проводився підрахунок загальної кількості проданих упаковок. Далі ми розраховували частоту застосування генеричних та оригінальних препаратів БРА. У випадку генеричних лікарських засобів додатково ми проводили оцінку їх взаємозамінності з оригінальними препаратами. Для цього використовували класифікацію лікарських засобів на підставі їхньої еквівалентності [3]. Інформацію щодо виду проведених досліджень з доказу взаємозамінності для генеричних лікарських засобів брали з онлайн версії довідника еквівалентності лікарських засобів Rx index [2].

На наступному етапі проведено опитування відвідувачів аптеки, які купували БРА, для чого був розроблений оригінальний опитувальник. Опитувальник включав три основні частини: вступ, реквізитну частину та основну частину. Проводилася також бесіда, яка дозволяла виявити:

- діагностовану АГ;
- вік;
- бажання самостійно контролювати своє лікування;
- готовність до співпраці.

Розроблена анкета дозволила оцінити прихильність до лікування, що має величезний вплив на ефективність терапії. Важливо відзначити, що метод анкетування також дозволяв отримати інформацію від пацієнтів, які купували інгібітори БРА без призначення лікаря.

Всі відвідувачі аптеки, які купували БРА, були опитані відповідно до розробленій нами анкеті.

АНКЕТА

Вік _____ Стать _____

Якщо ви приймаєте/приймали БРА дайте відповіді
на наступні питання:

1. З метою лікування якого захворювання Ви приймаєте БРА?
2. Чи є у Вас супутні захворювання?
3. Як довго Ви приймаєте препарат групи БРА?
4. Хто призначив ліки? (варіанти відповіді «лікар», «провізор» або «сам собі призначив»)
5. Як регулярно Ви застосовуєте препарат:
 - Чи забували Ви коли-небудь прийняти препарат? (варіанти відповіді «так» чи «ні»)
 - Чи ставитеся Ви іноді не уважно до часу прийому ліків? (варіанти відповіді «так» чи «ні»)
 - Чи пропускаєте Ви прийом препаратів, якщо почуваетесь добре? (варіанти відповіді «так» чи «ні»)
 - Якщо Ви почуваетесь себе погано після прийому ЛЗ, чи не пропускаєте Ви наступний прийом? (варіанти відповіді «так» чи «ні»)
 - Чи впливає вартість препарату на регулярність його застосування? (варіанти відповіді «так» чи «ні»)

Всі анкети респондентів оброблялись, результати зводились у таблиці та піддавались обробці. Базуючись на результатах першого етапу дослідження, були розроблені рекомендації для лікарів та пацієнтів з раціонального використання БРА.

При виконанні дослідницької роботи використовувались наступні методи дослідження: теоретичний (аналіз літературних джерел); соціологічний (анкетування); логічний (аналіз результатів).

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, у тому числі БРА, у всіх рекомендаціях віднесені до препаратів першої лінії у лікуванні АГ. БРА використовуються в клінічній практиці з 1995 року і за цей час показали себе ефективними антигіпертензивними засобами з відмінним профілем безпеки.

Станом на липень 2022 року в Україні за інформацією Державного реєстру лікарських засобів група БРА була представлена вісьмома молекулами: лосартан, епросартан, валсартан, ірбесартан, кандесартан, телмісартан, олмесартан та азилсартан. До їх складу входили як однокомпонентні препарати так і комбіновані засоби. В результаті аналізу встановлено, що вони представлені на ринку 125 торговими найменуваннями. Детальна інформація щодо наявних препаратів БРА на вітчизняному фармацевтичному ринку наведена на рисунку 3.1.

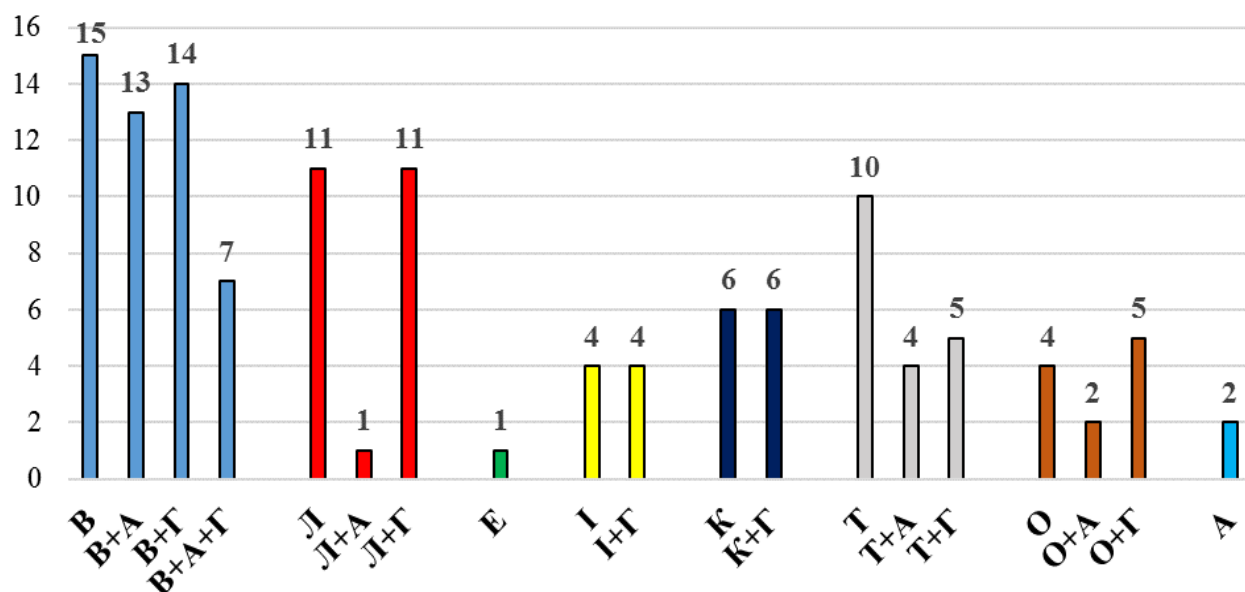


Рис. 3.1 Препарати БРА на вітчизняному фармацевтичному ринку

Примітка: В – валсартан, Л – лосартан, Е – епросартан, І – ірбесартан, К – кандесартан, Т – телмісартан, О – олмесартан, А – азилсартан, А – амлодипін, Г – гідрохлоротіазид.

З даних представлених на рис. 3.1 видно, що найчисленнішою підгрупою лікарських препаратів у групі БРА є препарати валсартану. На другому та третьому місці опинились препарати лосартану та телмісартану. Найменшу кількість торгових найменувань мали епросартан та азилсартан.

За отриманими нами результатами з липня по вересень 2022 р. загалом в аптеках було продано 108 упаковок препаратів групи БРА. Більшість з них виявилась препаратами валсартану і лосартану – 84 (77,8 %) упаковки. Популярність кандесартану та телмісартану була дещо нижчою – 18 (16,7 %) та 6 (5,5 %) упаковок, відповідно. Жодного препарату інших БРА не було відпущено за період нашого дослідження (рис. 3.2).

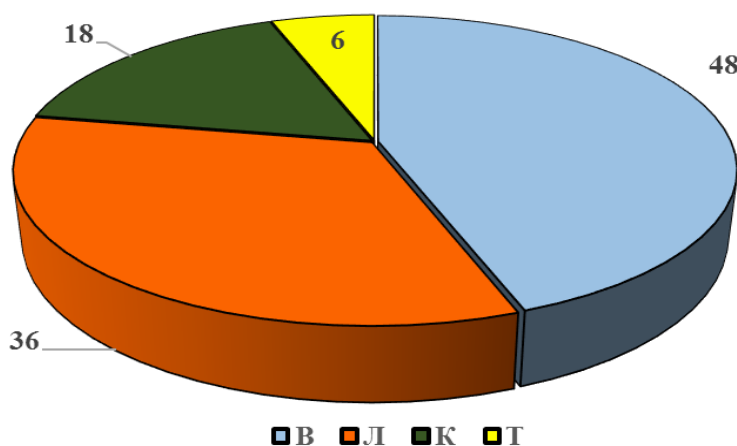


Рис. 3.2 Структура відпущених БРА за МНН

При детальному огляді БРА, які купувались відвідувачами аптеки, за складом діючих речовин виявлено, що серед комбінованих лікарських засобів найбільшою популярністю користувалося поєднання БРА та гідрохлоротиазиду, що було характерно для всіх МНН.

Детальний опис 48 торгових найменувань валсартану та його комбінацій, які були реалізовані в аптеках, надано у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

**Характеристика та кількість препаратів валсартану,
що були реалізовані за 3 місяці**

Торгова назва	Виробник	Кількість упаковок
Валсартан		
Діокор соло	ТОВ «АСІНО Україна», Україна	6
Валсартан КРКА	КРКА, д.д., Ново место, Словенія	5
Корсар	АТ «Фармак», Україна	4
Валсар	Ауробіндо Фарма Лтд, Індія	7
Вазар	ТОВ «Тева Україна», Україна	2
Аденіз	ТОВ НВФ «Мікрохім», Україна	2
Тіара Соло	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна	5
Діован	Новартіс Фарма АГ, Швейцарія	3
Валсартан + гідрохлоротіазид		
Ексфорж	Новартіс Фарма АГ, Швейцарія	1
Корсар Н	АТ «Фармак», Україна	4
Ванатекс Комбі	Фармацевтичний завод «Польфарма» С.А., Польща В.1	6
Тіара Дуо	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна	3

З наведених даних видно, що найбільшим попитом у споживачів користувались генеричні препарати валсартану вітчизняного виробництва та закордонні препарати-генерики. Доля оригінальних препаратів – Діован та Ексфорж – становила незначно більше 8 %.

Серед монокомпонентних генеричних препаратів валсартану за даними сайту gx.ua тільки препарат Вазар мав код В.1, що означає проведене дослідження з біоеквівалентності у якості доказу взаємозамінності з інноваційним препаратом. Для комбінації валсартану та гідрохлоротіазиду також тільки один лікарський препарат (Ванатекс Комбі) мав вказівку на доведену взаємозамінність. Таким чином, частка реалізованих генеричних препаратів валсар-

тану з доведеною подібністю до оригінального препарату становила лише 18,2 % (рис. 3.3).

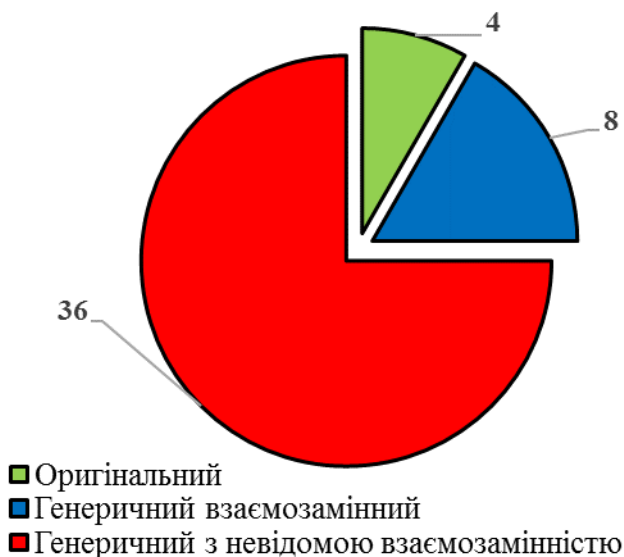


Рис. 3.3 Кількість проданих оригінальних та генеричних препаратів валсартану

Детальний опис 36 торгових найменувань лосартану та його комбінацій, які були реалізовані в аптеках, надано у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

**Характеристика та кількість препаратів лосартану,
що були реалізовані за 3 місяці**

Торгова назва	Виробник	Кількість упаковок
Лосартан		
Тросан	Ауробіндо Фарма Лтд, Індія	7
Лоріста	КРКА, Ново место, Словенія	2
Сентор	ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина	3
Лосартан + гідрохлоротіазид		
Лозап Плюс	ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна	4
Лоріста Н	КРКА, Ново место, Словенія	10
Лозартан Плюс-Тева	ТОВ «Тева Україна», Україна	8
Лосартан + амлодіпін		
Лортенза	КРКА, Ново место, Словенія	2

Аналогічна ситуація виявилась характерною для лосартану: також більше відпускались препарати-генерики. До речі оригінальний препарат лосартану – Козаар – відсутній зараз на фармацевтичному ринку України. Серед всіх препаратів лосартану тільки один мав код В.1 за класифікацією з взаємозамінності – Лозап Плюс, що становило 11 % від всіх реалізованих упаковок.



Рис. 3.4 Кількість проданих генеричних препаратів лосартану

Детальний опис 18 торгових найменувань кандесартану та його комбінацій, які були реалізовані в аптеках, надано у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

**Характеристика та кількість препаратів кандесартану,
що були реалізовані за 3 місяці**

Торгова назва	Виробник	Кількість упаковок
Кандесартан		
Касарк	ПАТ «Київмедпрепарат», Україна	6
Кандесар	Сан Фармасьютікал Індастріз Лімітед, Індія	5
Атаканд	АстраЗенека АГ, Швейцарія	1
Кандесартан + гідрохлоротіазид		
Касарк HD	ПАТ «Київмедпрепарат», Україна	5
Атаканд Плюс	АстраЗенека АГ, Швейцарія	1

Як видно з даних табл. 3.3 доля реалізованих оригінальних препаратів кандесартана (Атаканд, Атаканд Плюс) становила всього 11 % від усіх упаковок. Доля генеричних препаратів з наявною інформацією щодо взаємозамінності становила для препаратів кандесартану майже 63 % (рис. 3.5).

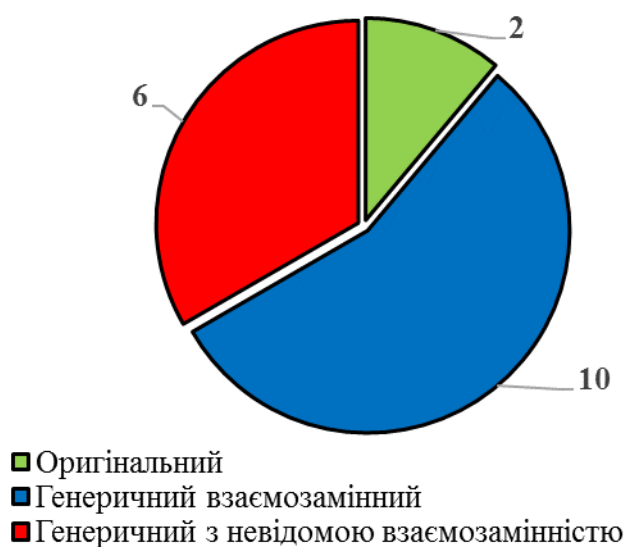


Рис. 3.5 Кількість проданих оригінальних та генеричних препаратів кандесартану

Детальний опис 6 торгових найменувань телмісартану та його комбінацій, які були реалізовані в аптеках, надано у таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

**Характеристика та кількість препаратів телмісартану,
що були реалізовані за 3 місяці**

Торгова назва	Виробник	Кількість упаковок
Телмісартан		
Телміста	КРКА, Ново место, Словенія	1
Хіпотел	ТОВ «Кусум Фарм», Україна	2
Телсартан	Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд, Індія	2
Телмісартан + амлодипін		
Телсартан Дуо	Д-р Редді'с Лабораторіс Лімітед, Індія	1

Жодної упаковки оригінального препарату темлісартану (Мікардіс) не було відпущено в аптеках за період нашого дослідження. Серед всіх препаратів телмісартану тільки один мав код В.1 за класифікацією з взаємозамінності – Телсартан, що становило 33 % від всіх реалізованих упаковок (рис. 3.6).

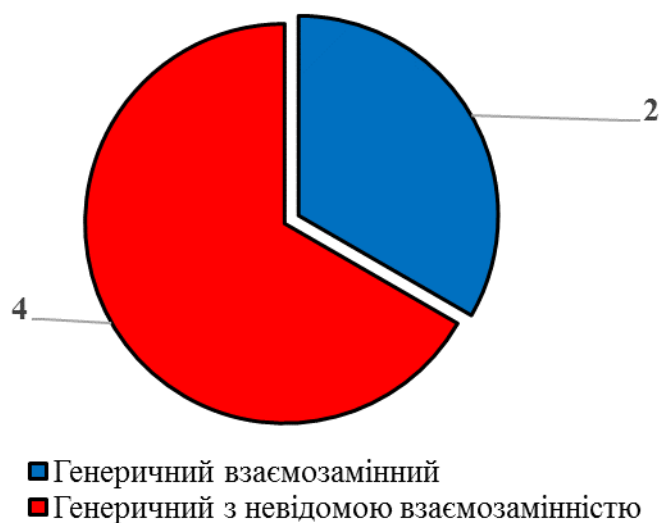


Рис. 3.6 Кількість проданих генеричних препаратів телмісартану

При аналізі продаж БРА вітчизняного та закордонного виробництва виявилось, що більшим попитом серед споживачів користувались препарати закордонного виробництва (рис. 3.7).

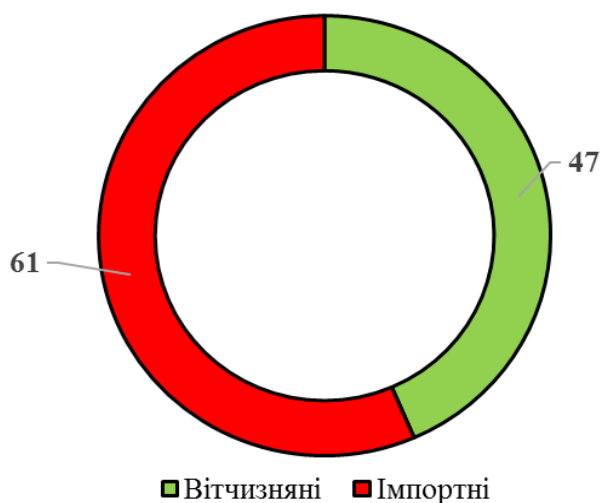


Рис. 3.7 Структура продаж БРА вітчизняного та закордонного виробництва

В цілому у дослідженні прийняли участь 45 відвідувачів аптеки, які купували/вживали препарати групи БРА. Вік відвідувачів коливався від 41 до 83 років (у середньому $62,4 \pm 1,4$ роки), серед них було 19 чоловіків (42,2 %) і 26 жінок (57,8 %).

Демографічні характеристики респондентів представлено в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Демографічні дані учасників дослідження

Вік	Чоловіки	Жінки	Всього	% від загальної кількості
41-60 років	8	13	21	46,7
61-75 років	8	9	17	37,7
> 75 років	3	4	7	15,6
Всього	19	26	45	100

З наведених даних видно, що переважали жінки у всіх вікових групах. Найбільш чисельнішою виявилась вікова група 41-60 років.

Всі відвідувачі аптеки, що прийняли участь у опитуванні, вживали препарати групи БРА для контролю артеріального тиску. Розподіл респондентів за стадією гіпертонічної хвороби, представлений в таблиці 3.6.

Таблиці 3.6

Розподіл респондентів за стадією гіпертонічної хвороби

Нозологічна форма	Кількість осіб	
	чоловіки	жінки
Гіпертонічна хвороба II стадії	11	16
Гіпертонічна хвороба III стадії	8	10

Як видно з даних табл. 3.6 більшість респондентів мали II стадію гіпертонічної хвороби. Деякі з них мали поєднану патологію з декількох захворювань. Відомо, що на ефективність і переносимість лікарських засобів великий вплив чинить не тільки вага основного захворювання, але й наявність супутньої патології. Розподіл респондентів по супутнім захворюванням наведено в таблиці 3.7.

Розподіл респондентів по супутнім захворюванням

Захворювання	Кількість відвідувачів			
	чоловіки	жінки	усього	% від загальної кількості респондентів
ІХС	11	4	15	33,3
Подагра	11	7	18	40
ХОЗЛ	1	3	4	8,9
Виразкова хвороба	7	2	9	20,1
Цукровий діабет	8	13	21	46,7
Хронічний холецистит	4	2	6	13,3
Ожиріння, надлишкова маса тіла	3	8	11	24,4
Патологія щитоподібної залози	2	4	6	13,3

Надмірна маса тіла та ожиріння (ІМТ 25-30 кг/м²) мали місце у 11 (24,4 %) респондентів. У 21 (46,7 %) пацієнтів, крім гіперурикемії, було порушення толерантності до глюкози. У структурі супутніх захворювань переважали ожиріння, подагра, ІХС.

За наказом МОЗ України БРА є препаратами рецептурного відпуску, але в деяких випадках відвідувачі аптеки можуть придбати ці ліки за власною ініціативою. В нашому дослідженні більшості респондентів БРА були призначені лікарем – 38 (84,5 %) осіб мали рекомендації від лікаря щодо лікарського засобу та дозування (див. рис. 3.8). 7 відвідувачів застосовували БРА за власним вибором. Необхідно відмітити, що в цьому випадку провізори проводили роз'яснювальну бесіду щодо неприпустимості самолікування.

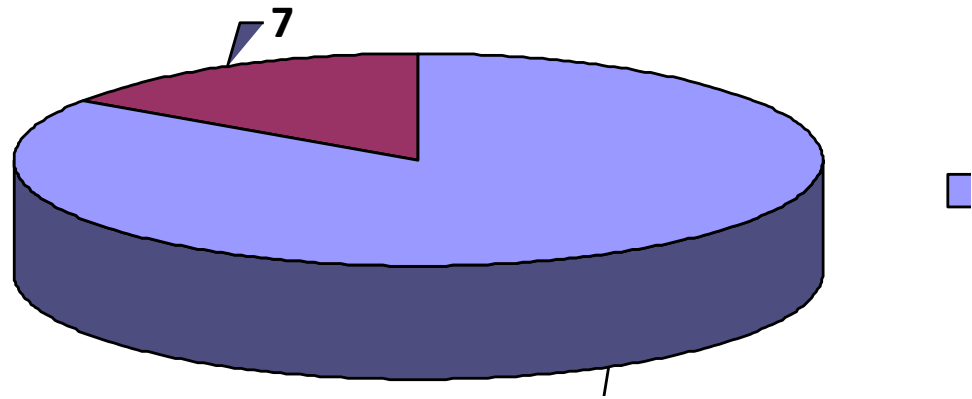


Рис. 3.8 Кількість респондентів, які застосовували БРА за призначенням лікаря та у якості самолікування

Встановлення прихильності відвідувачів аптеки, що пройшли анкетування, до лікування показало досить низький її рівень. Аналіз структури відповідей показав, що основною причиною низької прихильності є забудькуватість хворих, а також неуважне ставлення до часу прийому препарату (рис. 3.9). При поліпшенні самопочуття внаслідок належного контролю АТ ком-плайєнтність хворих також знижувалась: майже 16 % респондентів починали пропускати прийом БРА. Вартість лікарського засобу також впливала на регулярність застосування лікарських засобів – 13 % відповідей. Перевірка відмінностей у прихильності до лікування серед чоловіків та жінок не виявила відмінностей між показниками у різних статей ($p>0,05$).

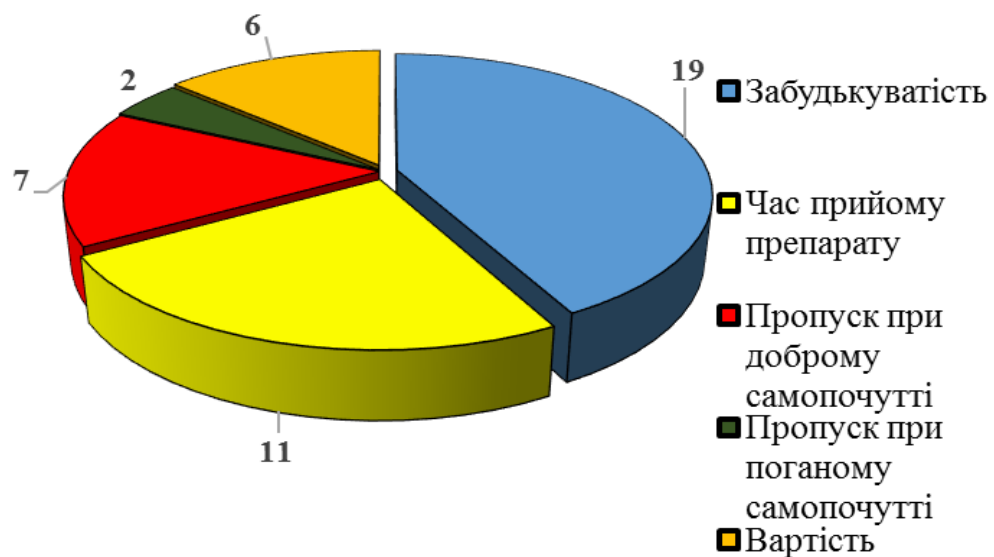


Рис. 3.9 Причини низької прихильності до лікування

Ми також проаналізували залежність прихильності до лікування від віку респондентів. Було встановлено, що найвищу комплайєнтність мають інтерв'юери віком від 61 до 75 років. В даній віковій групі число відповідей «так» на питання щодо нерегулярного застосування БРА з різних причин було найменшим. Найменш дисциплінованими виявилась вікова група 41-60 років.

Висновки до розділу 3

За інформацією Державного реєстру лікарських засобів група БРА представлена вісьмома діючими речовинами: лосартан, епросартан, валсартан, ірбесартан, кандесартан, телмісартан, олмесартан та азилсартан, які представлені 125 торговими найменуваннями. Найчисленнішою підгрупою лікарських препаратів у групі БРА є препарати валсартану.

Загалом за час дослідження в аптеках було продано 108 упаковок препаратів групи БРА. Більшість з них виявилась препаратами валсартану і лосартану – 84 (77,8 %) упаковок. Серед комбінованих лікарських засобів найбільшою популярністю користувалося поєднання БРА та гідрохлоротіазида, що було характерно для всіх діючих речовин

Найбільшим попитом у споживачів користувались генеричні препарати БРА вітчизняного та закордонного виробництва. Більшість відпущених генеричних препаратів не мали інформації щодо доведеної взаємозамінності з оригінальним лікарським засобом. Виключенням були препарати кандесартану: доля генеричних препаратів з наявною інформацією щодо взаємозамінності становила для майже 63 %.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ (АНАЛІТИЧНИХ) РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Блокатори рецепторів ангіотензину II (сартани) – група засобів, які широко застосовуються для лікування серцево-судинних захворювань. Препарати цієї групи демонструють не лише антигіпертензивну дію, а й низку органопротективних та метаболічних ефектів. В даний час відмічений інтерес до цієї групи препаратів з позиції їхнього плейотропного ефекту: поліпшення ліпідного обміну, антидіабетогенної дії, нефропротекції і, як наслідок, зниження сумарного кардіоваскулярного ризику.

БРА демонструють хорошу переносимість як при монотерапії, так і при комбінованому лікуванні, забезпечуючи тим самим високу комплаєнтність пацієнтів [7].

Результати клінічних досліджень сартанів у хворих, які перебувають на різних етапах серцево-судинного та ренального континуумів, визначили відмінності показань для застосування препаратів цієї групи. Олмесартан, епросартан та азілсартан мають лише одне показання – лікування артеріальної гіпертензії. Це пов'язано з тим, що їхню ефективність у профілактиці серцево-судинних ускладнень та нефропатії окремо від антигіпертензивної дії не оцінювали. Ірбесартан та лозартан застосовують для профілактики прогресування ураження нирок у пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу та діабетичною нефропатією. Лозартан, кандесартан та валсартан показані хворим на хронічну серцеву недостатність (ХСН). Лозартан також використовують для профілактики інсульту у пацієнтів з АГ та гіпертрофією лівого шлуночка, телмісартан – для профілактики серцево-судинних захворювань у широкого кола осіб високого ризику з АГ або без неї, у тому числі з атеротромботичними серцево-судинними станами (ішемічна хвороба серця (ІХС), інсульт або захворювання периферичних артерій в анамнезі) або з ЦД 2-го типу та судинними ускладненнями [4].

Валсартан. Має самостійну фармакологічну активність. Ефективний у дозах 80 мг та 160 мг. Встановлено, що при застосуванні препарату в дозі 80 мг він забезпечує корекцію САД і ДАТ більш, ніж у 70 % хворих. Швидко всмоктується з шлунково-кишкового тракту. Концентрація валсартану досягає максимуму через 2 години після прийому. Перенесення валсартану хороша. Загалом частота небажаних ефектів не відрізняється від плацебо. Валсартан не впливає на рівень холестерину, тригліцеридів, глюкози та сечової кислоти у сироватці крові. Є дані про здатність валсартану викликати регрес гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, препарат успішно використовується при серцевій недостатності, нирковій нефропатії, цукровому діабеті.

Лозартан. У контрольованих багатоцентрових клінічних дослідженнях показано, що лозартан у дозі 50-100 мг на добу одноразово може контролювати рівень артеріального тиску протягом 24 годин. Він знижує як рівень САТ, так і ДАТ у хворих з м'якою та помірною гіпертензією. Однак, при прийомі препарату в дозі 25 мг слід призначати препарат 2 рази на добу. У середньому лозартан знижує САТ на 10-20 % та ДАТ на 6-18 %. До препарату не розвивається толерантність під час використання його протягом 3 років. Загальна частота побічних ефектів при застосуванні лозартану є меншою, ніж при застосуванні плацебо. Лозартан не впливає на рівень ліпідів, глюкози та інші метаболічні параметри. Показано принципову можливість використання лозартану не тільки для лікування артеріальної гіпертензії у дорослих, але й у дітей та підлітків, що уможливило включення цього препарату до переліку засобів, рекомендованих для лікування цього контингенту хворих.

Кандесартан. Максимальний ефект розвивається до 4-8 годин, а тривалість дії становить більше 24 годин. Початкова доза становить 4 мг 1 раз на день з подальшим збільшенням дози до 8-16 мг на добу. За даними великих плацебо-контрольованих досліджень, антигіпертензивний ефект кандесартану дозозалежний. Антигіпертензивний ефект спостерігається у 81 % пацієнтів, а повна нормалізація ДАТ у 74 % хворих.

Телмісартан. При артеріальній гіпертензії призначається у дозах від 40 мг до 160 мг. Характеризується найбільш тривалою дією та максимальним показником відношення залишковий ефект/піковий ефект. Контролює АТ протягом більш ніж 24 годин. У телмісартану виявлено поступовий початок дії з достовірним зниженням АТ через один тиждень. У деяких дослідженнях показано, що цей препарат має здатність активувати PRAR-рецептори, що можна використовувати при лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з метаболічним синдромом.

Ірбесартан. При артеріальній гіпертензії ірбесартан призначають у дозі 150–300 мг один раз на добу. У клінічних дослідженнях було показано, що препарат забезпечує надійний контроль АТ більш, ніж у 70 % пацієнтів. Показано ефективність препарату у хворих з ураженням нирок, а також при цукровому діабеті. Максимальний ефект ірбесартану спостерігається через 3–6 годин після прийому. Антигіпертензивний ефект ірбесартану спостерігається протягом року та більше. Як і лосартан рекомендується до застосування не тільки у дорослих, а й у дітей та підлітків.

Епросартан. При лікуванні хворих на м'яку та помірну гіпертензію епросартан може застосовуватися одноразово в дозі 600–1200 мг. Він має гарну переносимість. Частота побічних ефектів можна порівняти з плацебо. Є дані про подвійний ефект епросартану – поєднання АТ1-блокади із симпатолітичним ефектом.

Прихильність до терапії у хворих, які страждають на хронічні захворювання в цілому та АГ, зокрема, є одним з визначальних факторів, що забезпечують якість терапії та безпосередньо впливають на прогноз. Відомо, що прихильність до лікування залежить від цілого ряду факторів, таких як вартість ЛЗ, його ефективність та переносимість, складність режимів дозування. Дуже важливе значення має велика кількість приймаються одночасно ЛЗ [31]. На сьогоднішній день підвищення прихильності до лікування розглядається як надійніший і значущий спосіб підвищення ефективності лікування та

впливу на прогноз життя хворих, ніж розробка нових лікарських препаратів [38].

Пацієнт відчуває нездужання або біль, приймає таблетку, його самопочуття покращується, і він охоче, без внутрішнього опору продовжує лікування. Але проблема в тому, що неускладнена АГ якийсь період часу не погіршує якість життя на відміну від препаратів, що приймаються. Як іноді відзначають хворі, поки не почав лікуватися, був здоровий. Пацієнтів, здатних тривало приймати препарати, на тлі яких вони почуваються не краще, а гірше, заради примарного поліпшення прогнозу, обіцяного лікарем, небагато. Тому будь-які, навіть незначні небажані ефекти гіпотензивної терапії можуть викликати у цієї категорії хворих відмову від постійного прийому лікарського засобу.

Переносимість лікування – провідна причина утримання на терапії або відмови від неї. Саме утримання пацієнтів на терапії вивело сартани – БРА на перше місце. Лідируюча позиція цих препаратів зумовлена не тільки їх високою ефективністю, але також зручністю застосування і сприятливим спектром побічних ефектів, порівнянних з такими плацебо [2].

В даний час ведеться активне впровадження в клінічну практику способів підвищення прихильності пацієнтів до профілактичних заходів та лікування за допомогою наочних посібників (таблиці, схеми, макети внутрішніх органів), сучасних гаджетів: програми Google Play Store для смартфонів, СМС, запрошення на прийом; телефонні дзвінки; активні відвідування пацієнтів вдома [37].

Одним із важливих моментів, що посилюють відданість терапії, є самоконтроль АТ [36]. Дослідження показують, що прихильність до лікування значно краще у хворих, які здійснюють домашній вимір АТ. Такий зв'язок зазвичай пояснюють тим, що навчання пацієнта виміру АТ потребує часу та сприяє встановленню контакту, а також позитивної ролі активної участі хворого у процесі лікування.

Однією зі стратегій, спрямованих на покращення прихильності пацієнтів до лікування та, як результат, на підвищення ефективності терапії, визнається використання фіксованих комбінацій двох антигіпертензивних препаратів для старту терапії, а за необхідності трьох препаратів (стратегія однієї таблетки). Ініціація терапії із двох препаратів в одній таблетці рекомендована для більшості пацієнтів. Вважається, що одним із найважливіших підходів до вирішення проблеми дотримання рекомендацій є зменшення кратності прийому антигіпертензивних препаратів протягом доби та зменшення кількості препаратів, що приймаються.

Крім зручності для пацієнта та покращення прихильності хворого до лікування, можна відзначити та інші переваги фіксованої комбінації, такі як:

- простота призначення та титрування дози;
- підвищення ефективності та більш часте досягнення цільового АТ;
- потенціювання дії за рахунок впливу компонентів на різні патогенетичні механізми підвищення артеріального тиску;
- нейтралізація контррегуляторних механізмів, що протидіють зниженню АТ;
- посилення органопротективних ефектів;
- зменшення частоти та ослаблення побічних ефектів за рахунок зниження доз компонентів;
- фармакоекономічні переваги – зменшення вартості лікування;
- виключення можливості призначення нераціональних комбінацій [13].

Всі національні посібники з лікування артеріальної гіпертензії рекомендують застосування БРА як стартову або додаткову антигіпертензивну терапію. У комбінованих препаратах було продемонстровано адитивний ефект щодо зниження рівня артеріального тиску, а також покращення контролю артеріальної гіпертензії при поєднанні БРА з тiazидними діуретиками або дигідропіридиновими блокаторами кальцієвих каналів.

Насамперед слід пам'ятати, що блокатори рецепторів ангіотензину II посилюють гіпотензивний ефект інших антигіпертензивних препаратів. ВО-

ОЗ попереджає, що при призначенні сартанів «досвідченим» гіпертонікам, які вже лікуються діуретиками, наприклад, індапамідом, слід дотримуватися особливої тактики. Щоб запобігти різкому падінню тиску, перед першим «пробним» прийомом сартанів варто пропустити останню дозу діуретика.

Обережність слід дотримуватися і тих, хто має проблеми з нирками. Спільне призначення сартанів та нестероїдних протизапальних препаратів, у тому числі селективних інгібіторів ЦОГ-2 може призвести до погіршення роботи нирок, а часом – і до гострої ниркової недостатності.

У клінічно значимих лікарських взаємодіях було помічено лозартан. Він метаболізується у печінці за безпосередньої участі ферменту цитохрому Р450. Однак його можуть інгібувати деякі препарати, зокрема кетоконазол. Тому при одночасному застосуванні кетоконазолу та лозартану біодоступність останнього може знижуватись майже на 20%. Кандесартан, ірбесартан та валсартан, як правило, не вступають у реакції з іншими ліками. А телмісартан заборонено приймати разом з дигоксином – концентрація серцевого глікозиду може збільшитися майже на 20 %.

Висновки до розділу 4

На підставі отриманих даних ми розробили для лікарів та провізорів рекомендації зі здійснення фармацевтичної опіки відвідувачів аптеки, які застосовують препарати групи БРА, а для відвідувачів – рекомендації з раціонального застосування препаратів даної групи.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЗІ ЗДІЙСНЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОПІКИ ХВОРИХ, ЯКІ ЗАСТОСОВУЮТЬ ПРЕПАРАТИ ГРУПИ БРА

Практичні рекомендації лікарю

Заходами, які можуть підвищити прихильність пацієнтів з АГ до лікарської терапії препаратами БРА є:

1. Надання пацієнтові інформації про ризики при АГ та переваги терапії.
2. Узгодження стратегії лікування, спрямованої на підтримання нормального АТ з використанням рекомендацій щодо зміни способу життя та призначення фіксованих комбінацій БРА.
3. Використання інформаційних матеріалів, програм навчання, консультування за допомогою комп'ютерних технологій.
4. Отримання зворотного зв'язку щодо дотримання рекомендацій та наявності поліпшення.
5. Оцінка та вирішення індивідуальних проблем, що перешкоджають високій прихильності до лікування.
6. Призначати ліки з тривалим періодом напіввиведення, які призначаються 1 раз на добу.

**Інформація про взаємозамінність препаратів БРА із зазначенням виду
доказу про взаємозамінність**

МНН	Торгова назва	Код за класифікацією
Лосартан	Козаар*	А
	Лозап	В.1
Лосартан + гідрохлоротіазид	Лозап Плюс	В.1
Епросартан	Теветен	А
Валсартан	Діован	А
	Вазар	В.1.1
	Ванатекс	В
Валсартан + гідрохлоротіазид	Ексфорж, Ко-Діован	А
	Вазар Н	В.1
	Ванатекс Комбі	В.1
Валсартан + гідрохлоротіазид + амлодипін	Ексфорж Н	А
Валсартан + сікубітрил	Юперіо	А
Ірбесартан	Апровель*	А
Ірбесартан + гідрохлоротіазид	Ко-Ірбесан	В.1.1
	Ко-Ірбессо	В.1.1
Кандесартан	Атаканд	А
	Кандесар	В.1
	Касарк	В.1.1
Кандесартан + гідрохлоротіазид	Атаканд Плюс*	А
	Касарк Н / Касарк HD	В.1.1
Телмісартан	Мікардіс	А
	Телсартан	В.1
Телмісартан + гідрохлоротіазид	Мікардісплюс	А
	Телсартан	В.1
Олмесартан	Кардосал	А
Олмесартан + гідрохлоротіазид	Кардосал Плюс	А
Азилсартан	Едарбі	А
Азилсартан + гідрохлоротіазид	Едарбіклор	А

Примітка: * - не зареєстрований в Україні.

Практичні рекомендації провізорів

1. Розповісти про можливі побічні ефекти БРА, про їхню серйозність, частоту виникнення й дії, які при цьому хворій повинен робити.
2. Проінформувати пацієнта про небезпеку передозування препарату.
3. Довести до відома відвідувача й упевнитися, що той правильно розуміє спосіб, схему, режим і умови вживання БРА.
4. Проінформувати відвідувача про тимчасові інтервали між прийомом лікарського засобу й перших ознак його активності залежно від захворювання.
5. Дати рекомендації на випадок порушення відвідувачем режиму вживання лікарського препарату.
6. З'ясувати у відвідувача, які лікарські препарати він приймає паралельно, і проінформувати про лікарські засоби, які не можна поєднувати в складі комплексної терапії із вказівкою результату взаємодії.
7. Довести до відома відвідувача правила зберігання лікарського препарату в домашніх умовах для забезпечення його стабільності й терапевтичної ефективності.

Практичні рекомендації відвідувачу аптеки

Рекомендації з немедикаментозного лікування артеріальної гіпертензії:

1. Припинення куріння, адже це один з найбільш важливих факторів профілактики захворювань серцево-судинної системи, в першу чергу ішемічної хвороби серця та інсультів.
2. Зниження надлишкової маси тіла. Зменшення надлишкової маси тіла супроводжується зниженням артеріального тиску, а також сприятливо впливає на інші фактори ризику (цукровий діабет, підвищений рівень холестерину та ін.).
3. Зменшення вживання кухонної солі, так як це сприяє зниженню артеріального тиску та потреби в антигіпертензивних препаратах.
4. Припинення споживання алкоголю сприяє зниженню артеріального тиску та підвищує ефективність ліків.
5. Комплексна корекція дієти. Дієта, багата овочами і фруктами, з низьким вмістом жиру призводить до зниження артеріального тиску.
6. Збільшення фізичної активності. Підтримка регулярної динамічної (ходьба, плавання) фізичного навантаження не менше 30 хвилин в день сприяє зниженню артеріального тиску.

Рекомендації з раціонального застосування БРА:

1. БРА зарекомендували себе дуже ефективними препаратами для лікування гіпертонічної хвороби, хронічної серцевої недостатності.
2. БРА є рецептурними препаратами, тому недоцільно проводити самолікування. Вибір препарату та дозування повинен виконати лікар.
3. Обов'язково проводьте постійний самоконтроль артеріального тиску, можливе ведення щоденника артеріального тиску.
7. БРА для контролю артеріального тиску необхідно приймати постійно. Дотримуйтесь безперервності, це дозволить знизити ризик серцево-судинних ускладнень.

8. БРА, як і інші препарати для контролю артеріального тиску, неможливо різко відмінити, так як різке припинення може привести до стрибка артеріального тиску.
9. Якщо Ви вперше починаєте приймати препарат попросіть кого-небудь зі знайомих або родичів бути поруч протягом перших шести годин після прийому першої дози. Це обумовлено тим, що перша доза БРА може призвести до досить сильного зниження артеріального тиску.
10. Повідомте свого лікаря про те, які препарати Ви приймаєте, включаючи аспірин, трави, вітаміни й інші лікарські препарати безрецептурного відпуску.
11. Не приймайте ніяких інших препаратів попередньо не порадившись із лікарем.
12. Особам, що управляють транспортними засобами або працюють з іншими потенційно небезпечними механізмами, при застосуванні БРА слід дотримуватися обережності, особливо на початку лікування.
13. Не можна сполучати застосування БРА із грейпфрутовим соком, так як можливе посилення дії препарату.

ВИСНОВКИ

1. Згідно даних Державного реєстру лікарських засобів найчисленнішою підгрупою лікарських препаратів у групі БРА є препарати валсартану. На другому та третьому місці опинились препарати лосартану та телмісартану. Найменшу кількість торгових найменувань мали епросартан та азилсартан.
2. За отриманими нами результатами з липня по вересень 2022 р. загалом в аптеках було продано 108 упаковок препаратів групи БРА. Більшість з них виявилась препаратами валсартану і лосартану – 84 (77,8 %) упаковок. Популярність кандесартану та телмісартану була дещо нижчою – 18 (16,7 %) та 6 (5,5 %) упаковок, відповідно.
3. Найбільшим попитом у споживачів користувались генеричні препарати БРА вітчизняного та закордонного виробництва. Доля оригінальних препаратів валсартану – Діован та Ексфорж – становила незначно більше 8 % від всіх упаковок; кандесартану – Атаканд, Атаканд Плюс – 11 %. Жодної упаковки оригінальних препаратів лосартану та телмісартану не було реалізовано.
4. Кількість реалізованих генеричних препаратів валсартану з доведеною подібністю до оригінального препарату становила лише 18,2 %. Серед всіх препаратів лосартану тільки один мав код В.1 за класифікацією з взаємозамінності, що становило 11 % від всіх реалізованих упаковок. Доля генеричних препаратів з наявною інформацією щодо взаємозамінності становила для препаратів кандесартану майже 63 %, а для телмісартану тільки 33 % від всіх реалізованих упаковок.
5. При аналізі продаж БРА вітчизняного та закордонного виробництва виявилось, що більшим попитом серед споживачів користувались препарати закордонного виробництва – 56,5 %.
6. Для підвищення безпеки і ефективності лікування та з метою сприяння прихильності пацієнтів до терапії БРА були складені рекомендації з фармацевтичної опіки для лікарів та провізорів, а для відвідувачів – рекомендації з раціонального застосування препаратів даної групи.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Амбросова Т. Н., Ковальова О. М., Ащеулова Т. В. Терапевтичний потенціал антагоністів рецепторів ангіотензину II у хворих на артеріальну гіпертензію з метаболічними порушеннями: вплив на вуглеводний та ліпідний профілі. *Український терапевтичний журнал*. 2010. № 4. С. 76 -81.
2. Довідник еквівалентності лікарських засобів. <https://rx.ua/>.
3. Зупанець, І. А., Котвіцька, А. А., Черних, В. П., Головенко, М. Я., Усенко, В. О., Крячок, І. В., ... & Савич, С. А. (2017). Сучасні принципи оцінки еквівалентності лікарських засобів в Україні. Метод. рекомендації. – К. 2017. – 26 с.
4. Корост Я. В., Була Л. С., Супрунюк В. П. Особливості застосування блокаторів рецепторів ангіотензину II в лікуванні серцево-судинно патології. *Ліки України*. 2014. № 1 (177). С. 19 -23.
5. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Артеріальна гіпертензія». http://www.dec.gov.ua/mtd/_ag.html.
6. Рековець О. Л., Сіренко Ю. М., Торбас О. О., Кушнір С. М., Г. Ф. Примак Вплив блокаторів рецепторів ангіотензину II на зміни артеріального тиску при добовому моніторингу залежно від ранкового або вечірнього прийому. *Український кардіологічний журнал*. 2019. Т. 26, № 2. С. 32-47. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Ukzh_2019_26_2_6.
7. Сіренко Ю. М. Блокатори рецепторів ангіотензину II в лікуванні артеріальної гіпертензії: міфи та реальність. *Артериальная гипертензия*. 2018. № 4 (24). - <http://www.rnit-ua.com /archive/article/33325>.
8. Фармакологія лікарських засобів, що впливають на серцево-судинну систему : навч. посіб. / І. Ю. Висоцький, Н. В. Глущенко, Р. А. Храмова. – Суми : Сумський державний університет, 2016. – 158 с.
9. Фармакологія: Підручник для студентів медичних факультетів / Чекман І. С., Горчакова Н. О., Казак Л. І. та ін. / Видання 3-є – Вінниця: Нова Книга, 2016. С. 274-293.

10. Целуйко В. И., Очеретяна Н. Новый представитель группы сартанов азилсартан медоксомил [З дарб и]: равний среди равних или особенний? З доров'я України. Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія. 2014. No 4. С. 18-19.
11. Baker W. L., Coleman C. I. et al. Systematic review: comparative effectiveness of Angiotensin-converting enzyme inhibitors or Angiotensin II-Receptor Blockers for ischemic heart disease. *Ann. Intern. Med.* 2009. Vol. 151. P. 861 - 871.
12. Brenner B. M., Cooper M. E., Zeeuw de D. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. / *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345(12). P. 851 - 860.
13. Brixner D. I., Jackson K. C., Sheng X., et al. Assessment of adherence, persistence, and costs among valsartan and hydrochlorthiazide retrospective cohorts in free- and fixed-dose combinations. *Curr Med Res Opin.* 2008. № 24(9). P. 2597-2607. doi:10.1185/03007990802319364.
14. Cohn J. N., Tognoni G. Valsartan heart failure trial investigator. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345(23). P. 1667 - 1675.
15. Davis J. O., The second Volhard Lecture: the use of blocking agents to define the functions of the renin-angiotensin system . *Clin. Sc. Mol. Med. Suppl.* 1975. Vol. 2. P. 3-14.
16. Dickstein K., Kjeksus J. OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. *Lancet.* 2002. Vol. 360(9335). P. 752 - 760.
17. Dzau V. J. Antman E. M., Black H. R. et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patients outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trila evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation.* 2016. Vol. 114(25). P. 2850-2870.
18. Gavras H., Brunner H.R., Turini G.A. et al. Antihypertensive eff ect of the oral angiotensin converting-enzyme inhibitor SQ 14225 in man. *N. Engl. J. Med.* 1978. Vol. 298(18). P. 991 - 995.

19. Granger C. B., McMurray J. V. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial . *The Lancet*. 2003. Vol. 362. P. 772 - 776.

20. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. Outcome in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: The VALUE randomized trial. *Lancet*. 2004. Vol. 363(9426). P. 2022 - 2031.

21. Kunz R., Friedrich C. et al. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the Renin-Angiotensin system on Proteinuria in renal disease. *Ann. Intern. Med.* 2008. Vol. 148. P. 30 - 48.

22. Lewis E. J., Hunsicker L. G., Clarke W. R. et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345. P. 851 - 860.

23. Lindholm L. H., Ibsen H., Dahlof B. et al. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*. 2002. Vol. 359(9311). P. 1004 - 1010.

24. Matchar D. B., McCory D. C. et al Systematic review: comparative effectiveness of Angiotensin-converting enzyme inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers for treating essential hypertension. *Ann. Intern. Med.* 2008. Vol. 148. P. 16 - 29.

25. Mikami D., Kimura H., Kamiyama K., Torii K., Kasuno K., Takahashi N., et al. Telmisartan activates endogenous peroxisome proliferator-activated receptor- δ and may have anti-fibrotic effects in human mesangial cells. *Hypertens Res.* 2014. Vol. 37(5). P. 422 - 431.

26. Mochizuki S., Dahlof B., Taniguchi I. et al. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomized, openlabel, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet*. 2007. Vol. 369. P. 1431 - 1439.

27. Parving H. H., Lenhert H. et al. The effects of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with types 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345(12). P. 870 - 878.

28. Pfeffer M. A. et al. Valsartan, Captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 349. P. 1893 - 1906.

29. Pitt B., Poole-Wilson P.A., Segal R. et al. Effect of Losartan compared to Captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure; randomized trial. *Lancet.* 2000. Vol. 355(9215). P. 1582 - 1587.

30. Schrader J. et al. Morbidity and mortality after stroke, Eprosartan compared with Nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke.* 2005. Vol. 36(2). P. 1218 - 1226.

31. Schroeder K., Fahey T., Ebrahim S. Interventions for improving adherence to treatment in patients with high blood pressure in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD004804. doi: 10.1002/14651858.CD004804.

32. Sica DA. Pharmacologic Issues in treating hypertension in CKD. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2011. Vol. 18(1). P. 42 - 47.

33. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the North Scandinavian Survival Study (CONSENSUS). *N. Engl. J. Med.* 1987. Vol. 316. P. 1429 - 1435.

34. The navigator study group. effect of Valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362. P. 1477 - 1490.

35. Viberti G., Wheeldom N.M. Microalbuminuria reduction with Valsartan (MARVAL) study investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type II diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation.* 2002. Vol. 106(6). P. 672 - 678.

36. Waeber B., Burnier M., Brunner H. R. How to improve adherence with

prescribed treatment in hypertensive patients? *J Cardiovasc Pharmacol.* 2000;35. Suppl 3. P. S23- S26. doi:10.1097/00005344-200035063-00006

37. Wei J., Hollin I., Kachnowski S. A review of the use of mobile phone text messaging in clinical and healthy behavior interventions. *J Telemed Telecare.* 2011. № 17(1). P. 41-8. doi:10.1258/jtt.2010.100322.

38. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, Geneva: WHO. 2003. https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/.

39. Yusuf S., Teo K.K., Pogue J. et al. ONTARGET Investigators. Telmisartan, Ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 358(15). P. 1547 - 1559.

40. Tang T., Abbott M. J., Ahmadian M., Lopes A. B., Wang Y., Sul H. S. Desnutrin/ATGL activates PPAR δ to promote mitochondrial function for insulin secretion in islet β -cells. *Cell Metab.* 2013. Vol. 18(6). P. 883 – 895.

ДОДАТКИ

Додаток А

Класифікація лікарських засобів на основі їх еквівалентності

Код А – Оригінальний (інноваційний) лікарський засіб

А.1 Лікарський засіб, зареєстрований за повним досьє (автономним досьє)

А.2 Гібридний лікарський засіб та/або лікарський засіб, зареєстрований за повним досьє змішаного типу

А.3 Лікарський засіб з фіксованою комбінацією

Код В – Генеричний лікарський засіб

В.1 Лікарський засіб, взаємозамінність якого доведена шляхом проведення дослідження in vivo – біоеквівалентності

В.1.1 Лікарський засіб, взаємозамінність якого доведена шляхом проведення дослідження in vivo – біоеквівалентності, з оригінальним лікарським засобом

В.1.2 Лікарський засіб, взаємозамінність якого доведена шляхом проведення дослідження in vivo – біоеквівалентності, з генеричним лікарським засобом

В.2 Лікарський засіб, взаємозамінність якого доведена шляхом проведення дослідження in vitro – тест на розчинення

В.2.1 Лікарський засіб, взаємозамінність якого доведена шляхом проведення дослідження in vitro – тест на розчинення, з оригінальним лікарським засобом

В.2.2 Лікарський засіб, взаємозамінність якого доведена шляхом проведення дослідження in vitro – тест на розчинення, з генеричним лікарським засобом

В.3 Лікарський засіб, взаємозамінність якого доведена шляхом проведення порівняльних фармакодинамічних досліджень

В.3.1 Лікарський засіб, взаємозамінність якого доведена шляхом проведення порівняльних фармакодинамічних досліджень з оригінальним лікарським засобом

В.3.2 Лікарський засіб, взаємозамінність якого доведена шляхом проведення порівняльних фармакодинамічних досліджень з генеричним лікарським засобом

В.4 Лікарський засіб, взаємозамінність якого доведена шляхом проведення порівняльних клінічних досліджень

В.4.1 Лікарський засіб, взаємозамінність якого доведена шляхом проведення порівняльних клінічних досліджень з оригінальним лікарським засобом

В.4.2 Лікарський засіб, взаємозамінність якого доведена шляхом проведення порівняльних клінічних досліджень з генеричним лікарським засобом

В.5 Лікарський засіб, взаємозамінність якого не потребує доведення, доведена фармацевтична еквівалентність / альтернативність

Продовж. додатку А

В.5.1 Лікарський засіб, фармацевтична еквівалентність / альтернативність якого доведена з оригінальним лікарським засобом

В.5.2 Лікарський засіб, фармацевтична еквівалентність / альтернативність якого доведена з генеричним лікарським засобом

Код С – Лікарський засіб з добре вивченим медичним застосуванням та/або традиційний (рослинний) лікарський засіб

С.1 Лікарський засіб з добре вивченим медичним застосуванням

С.2 Лікарський (рослинний) засіб традиційного застосування

Код D – Окремі типи лікарських засобів, до яких застосовуються спеціальні вимоги при реєстрації в Україні

D.1 Біологічний лікарський засіб

D.1.1 Оригінальний (інноваційний) біологічний лікарський засіб

D.1.2 Біосиміляр (подібний біологічний лікарський засіб)

D.1.3 Імунологічний лікарський засіб

D.2 Інші типи лікарських засобів, до яких застосовуються спеціальні вимоги при реєстрації в Україні

Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичний факультет

Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

Освітньо-кваліфікаційний рівень другий (магістерський) рівень вищої освіти

Напрямок підготовки 22 Охорона здоров'я

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Освітня програма Фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ

В.о. завідувачки

кафедри клінічної

фармакології та

клінічної фармації

Тетяна САХАРОВА

«02» вересня 2022 року

**ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ**

Анастасії ІСЛИМ

1. Тема кваліфікаційної роботи «Фармацевтична опіка пацієнтів, які застосовують блокатори рецепторів ангіотензину II»
керівник кваліфікаційної роботи Ольга ТАРАСЕНКО, к.мед.н., доцент
затверджений наказом НФаУ від «01» листопада 2022 року № 238.
2. Строк подання здобувачем вищої освіти випускної кваліфікаційної роботи: грудень 2022 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: антигіпертензивні препарати; блокатори рецепторів ангіотензину II; безпека терапії; фармацевтична опіка.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): визначити структуру препаратів БРА, що відпускаються в аптеці; провести аналіз генеричних лікарських засобів групи БРА на предмет доказу взаємозамінності до оригінальних препаратів; розробити перелік питань для проведення анкетування відвідувачів аптеки з метою виявлення прихильності до лікування БРА; за допомогою анкетування відвідувачів аптеки виявити рівень прихильності до лікування БРА та можливі причини низької комплайєнтності; розробити рекомендації з раціонального застосування препаратів даної групи для лікарів та провізорів, а для відвідувачів – рекомендації з раціонального застосування препаратів даної групи.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): 9 рисунків, 9 таблиць.

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРИЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		Завдання видав	Завдання прийняв
Розділ 1	Ольга ТАРАСЕНКО, доцент закладу вищої освіти кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації НФаУ	02.09.2022 р.	02.09.2022 р.
Розділ 2	Ольга ТАРАСЕНКО, доцент закладу вищої освіти кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації НФаУ	02.09.2022 р.	02.09.2022 р.
Розділ 3	Ольга ТАРАСЕНКО, доцент закладу вищої освіти кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації НФаУ	02.09.2022 р.	02.09.2022 р.
Розділ 4	Ольга ТАРАСЕНКО, доцент закладу вищої освіти кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації НФаУ	02.09.2022 р.	02.09.2022 р.

7. Дата видачі завдання: «02» вересня 2022 року.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Провести огляд літератури за темою роботи	Вересень 2022 р.	виконано
2	Провести аналіз генеричних лікарських засобів групи БРА на предмет доказу взаємозамінності до оригінальних препаратів, анкетування відвідувачів аптеки виявити рівень прихильності до лікування БРА та можливі причини низької комплайєнтності	Вересень-листопад 2022 р.	виконано
4	Розробка рекомендацій з раціонального застосування препаратів даної групи для лікарів та провізорів, а для відвідувачів – рекомендації з раціонального застосування препаратів даної групи	Листопад 2022 р.	виконано
5	Остаточне оформлення роботи та подання її до захисту	Грудень 2022 р.	виконано

Здобувачка вищої освіти

Анастасія ІСЛІМ

Керівник кваліфікаційної роботи

Ольга ТАРАСЕНКО

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 238
по Національному фармацевтичному університету
від 01 листопада 2022 року

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

№ з/п	Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
1.	Іслім Анастасія Ігорівна	Фармацевтична опіка пацієнтів, які застосовують блокатори рецепторів ангіотензину II	Pharmaceutical care of patients, who use angiotensin II receptor blockers	доц. Тарасенко О. О.	проф. Деримедвідь Л. В.

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

Вірно: пров. фахівець деканату

Н. В. Фоменко

ВИСНОВОК

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

№ 111117 від «10» січня 2023 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Іслім Анастасії Ігорівни, _____ курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Фармацевтична опіка пацієнтів, які застосовують блокатори рецепторів ангіотензину II / Pharmaceutical care of patients, who use angiotensin II receptor blockers», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіїляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

4%

21%

ВІДГУК

наукового керівника на кваліфікаційну роботу другого (магістерського) рівня вищої освіти спеціальності 226 Фармація, промислова фармація Анастасії ІСЛІМ

на тему: «Фармацевтична опіка пацієнтів, які застосовують блокатори рецепторів ангіотензину II»

Актуальність теми. Серцево-судинні захворювання є основною причиною смерті в усьому світі, в тому числі і в Україні, де вони становлять 61,6% в структурі загальної летальності населення. Даний факт ставить проблему лікування цих захворювань на чільне місце в медицині та фармації.

В умовах сьогодення найважливішою роллю провізора, що працює в аптечному закладі, є надання фармацевтичної опіки пацієнтів. При цьому провізор надає консультативну допомогу з питань раціонального прийому лікарських засобів. Це особливо важливо в нашу епоху самолікування, яке, зі зрозумілих причин, поки не має тенденції до обмеження. У зв'язку з цим роль провізора при відпуску препаратів безрецептурної групи переоцінити неможливо. Участь провізора при відпуску препаратів рецептурної групи повинна включати консультації з питань раціонального використання призначених лікарем препаратів і акцентування уваги пацієнтів на симптомах побічної дії лікарських засобів, що вимагають невідкладної консультації лікаря.

Враховуючи вищезазначене робота була присвячена проблемам фармацевтичної опіки хворих на артеріальну гіпертензію при використанні блокаторів рецепторів ангіотензину II.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Висновки та рекомендації, що сформульовані у кваліфікаційній роботі, відповідають поставленим задачам дослідження. Отримані висновки мають практичну цінність для провізорів для здійснення фармацевтичної опіки пацієнтів, які застосовують лікарські препарати з групи блокаторів рецепторів ангіотензину II.

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

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

Науковий керівник

_____ Ольга ТАРАСЕНКО

«09» грудня 2022 р.

РЕЦЕНЗІЯ

на кваліфікаційну роботу другого (магістерського) рівня вищої освіти спеціальності 226 Фармація, промислова фармація

Анастасії ІСЛІМ

на тему: «Фармацевтична опіка пацієнтів, які застосовують блокатори рецепторів ангіотензину II»

Актуальність теми. Захворювання серцево-судинної системи в усьому світі займають одне із провідних місць у структурі захворюваності та смертності населення. Сучасна стратегія лікування кардіоваскулярних хвороб передбачає використання лікарських засобів, які спроможні впливати на значну кількість патологічних чинників і дозволяють значно покращити прогноз захворювань. Одним із класів лікарських засобів, що відповідають цій меті є препарати, що впливають на ренін-ангіотензинову систему.

Впливаючи на різні ланки патогенезу серцево-судинних захворювань, спричинених активацією РААС, вони чинять полімодальну дію і є препаратами першого ряду в лікуванні артеріальної гіпертензії (АГ), ішемічної хвороби серця (ІХС), хронічної серцевої недостатності (СН), діабетичної нефропатії тощо. Проте цей механізм дії препаратів досить часто спричиняє і розвиток типових побічних реакцій. Описано відмінності дії цих засобів в залежності від расових, гендерних та вікових чинників. Водночас відомостей щодо фармацевтичної опіки при застосуванні цих препаратів при відпуску в майже не описано. Вищезазначені питання опрацьовані магістрантом кафедри Анастасією ІСЛІМ у кваліфікаційній роботі

Теоретичний рівень роботи. В представлений на рецензію роботі автором опрацьовано великий обсяг наукових джерел з відповідної тематики. Вперше проведено анкетне опитування відвідувачів аптеки з приводу безпеки та ефективності застосування блокаторів рецепторів ангіотензину II. На підставі результатів анкетування автором запропоновані заходи зі здійснення фармацевтичної опіки пацієнтів, які застосовують блокаторів рецепторів ангіотензину II. Висновки, зроблені автором, та положення кваліфікаційної роботи ґрунтуються на достатній кількості спостережень.

Пропозиції автора по темі дослідження. Автором на основі отриманих результатів рекомендації з фармацевтичної опіки, які сприятимуть підвищенню безпеки лікування та комплайенсу пацієнтів.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість.

За результатами проведеного дослідження магістрантом були розроблені рекомендації з раціонального застосування препаратів даної групи для лікарів

та провізорів, а для відвідувачів – рекомендації з раціонального застосування препаратів даної групи. Використання цих рекомендацій лікарями та провізорами допоможе підвищити ефективність лікування артеріальної гіпертензії. А надання хворому рекомендації з фармацевтичної опіки підвищить безпеку застосування даної групи лікарських засобів у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями.

Недоліки роботи. В роботі присутні стилістичні та орфографічні помилки, є зауваження до оформлення окремих літературних посилань, що не впливає на значущість і загальний позитивний відгук.

Загальний висновок і оцінка роботи. Представлена робота Анастасії ІСЛІМ за актуальністю, глибиною та об'ємом проведених досліджень повністю відповідає вимогам, що пред'являються до кваліфікаційних робіт, заслуговує позитивної оцінки та може бути представлена до захисту в Екзаменаційну комісію Національного фармацевтичного університету, а автор заслуговує на присвоєння другого (магістерського) рівня вищої освіти.

Рецензент _____

проф. Людмила ДЕРИМЕДВІДЬ

«15» грудня 2022 р.

МОЗ України
Національний фармацевтичний університет

ВИТЯГ З ПРОТОКОЛУ №6

Засідання кафедри _____ клінічної фармакології та клінічної фармації

Національний фармацевтичний університет

м. Харків

«20» грудня 2022 р.

СЛУХАЛИ: Про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії
випускної кваліфікаційної роботи на тему: **«Фармацевтична опіка пацієнтів, які застосовують блокатори рецепторів ангіотензину II» / «Pharmaceutical care of patients, who use angiotensin II receptor blockers»**

здобувача вищої освіти 5 курсу, спеціальності – 226 Фармація, промислова фармація, освітньої програми – Фармація, для осіб, що мають ОКР «спеціаліст», заочної форми навчання, НФаУ 2023 року випуску

Іслім Анастасія Ігорівна

прізвище, ім'я та по батькові

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

Рецензент: професор закладу вищої освіти кафедри фармакології та фармакотерапії, д.мед.н., професор Деримедвідь Л.В.

В обговоренні кваліфікаційної роботи брали участь:

В.о. зав. кафедри, професор Т.С. Сахарова; професор В.А. Мороз;
доцент С.К. Шебеко; доцент О.О. Андрєєва; доцент Н.П. Безугла;
доцент В.В. Пропіснова; доцент С.В. Місюрьова; доцент І.А. Отрішко;
доцент О.О. Тарасенко; асистент К.М. Ткаченко; асистент С.М. Зімін;
асистент Т.С. Жулай; асистент Н.В. Давішня; асистент Т.Ю. Колодєзна;
асистент К.В. Вєтрова; асистент Ю.В. Тимченко

ПОСТАНОВИЛИ: Рекомендувати до захисту в ЕК кваліфікаційну роботу здобувача вищої освіти

Іслім Анастасія Ігорівна

прізвище, ім'я та по батькові

На тему: **«Фармацевтична опіка пацієнтів, які застосовують блокатори рецепторів ангіотензину II» / «Pharmaceutical care of patients, who use angiotensin II receptor blockers»**

В.о. завідувача кафедри _____
(підпис)

Тетяна САХАРОВА

Секретар _____
(підпис)

Катерина ТКАЧЕНКО

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

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

Направляється здобувачка вищої освіти Анастасія ІСЛІМ до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Фармацевтична опіка пацієнтів, які застосовують блокатори рецепторів ангіотензину II»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Микола ГОЛІК /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувачка вищої освіти Анастасія ІСЛІМ виконав весь обсяг робіт у повному обсязі. Робота може бути рекомендована до подачі в ЕК НФаУ для подальшого захисту кваліфікаційної роботи.

Керівник кваліфікаційної роботи

Ольга ТАРАСЕНКО

«09» грудня 2022 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувачка вищої освіти Анастасія ІСЛІМ допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

В. о. завідувачки кафедри
клінічної фармакології та клінічної фармації

Тетяна САХАРОВА

«20» грудня 2022 року

Кваліфікаційну роботу захищено
у Екзаменаційній комісії

« ____ » _____ 2023 р.

з оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,
доктор фармацевтичних наук, професор

_____ / Лена ДАВТЯН /