

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Факультет медико-фармацевтичних технологій
Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: «ДОСЛІДЖЕННЯ РАЦІОНАЛЬНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ
ІНГІБІТОРІВ АПФ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК
ЯКІ ПЕРЕБУВАЮТЬ НА ТРИВАЮЧІЙ ЗАМІСНІЙ
НИРКОВІЙ ТЕРАПІЇ»

Виконав: здобувач вищої освіти групи КФс18(4,5з)мед-01а
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Клінічна фармація
Оксана ЧЕРТКОВА

Керівник: асистент кафедри клінічної фармакології
та клінічної фармації, к.мед.н.
Тетяна ЖУЛАЙ

Рецензент: професор закладу вищої освіти
кафедри хірургічних хвороб Харківського національного
університету імені В. Н. Каразіна, д.мед.н., доцент
Денис ОКЛЕЙ

АНОТАЦІЯ

У кваліфікаційній роботі розглянуто питання клініко-фармацевтичного аналізу інгібіторів АПФ у хворих на хронічну хворобу нирок з артеріальною гіпертензією, які перебувають на тривалій замісній нирковій терапії – хронічний гемодіаліз; наведено клініко-фармакологічну характеристику інгібіторів АПФ, а також надані результати анкетування фармацевтів та відвідувачів аптек щодо їх інформованості з аспектами безпеки довготривалого застосування інгібіторів АПФ; розроблені рекомендації для фармацевтів та пацієнтів з хронічною хворобою нирок, які мають артеріальну гіпертензію та перебувають на тривалій замісній нирковій терапії (хронічний гемодіаліз) з акцентом на критерії ефективності та безпеки довготривалого застосування інгібіторів АПФ.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, хронічна хвороба нирок, тривалюча замісна ниркова терапія, гемодіаліз, раціональне застосування, інгібітори АПФ, ефективність та безпека терапії, якість життя

ANNOTATION

In the qualification work, the issues of clinical and pharmaceutical analysis of ACE inhibitors in chronic kidney disease patients with hypertension who are on continuous renal replacement therapy (chronic hemodialysis) have been considered; the clinical and pharmacological characteristics of ACE inhibitors have been given, as well as the results of pharmacists and pharmacy visitors surveys regarding their informativeness about aspects of long-term safe ACE inhibitors use have been provided; and recommendations for pharmacists and chronic kidney disease patients with hypertension who are treated continuous renal replacement therapy (chronic hemodialysis) have been developed accented on the efficiency and safety criteria of ACE inhibitors use.

Key words: arterial hypertension, chronic kidney disease, continuous renal replacement therapy, hemodialysis, rational ACE inhibitors use, effectiveness and safety of therapy, and quality of life

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК ІЗ РЕНОПАРЕНХІМАТОЗНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ (огляд літератури)	14
1.1 Хронічна хвороба нирок (ХХН) із ренопаренхіматозною артеральною гіпертензією (АГ): зв'язок патогенезу та клінічних проявів.....	14
1.2 Клініко-фармакологічний аналіз стандартів лікування АГ.....	21
1.3 Місце інгібіторів АПФ (іАПФ) у лікуванні ХХН із ренопаренхіматозною АГ – ефективність та безпека згідно принципів доказової медицини.....	33
Висновки до розділу 1	37
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.....	39
Висновки до розділу 2.....	42
РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	43
3.1 Результати анкетування фармацевтів щодо їх інформованості про раціональне застосування іАПФ у хворих на ХХН з АГ, які перебувають на тривалій замісній нирковій терапії (ТЗНТ) (хронічний гемодіаліз)	43
3.2 Результати анкетування відвідувачів аптек (хронічні гемодіалізни пацієнти – ХГП) із ХХН щодо їх обізнаності про раціональне застосування іАПФ.....	45
Висновки до розділу 3	48
РОЗДІЛ 4 ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ТА ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	49
4.1 Обговорення отриманих результатів.....	49
4.2. Практичні рекомендації для фармацевтів щодо ефективності та безпеки застосування іАПФ у хворих на ХХН з АГ, які перебувають на ТЗНТ (хронічний гемодіаліз)	50
4.3 Практичні рекомендацій для ХГП щодо ефективності та безпеки застосування іАПФ при лікуванні ХХН з АГ.....	53
Висновки до розділу 4	54
ВИСНОВКИ.....	55
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	57

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

AGTR1	–	рецептор ангіотензину 1 типу
AGTR2	–	рецептор ангіотензину 2 типу
APA	–	амінопептидаза А
cGMP	–	циклічний гуанозин 3,5-монофосфат
DOCA	–	дезоксикортикостерону ацетат
ESKD	–	термінальна стадія хронічного захворювання нирок
KDIGO	–	Захворювання нирок: покращення глобальних результатів; Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KDOQI	–	Ініціатива щодо якості результатів лікування захворювань нирок; Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
LMICs	–	країни з низьким і середнім рівнем доходу; low-and middle- income countries
MR	–	мінералокортикоїдний рецептор
MRAs	–	антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів
НКА	–	Na ⁺ /K ⁺ АТФаза
NO	–	оксид азота
SHRs	–	щури зі спонтанною гіпертензією
UACR	–	співвідношення альбуміну та креатиніну в сечі
АГ	–	артеральна гіпертензія
АОАТ	–	автоматизований офісний артеріальний тиск
АПФ	–	ангіотензинперетворюючий фермент
АТ	–	артеріальний тиск
ВАП	–	вазоактивний інтестинальний пептид
ГД	–	гемодіаліз
ГІН	–	гострий інтерстиціальний нефрит
ГНН	–	гостра ниркова недостатність
ГТН	–	гострий тубулярний некроз
ГУН	–	гостре ураження нирок

ДАТ	–	діастолічний артеріальний тиск
ДІ	–	довірчий інтервал
ЕН1	–	ендотелін 1
іАПФ	–	інгібітори АПФ
МПД	–	максимальна переносима доза
НПК	–	нирковий проксимальний каналець
РААС	–	ренін-ангіотензин-альдостеронова система
САТ	–	сistolічний артеріальний тиск
СКН	–	серповидноклітинна нефропатія
СН	–	серцева недостатність
ССЗ	–	серцево-судинні захворювання
ТЗНТ	–	триваюча замісна ниркова терапія
ФОФК	–	фізіологічно обґрунтована фармакокінетика
ХГП	–	хронічні гемодіалізні пацієнти
ХСН	–	хронічна серцева недостатність
ХХН	–	хронічна хвороба нирок
ШКФ	–	швидкість клубочкової фільтрації

ВСТУП

Актуальність теми. Зв'язок між артеріальною гіпертензією (АГ) та хронічною хворобою нирок (ХХН) добре відомий, і ХХН є, безумовно, найпоширенішою причиною вторинної гіпертензії. Патогенез АГ у пацієнтів з ХНН є складним і багатофакторним, що може пояснити, чому вона резистентна до лікування. Традиційна парадигма полягає в тому, що АГ при ХХН зумовлена або надлишком внутрішньосудинного об'єму, або надмірною активацією ренін-ангіотенз-альдостеронової системи (РААС) по відношенню до стану балансу натрію/об'єму (ренінзалежна гіпертензія).

Хронічна хвороба нирок є вторинним клінічним синдромом по відношенню до остаточної зміни функції та/або структури нирки та характеризується її незворотністю та повільним і прогресуючим розвитком. Іншим важливим аспектом є те, що патологія представляє вищий ризик ускладнень і смертності, особливо пов'язаних із серцево-судинною системою [1].

У дорослого пацієнта діагностують ХХН, якщо протягом періоду, що дорівнює або перевищує три місяці, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) нижче $60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ або ШКФ перевищує $60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$, або з ознаками пошкодження ниркової структури. Деякими показниками ураження нирок є альбумінурія, зміни у зображенні нирок, гематурія/лейкоцитурія, стійкі гідроелектролітичні розлади, гістологічні зміни в біопсії нирки та попередня трансплантація нирки. Альбумінурія визначається наявністю більше 30 мг альбуміну в 24-годинній сечі або більше 30 мг/г альбуміну в ізольованому зразку сечі, скоригованому за креатиніном сечі [1].

Основними причинами ХХН є цукровий діабет, АГ, хронічний гломерулонефрит, хронічний пієлонефрит, довготривале застосування протизапальних препаратів, аутоімунні захворювання, полікістоз нирок, хвороба Альпорта, вроджені вади розвитку та тривала гостра ниркова недостатність [1].

ХХН поділяється на п'ять стадій відповідно до ШКФ, як показано в таблиці 1 [2].

Таблиця 1

Характеристика стадій хронічної хвороби нирок та хронічної ниркової недостатності

Стадія ХХН	Стадія ХНН	Опис стадії	ШКФ (мл/хв.)	Рекомендації
I	—	Пошкодження нирок з нормальною або підвищеною ШКФ	≥ 90	Діагностика основного захворювання
II	I (тубулярна)	Пошкодження нирок з нормальним або помірним зниженням ШКФ	≥ 90	Оцінка швидкості прогресування основного захворювання і використання лікарських засобів для її зменшення
	I (компенсована)		60–89	
III	II (субкомпенсована)	Середній ступінь зниження ШКФ, початкова ниркова недостатність	30–59	Діагностика та лікування ускладнень
IV	III (декомпенсована)	Значне зниження ШКФ, виражена ниркова недостатність	15–29	Діагностика та лікування ускладнень, підготовка до замісної ниркової терапії
V	IV (термінальна, чи діалізна)	Термінальна ниркова недостатність	< 15	Замісна ниркова терапія

Примітки:

- 1) ХХН – хронічної хвороби нирок;
- 2) ХНН – хронічної ниркової недостатності;
- 3) ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.

Термінальна стадія ХХН, яка також називається термінальною стадією ниркової недостатності, виникає, коли хронічна ниркова хвороба, тобто поступова втрата функції нирок, досягає важкого стану. У термінальній стадії ниркової недостатності нирки більше не працюють настільки, наскільки вони повинні задовольняти потреби організму.

Нирки фільтрують продукти метаболізму та надлишки рідини з крові, які потім виводяться з сечею. Коли нирки втрачають здатність фільтрувати, в

організмі може накопичуватися небезпечний рівень рідини, електролітів і продуктів метаболізму з розвитком їх токсичної дії.

Пацієнти з термінальною стадією ниркової недостатності потребують діалізу або трансплантації нирки, щоб залишитися в живих.

Діаліз є формою замісної ниркової терапії. Роль нирок у фільтрації крові доповнюється штучним обладнанням для видалення надлишку води, розчинених речовин і токсинів. Діаліз забезпечує підтримку гомеостазу (стабільне внутрішнє середовище) у людей із швидкою втратою функції нирок.

Частота застосування триваючої замісної ниркової терапії (ТЗНТ) залежить від частоти та поширеності станів, що викликають ХХН, ранньої діагностики ХХН та заходів щодо уповільнення прогресування ХХН до термінальної стадії. Системне виявлення пацієнтів із зниженням ШКФ, значною протеїнурією та епізодами гострого ураження нирок в анамнезі сприяє зростанню частоти невідкладної замісної ниркової терапії. Тягар ХХН пов'язаний із цукровим діабетом (45 %) та АГ (30 %), а також більш рідкісними причинами, такими як полікістоз нирок, обструктивна уропатія та гломерулонефрит. Расові відмінності можуть обмежити доступ до медичної допомоги через їхній вплив на дохід або наявність медичного страхування. Існує три типи діалізу [70]:

- Гемодіаліз;
- Перітоніальний діаліз;
- Триваюча замісна ниркова терапія (ТЗНТ).

Гемодіаліз – це процес очищення крові людини, у якої нирки не працюють нормально. Цей тип діалізу забезпечує екстракорпоральне видалення продуктів метаболізму, таких як креатинін і сечовина, а також вільної води з крові, коли нирки перебувають у стані ниркової недостатності (рис. 1). Гемодіаліз є одним із трьох методів замісної ниркової терапії (інші два — трансплантація нирки та перитонеальний діаліз) [3].

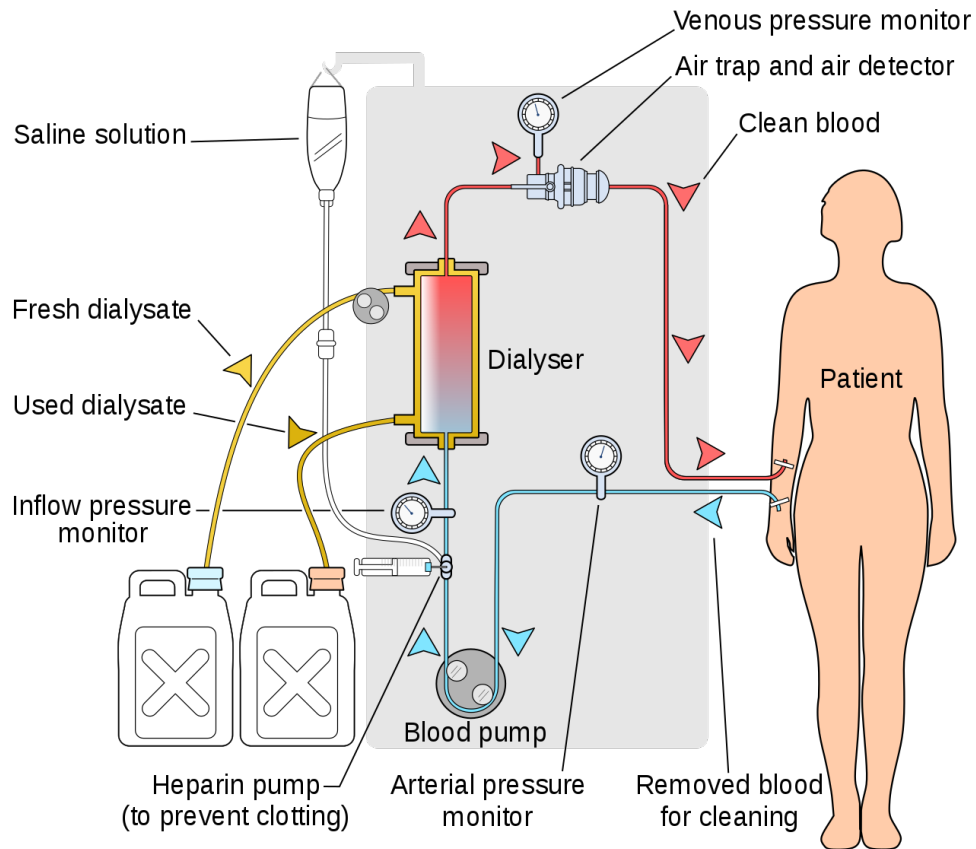


Рис. 1. Схема гемодіалізного контура

Перитонеальний діаліз – це замісна ниркова терапія, яка базується на введенні стерильного розчину у черевну порожнину через катетер і передбачає видалення розчинених речовин і води за допомогою перитонеальної мембрани як обмінної поверхні. Цей розчин, який знаходиться в тісному контакті з капілярами в очеревині, забезпечує дифузійний транспорт розчинених речовин і осмотичну ультрафільтраційну втрату води, оскільки він гіперосмолярний до плазми через додавання осмотичних агентів (найчастіше глюкози) (рис. 2). Інфузію та дренаж розчину у черевну порожнину можна проводити двома способами: вручну (безперервний амбулаторний перитоніальний діаліз), коли пацієнт зазвичай проходить чотири зміни розчину протягом дня, або за допомогою машини (автоматизована ПД), коли діаліз проводиться за допомогою велосипедної машини, яка дозволяє вносити зміни протягом ночі, поки пацієнт спить [71].

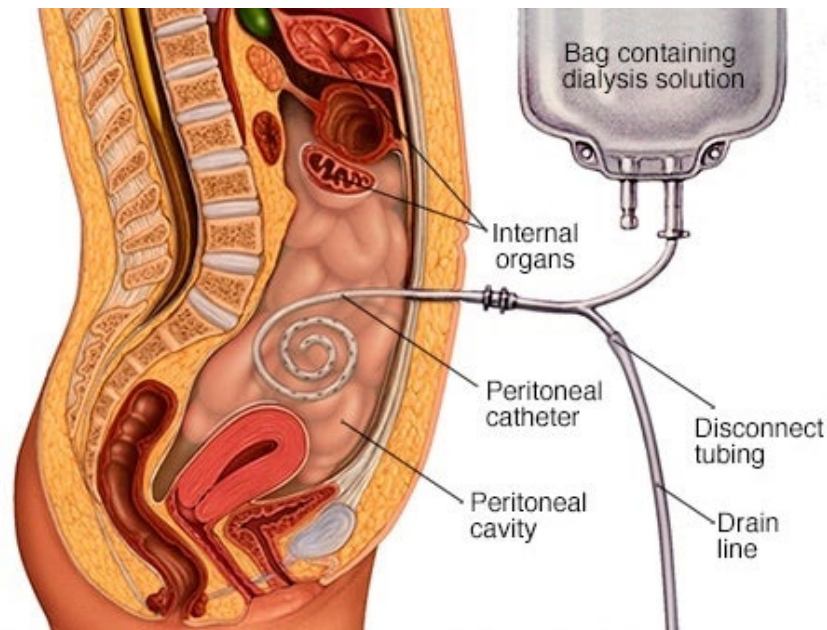


Рис. 2. Перитонеальний діаліз

ТЗНТ є одним із методів замісної ниркової терапії, яка включає періодичний гемодіаліз та перитонеальний діаліз. ТЗНТ призначається для застосування протягом 24 годин або довше шляхом безперервного повільного діалізу. ТЗНТ діє як підтримка нирок через очищення крові, щоб забезпечити гомеостаз розчинених речовин і рідини. Для цього потрібен відповідний доступ до судин, насоси для забезпечення циркуляції крові, проникна мембрана та різноманітні розчини для забезпечення балансу рідини. Існують різні методи ТЗНТ, які відрізняються методом видалення розчинених речовин: безперервна венозна гемофільтрація, безперервний венозний гемодіаліз і безперервна венозна гемодіалізація.

Як ми вже згадували раніше, ХХН є прямою причиною АГ. Поширеність, лікування та контроль АГ серед людей, які перебувають на гемодіалізі, використовують різні визначення для діагностики АГ. Після постановки точного діагнозу терапія АГ у пацієнтів з ХХН базується на нефармакологічному та фармакологічному лікуванні.

Нефармакологічне лікування АГ базується на чотирьох принципах: обмеження натрію в їжі, індивідуалізація натрію в діалізаті, контроль сухої ваги та забезпечення адекватної тривалості діалізу.

Обмеження натрію в їжі.

Останні рекомендації свідчать про те, що люди похилого віку та люди з ХХН, швидше за все, отримають найбільшу користь від обмеження натрію в їжі. Ці вказівки є ще суворішими щодо споживання натрію, ніж ті, що пропанувалися раніше (2 г/день). Тепер рекомендовано обмеження натрію в їжі не більше 1,5 г натрію (або приблизно 65 ммоль) на день [4].

Індивідуальний діалізат натрію.

Хронічне перевантаження натрієм і об'ємом крові, що призводить до гіпертензії та гіпертрофії лівого шлуночка, є основними факторами, що сприяють серцево-судинній смертності у пацієнтів із термінальною стадією ХХН [5, 6]. Призначення діалізату з високим вмістом натрію дозволяє збільшити видалення об'єму рідини та покращити гемодинаміку.

Управління сухою вагою.

Найнижча переносима вага після діалізу досягається шляхом поступової зміни ваги після діалізу, при якій є мінімальні ознаки або симптоми гіповолемії або гіперволемії (рис. 3) [7].

Забезпечення адекватної тривалості діалізу.

Рекомендації щодо найкращої європейської практики – проводити діаліз принаймні три рази на тиждень, а загальна тривалість має становити не менше 12 годин на тиждень, якщо немає значної залишкової функції нирок. Слід розглянути можливість збільшення тривалості та/або частоти лікування у пацієнтів, у яких спостерігається гемодинамічна нестабільність або зберігається АГ, незважаючи на максимально можливе видалення рідини [9].

Для лікування АГ у хронічних гемодіалітичних пацієнтів є раціональним призначення всіх класів антигіпертензивних препаратів, але з деякими застереженнями [9].

Мета дослідження. Тому метою дослідження є проведення клінічного та фармацевтичного аналізу інгібіторів АПФ у лікуванні артеріальної гіпертензії у хворих на хронічний гемодіаліз.

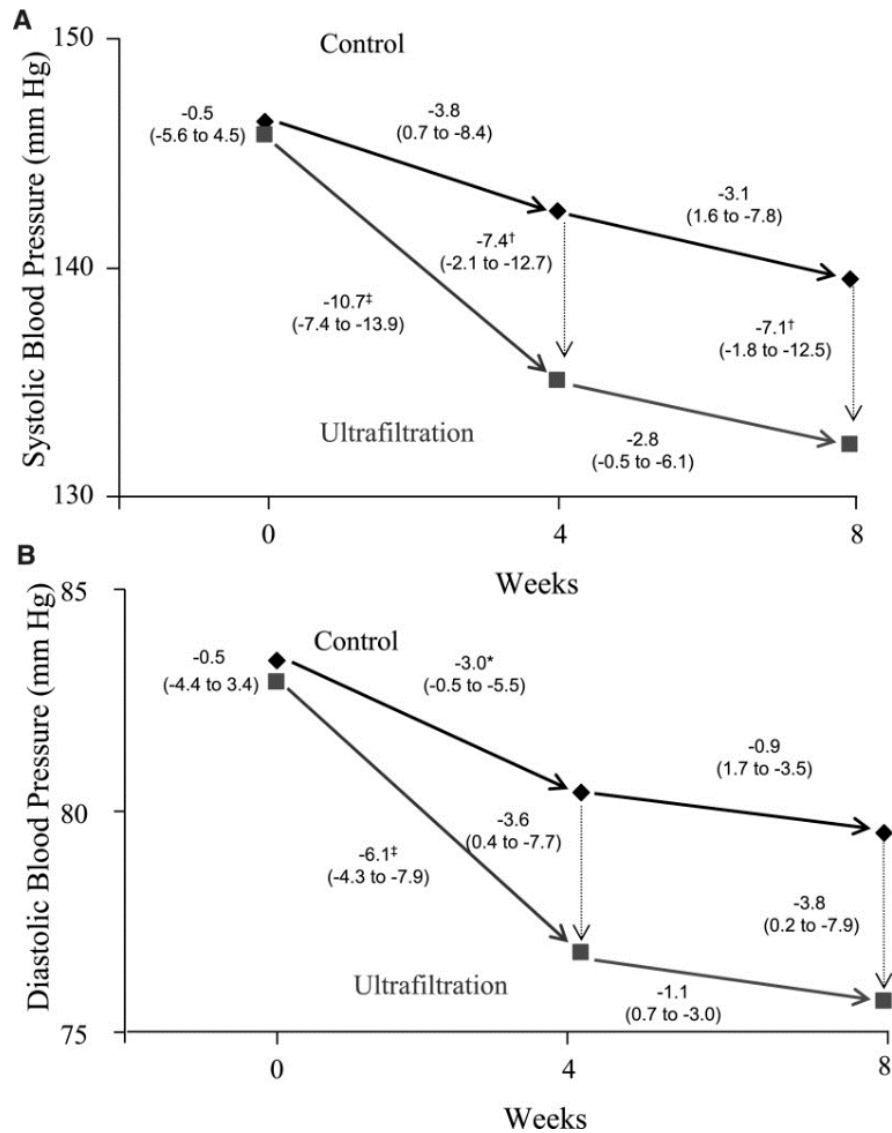


Рис. 3. Вплив зниження маси тіла на інтердіалісні амбулаторні показники систолічного та діастолічного артеріального тиску у хворих на хронічну хворобу нирок з артеріальною гіпертензією, які перебувають на тривалій замісній нирковій терапії (хронічний гемодіаліз) [8]

Згідно до мети перед нами були поставлені наступні **завдання дослідження**:

1) розглянути епідеміологічне, медичне та соціальне значення артеріальної гіпертензії на фоні хронічної хвороби нирок;

2) проаналізувати міжнародні та вітчизняні рекомендації щодо сучасних підходів до лікування артеріальної гіпертензії у хворих які перебувають на тривалій замісній нирковій терапії та провести клініко-фармакологічну

характеристику інгібіторів АПФ;

3) створити анкету для проведення анкетування фармацевтів щодо їх інформованості про раціональне застосування іАПФ у хворих на хронічну хворобу нирок з артеріальною гіпертензією, які перебувають на тривалій замісній нирковій терапії (хронічний гемодіаліз);

4) створити анкету для проведення опитування відвідувачів аптек (хронічні гемодіалізовані пацієнти) із хронічною хворобою нирок щодо їх обізнаності про раціональне застосування іАПФ;

5) розробити практичні рекомендації для фармацевтів і хронічних гемодіалізованих пацієнтів щодо ефективності та безпеки застосування іАПФ у хворих на хронічну хворобу нирок з артеріальною гіпертензією, які перебувають на тривалій замісній нирковій терапії (хронічний гемодіаліз).

Об'єкт дослідження: роль і місце інгібіторів АПФ у лікуванні артеріальної гіпертензії у хворих на хронічну хворобу нирок, які перебувають на тривалій замісній нирковій терапії (хронічний гемодіаліз).

Предмет дослідження: клінічний і фармацевтичний аналіз інгібіторів АПФ для лікування артеріальної гіпертензії на фоні хронічної хвороби нирок у хронічних гемодіалізованих пацієнтів.

Методи дослідження. Для досягнення поставленої мети були використані такі методи дослідження:

- соціологічні методи опитування та анкетування;
- методи теоретичного дослідження;
- математико-статистичні методи дослідження.

Структура та обсяг. Кваліфікаційна робота містить анотацію українською та англійською мовами, вступ, 4 розділи (огляд літератури, матеріали та методи, 1 розділ власних досліджень, обговорення результатів та практичні рекомендації), висновки та список використаних джерел (69 посилань). Обсяг основного тексту роботи – 56 сторінок. Кваліфікаційна робота ілюстрована 4 таблицями та 14 рисунками.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ
ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК
ІЗ РЕНОПАРЕНХІМАТОЗНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ
(огляд літератури)

1.1. Хронічна хвороба нирок із ренопаренхіматозною артеральною гіпертензією: зв'язок патогенезу та клінічних проявів

Хронічна хвороба нирок (ХХН) визначається як наявність пошкодження нирок або розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) менше 60 мл/хв, що зберігається протягом 3 місяців або більше, незалежно від причини [10]. Це стан прогресуючої втрати функції нирок, що зрештою призводить до необхідності замісної ниркової терапії (діаліз або трансплантація). Пошкодження нирок стосується патологічних відхилень, які можна визначити за допомогою візуалізаційних досліджень або біопсії нирок, аномалій сечового осаду або збільшення рівня екскреції альбуміну.

Класифікація ХХН KDIGO 2012 рекомендує детальну інформацію про причину ХХН і класифікує її на 6 категорій на основі швидкості клубочкової фільтрації (рис. 1). Він також включає визначення стадії на основі трьох рівнів альбумінурії (А 1, А 2 і А 3), причому кожна стадія ХХН класифікується відповідно до співвідношення альбумін-креатинін у сечі в (мг/г) або (мг/ммоль) у ранковому «точковому» зразку сечі (табл. 1.1) [11].

Справжню захворюваність і поширеність ХХН важко визначити через безсимптомний характер ХХН від раннього до середнього ступеня тяжкості. Поширеність ХХН становить приблизно 10-14 % серед загальної кількості. Аналогічно, альбумінурія (мікроальбумінурія або А2) і ШКФ менше 60 мл/хв мають поширеність 7 % і 3-5 % відповідно. У всьому світі на ХХН припадає 1 % років життя з поправкою на інвалідність і 1 %-3 % років життя, втрачених у 2012 році.

Таблиця 1.1

Прогноз розвитку ХХН¹ за рівнем ШКФ² і категорії альбумінурії

Зеленим кольором позначено групу пацієнтів із низьким ризиком розвитку ниркової патології, оскільки за відсутності ознак пошкодження нирок категорії ШКФ С1 або С2 не відповідають критеріям ХХН Жовтим виділені особи з помірним ризиком розвитку ХХН. У цьому разі на результат можна вплинути шляхом застосування методів ренопротекції Помаранчевим позначено хворих із високим, червоним – дуже високим ризиком ХХН: лікування симптоматичне				Рівні персистуючої альбумінурії: опис і значення		
				А 1	А 2	А 3
				Нормальний чи незначно підвищений рівень	Помірне підвищення	Виразне підвищення
	<30 мг/г	30-300 мг/г	>30 мг/г			
	<3 мг/ммоль	3-30 мг/ммоль	>3 мг/ммоль			
Рівні ШКФ (мл/хв/1,73 м ²): опис і значення	1 ст.	Нормальна чи висока	≥90			
	2 ст.	Незначно знижена	60-89			
	3а ст.	Незначне чи помірне зниження	45-59			
	3б ст.	Зниження від помірного до значного	30-44			
	4 ст.	Значне зниження	15-29			
	5 ст.	Ниркова недостатність	<15			

Примітки:

- 1) ХХН - хронічній хворобі нирок;
- 2) ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.

Ініціативна група щодо якості результатів діагностики та лікування хронічних захворювань нирок (KDOQI) передбачає, що для позначення ХХН пацієнти повинні проходити тестування три рази протягом 3-місячного періоду, причому 2 з 3 результатів будуть постійно позитивними [12].

Хронічна хвороба нирок спричиняє значну глобальну захворюваність і підвищує смертність від серцево-судинних захворювань і всіх причин. На відміну від інших хронічних захворювань із стабільними результатами скринінгу, немає консенсусу щодо того, чи повинні системи охорони здоров'я та уряди надавати пріоритет ранньому виявленню та втручанню ХХН. Рекомендації щодо оцінки та лікування ХХН на ранніх стадіях доступні, але вони не були загальноприйнятими через відсутність стимулів або якісних заходів для визначення пріоритетності лікування ХХН. Тягар ХХН непропорційно лягає на осіб із нижчим соціально-економічним статусом, які

мають більшу поширеність ХХН, обмежений доступ до лікування та гірші результати. Тому виявлення та лікування ХХН на ранніх стадіях є імперативом справедливості.

Майже 700 мільйонів людей у всьому світі мають ХХН, і цей тягар непропорційно лягає на соціально незахищені та інші вразливі групи [13]. У багатьох регіонах люди з нижчим соціально-економічним статусом мають вищу поширеність ХХН, обмежений доступ до лікування та гірші результати [14,15,16]. Раннє виявлення ХХН за допомогою скринінгу на захворювання нирок з наступною стратифікацією ризику та лікуванням дає потенціал для значного зниження захворюваності та смертності від ХХН та пов'язаних з нею ускладнень, таких як серцево-судинні захворювання [17,18]. Проте наразі не існує прийнятої системної стратегії скринінгу та лікування ХХН. Розробка програми скринінгу ХХН вважалася обов'язковою умовою справедливості, особливо тому, що соціально незахищені та інші вразливі верстви населення відчують непропорційний тягар ХХН і мають найменшу ймовірність отримати ефективне лікування для зменшення ризику ускладнень та покращення результатів (табл. 1.2) [19, 20, 21].

Причини ХХН відрізняються в усьому світі, і найбільш поширеними первинними захворюваннями, що спричиняють ХХН і, зрештою, термінальну стадію ниркової недостатності (ТНН), є такі [12]:

- Цукровий діабет 2 типу (від 30% до 50%);
- Цукровий діабет 1 типу (3,9%);
- Гіпертонія (27,2%);
- Первинний гломерулонефрит (8,2%);
- Хронічний тубулоінтерстиціальний нефрит (3,6%);
- Спадкові або кістозні захворювання (3,1%);
- Вторинний гломерулонефрит або васкуліт (2,1%);
- Плазмоклітинна дискразія або новоутворення (2,1%);
- Серповидно-клітинна нефропатія є менш ніж у 1% хворих на

термінальну стадію ниркової недостатності у Сполучених Штатах [24].

Таблиця 1.2

**Ключові висновки конференції
«Kidney Disease: Improving Global Outcomes Controversies»
щодо раннього виявлення та втручання**

Населення для скринінгу ХХН ¹ , стратифікації ризику та лікування	Вимірювання на ранній стадії ХХН ¹	Втручання з приводу ХХН ¹	Система охорони здоров'я та економічні фактори
1	2	3	4
<i>Висновок 1</i> Особи з АГ ⁴ , ЦД ⁵ або атеросклерозом повинні пройти обстеження на ХХН ¹	<i>Висновок 4</i> Скринінг ХХН ¹ та стратифікація ризику повинні складатися з подвійної оцінки ШКФ ² та UACR ³	<i>Висновок 7</i> Ключовим обґрунтуванням скринінгу ХХН ¹ є наявність багатьох ефективних втручань для затримки прогресування ХХН ¹ та зниження ризику ССЗ ⁶	<i>Висновок 10</i> Зусилля щодо скринінгу та лікування ХХН ¹ вимагають реалізації стратегій за участю багатьох зацікавлених сторін, щоб подолати перешкоди на шляху до високоякісного лікування ХХН ¹
<i>Висновок 2</i> Програми скринінгу та лікування ХХН ¹ – в групах високого ризику на основі супутніх захворювань, впливу навколишнього середовища або генетичних факторів	<i>Висновок 5</i> Точна оцінка ШКФ ² включає вимірювання як креатиніну, так і цистатину С для первинної діагностики та визначення стадії	<i>Висновок 8</i> Точний діагноз і визначення стадії ХХН ¹ необхідні для ефективного лікування	<i>Висновок 11</i> Фінансові та нефінансові стимули повинні бути узгоджені з скринінгом ХХН ¹ , стратифікацією ризику та лікуванням

Продовження таблиці 1.2

1	2	3	4
<p><i>Висновок 3</i></p> <p>Початок, частота та припинення скринінгу на ХХН¹ повинні бути індивідуальними на основі ниркових і кардіоваскулярних профайлів ризику та індивідуальних переваг</p>	<p><i>Висновок 6</i></p> <p>Комбінація креатиніну, цистатину С і UACR³ для скринінгу ХХН¹ доступна в умовах високого доходу</p>	<p><i>Висновок 9</i></p> <p>Залучення пацієнтів є критично важливим компонентом зусиль щодо скринінгу та лікування ХХН¹</p>	<p><i>Висновок 12</i></p> <p>Скринінг ХХН¹ у групах високого ризику, ймовірно, буде економічно ефективним.</p> <p><i>Висновок 13</i></p> <p>Підходи до скринінгу ХХН¹ можуть відрізнятися в країнах із низьким і середнім рівнем доходу</p>

Примітки:

- 1) ¹ ХХН – хронічна хвороба нирок;
- 2) ² ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації;
- 3) ³ UACR – відношення альбуміну до креатиніну в сечі;
- 4) ⁴ АГ – артеріальна гіпертензія;
- 5) ⁵ ЦД – цукровий діабет;
- 6) ⁶ ССЗ – серцево-судинні захворювання

ХХН може виникати в результаті патологічних процесів у будь-якій із трьох категорій: преренальний (знижений нирковий перфузійний тиск), внутрішній нирковий (патологія судин, клубочків або каналців інтерстицію) або постренальний (обструктивний). Преренальна ниркова недостатність, також відома як гостра ниркова недостатність (ГНН) або гостра ниркова недостатність (ГНН), виникає через погану перфузію нефронів, що, у свою чергу, призводить до зниження ШКФ. По суті, це пов'язано з дисбалансом у доставці живлення та кисню до нефронів у періоди підвищеної потреби в енергії. Таким чином, будь-який процес, який впливає на системний кровообіг

або знижує ниркову перфузію, може спровокувати ШКФ.

Внутрішня ГНН відноситься до патологічних процесів, які безпосередньо пошкоджують саму нирку. Внутрішній ГПН може бути спричинений однією або декількома складовими нирки, включаючи клубочки, ниркові каналці або інтерстиції. Поширеними причинами кожного з них є гломерулонефрит, гострий тубулярний некроз (ГТН) і гострий інтерстиціальний нефрит (ГІН) відповідно. Іншими причинами внутрішнього ГПН є рабдоміоліз і синдром лізису пухлини.

Постренальний ГПН відноситься до гострого ураження нирок, спричиненого хворобливими станами нижче за течією нирки, і найчастіше виникає як наслідок обструкції сечовивідних шляхів. Це може бути пов'язано з доброякісною гіперплазією передміхурової залози, каменями в нирках, закупореними сечовими катетерами, каменями в сечовому міхурі або раком сечового міхура, сечоводів або простати. ХХН та АГ тісно пов'язані за причинно-наслідковими зв'язками. Зниження функції нирок, як правило, пов'язане з підвищенням артеріального тиску (АТ), а стійке підвищення АТ прискорює прогресування зниження функції нирок. Цю згубну взаємодію спостерігали в ранніх експериментах з моделями пошкодження нирок на тваринах і пізніше в клінічних дослідженнях.

У когорті хворих на хронічну ниркову недостатність (ХНН), яка складається з 3612 дорослих із ХНН (переважно помірної стадії), поширеність АГ, за якою вони повідомляли самі, становила 86 % порівняно з 29 % у загальній популяції [22]. Крім того, рівень поширеності АГ зростає, а АТ стає важче контролювати з прогресуючою стадією ХНН [23].

Наслідком підвищення АТ є погіршення функції нирок очевидно через прямий зв'язок між відносним ризиком розвитку термінальної стадії захворювання нирок та тяжкістю АТ. У великому реєстрі скринінгу здоров'я особи з базовим АТ, близьким до 180/100 мм рт. У 15 разів більша ймовірність розвитку термінальної стадії захворювання нирок, ніж у осіб із початковим АТ, близьким до 110/70 мм рт ст. [22].

Починаючи з 2011 року, було опубліковано 8 клінічних практичних настанов, які стосуються лікування АГ [25–26]. Хоча думки розходяться в регіонах, де відсутні великі рандомізовані контрольовані дослідження, існує консенсус щодо встановлення цільового АТ менше 140/90 мм рт ст для більшості осіб. Члени комісії, призначені до восьмого Об'єднаного національного комітету, обмежили свій аналіз лише довгостроковими хаотичними контрольованими дослідженнями з важкими результатами в досліджуваних популяціях дорослих із АГ [20]. Результати цього аналізу не знайшли достатніх доказів, щоб рекомендувати нижчий цільовий АТ менше ніж 140/90 мм рт ст у пацієнтів із ХХН або цукровим діабетом. Робоча група ВР із покращення глобальних результатів із захворюваннями нирок розширила свій перелік доказів за межі довгострокових рандомізованих контрольованих досліджень гіпертензії, включивши мета-аналізи, систематичні огляди та вибіркові рандомізовані контрольовані дослідження з результатами, пов'язаними з прогресуванням захворювання нирок [19]. Огляд цієї доказової бази підтвердив нижчий цільовий АТ менше ніж 130/80 мм рт ст для осіб із ХХН та помірною та важкою альбумінурією (наприклад, співвідношення альбуміну/креатиніну в сечі > 30 мг/г) як із застосуванням, так і без нього цукровий діабет. Однак ця рекомендація базувалася на рівні доказів, еквівалентному висновку експерта. Як підсумовано в коментарі Національної ниркової фундації – ініціативи щодо якості результатів щодо захворювань нирок до рекомендацій щодо покращення глобальних результатів із захворюваннями нирок та коротко зазначено в систематичному огляді, наявні докази є непереконливими, але не доводять, що цільове значення АТ становить менше 130/80 мм рт ст покращує клінічні результати більше, ніж цільове значення нижче 140/90 мм рт ст у дорослих із ХХН [27].

Рекомендації зосереджені на встановленні порогового значення АТ для лікування, але надмірне лікування АГ у пацієнтів із ХХН може завдати шкоди. З понад 650 000 американців-ветеранів із ХХН екстремальні як високий, так і низький АТ були пов'язані з підвищеною смертністю, причому найвища

смертність у пацієнтів із високим пульсовим тиском. Автори прийшли до висновку, що досягти ідеального систолічного АТ (<130 мм рт ст) у пацієнтів із низьким діастолічним тиском може бути не вигідним. АТ (<70 мм рт ст) [28].

1.2. Клініко-фармакологічний аналіз стандартів лікування АГ

Артеріальна гіпертензія є основним фактором, що сприяє серцево-судинним захворюванням (ССЗ) і захворюванням нирок, що може підвищити ризик супутніх захворювань, таких як інфаркт міокарда, інсульт і серцева недостатність (СН) [29]. Дослідження показали, що фактори ризику, такі як ожиріння та генетичні фактори, можуть впливати на виникнення та розвиток гіпертонії [30,31]. Крім того, складні регуляторні мережі, включаючи ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС), нервову систему та ремоделювання артерій [32, 33, 34], також впливають на прогресування гіпертензії. Оскільки артеріальний тиск (АТ) важко контролювати, першочерговим завданням є пошук лікарських засобів для ефективного контролю та регулювання АТ серед гіпертоніків. У цьому огляді ми в першу чергу описуємо класичні та нові лікарські засоби, що використовуються в терапії артеріальної гіпертензії.

Класичні мішені при АГ

Ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС) відіграє важливу роль в організмі людини. Дисбаланс РААС може безпосередньо призвести до виникнення гіпертензії. Коротко кажучи, ренін (або ангіотензиногеназа), що виділяється нирками, каталізує свій субстрат ангіотензин, який є іншим компонентом системи РААС, синтезованого печінкою, сприяючи формуванню ангіотензину II, що супроводжується дією ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ). Тим часом альдостерон, що виділяється наднирковою залозою, може підтримувати натрієво-калієвий гомеостаз шляхом збільшення реабсорбції натрію за допомогою мінералокортикоїдного рецептора (MR). Отже, компонент системи РААС

може служити терапевтичною мішенню для регуляції артеріального тиску, і на його основі розроблено багато фармакологічних антигіпертензивних препаратів (рис. 1.1).

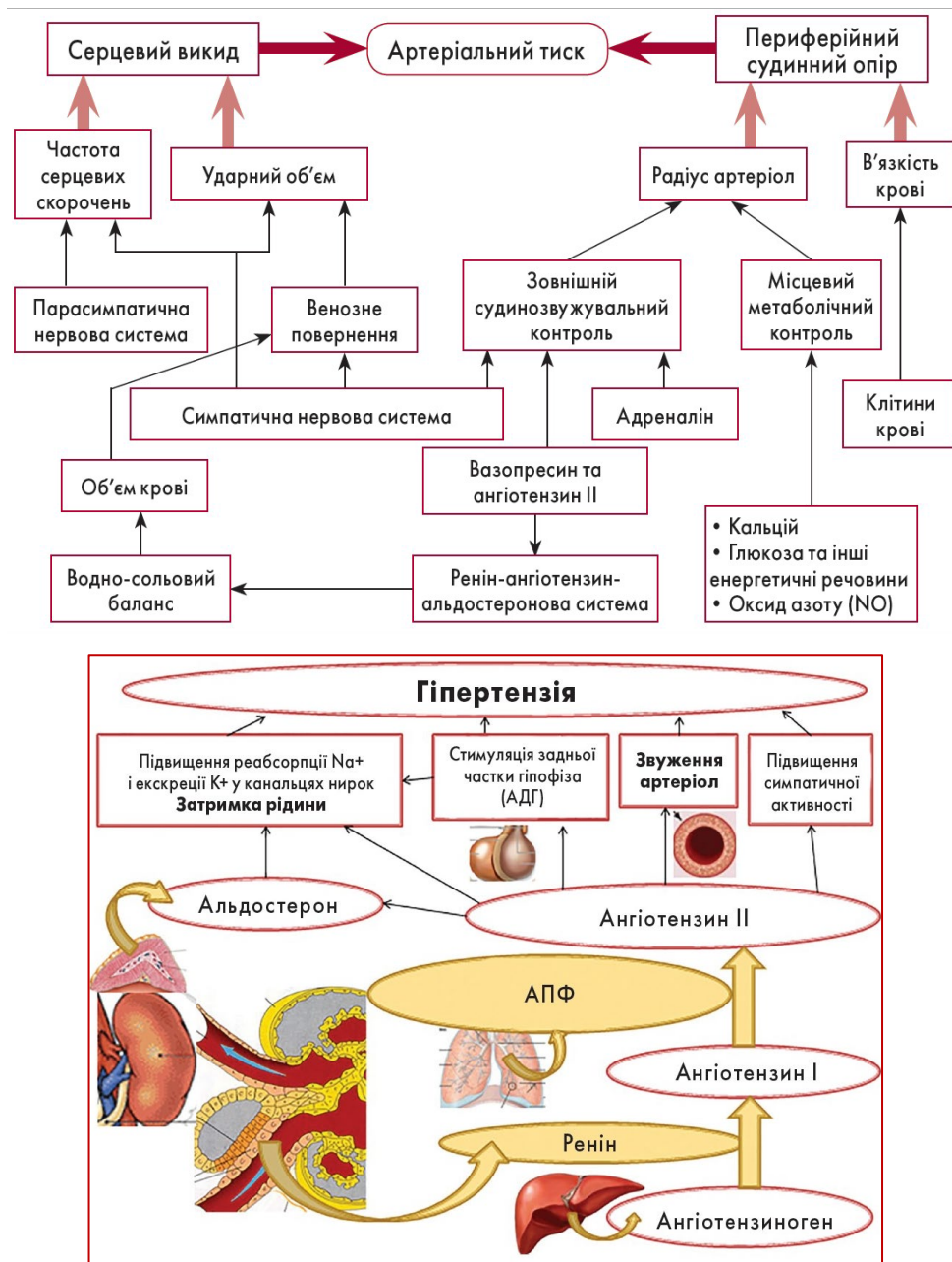


Рис.1.1. Механізм регуляції артеріального тиску та роль системи ренін-ангіотензин-альдостерону в розвитку артеріальної гіпертензії

Класичні антигіпертензивні препарати включають інгібітори реніну, інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину II (блокують активність рецепторів Ang1–7/Mas і Ang II-Ang типу 1 (AT1R)/рецепторів Ang типу 2

(AT2R), блокатори β -адренорецепторів (блокатор секреції реніну), блокатор альдостерону (блокує активність синтезу альдостерону).

Лікувальні підходи та основні принципи лікування гіпертонічної хвороби представлені на рисунках 1.2 та 1.3.

- AngII-AT1R/AT2R

AngII-AT1R/AT2R Ang II в основному працює шляхом активації AT1R і AT2R. AT1R опосередковують скорочення гладкої мускулатури судин, секрецію альдостерону, дипсогенні відповіді, реабсорбцію натрію в нирках, а також пресорні та тахікардіальні реакції. І навпаки, AT2R зазвичай викликають протилежні ефекти, включаючи вазодилатацію, натрійурез, клітинну диференціацію та пригнічення росту [35]. Таким чином, агоністи AT2R можуть служити потенційним терапевтичним препаратом для лікування гіпертензії. Сполука 21 (C-21) є високоселективним непептидним агоністом AT2R, який є першим зареєстрованим агоністом AT2R. C-21-індукована активація AT2R викликала брадикінін-оксид азоту (NO)-циклічний гуанозин-3,5-монофосфат (сGMP) сигнальний каскад, який стимулював низхідні сигнальні медіатори Src та позаклітинну сигнальну кіназу, що призводило до інтерналізації/інактивації головного проксимального каналця нирки транспортерів Na^+ Na^+/H^+ обмінника 3 (NHE3) і Na^+/K^+ АТФ-ази (NKA), що призводить до натрійурезу [36].

Попередні дослідження показали, що Ang II може збільшити затримку натрію та АТ у щурів, однак ін'єкція C-21 запобігала затримці натрію, опосередкованій Ang II, і підвищенню АТ. Активація хронічного AT2R ініціює та підтримує транслокацію рецептора до апікальних плазматичних мембран RPT. Він також сприяє інтерналізації/інактивації NHE3 і NKA і запобігає затримці Na^+ , що призводить до негативного кумулятивного балансу Na^+ і знижує АТ у моделях експериментальної гіпертензії, спричиненої Ang II [35].

Результати показали, що C-21 є потенційним препаратом для лікування гіпертонії та станів утримання Na^+ у людей.

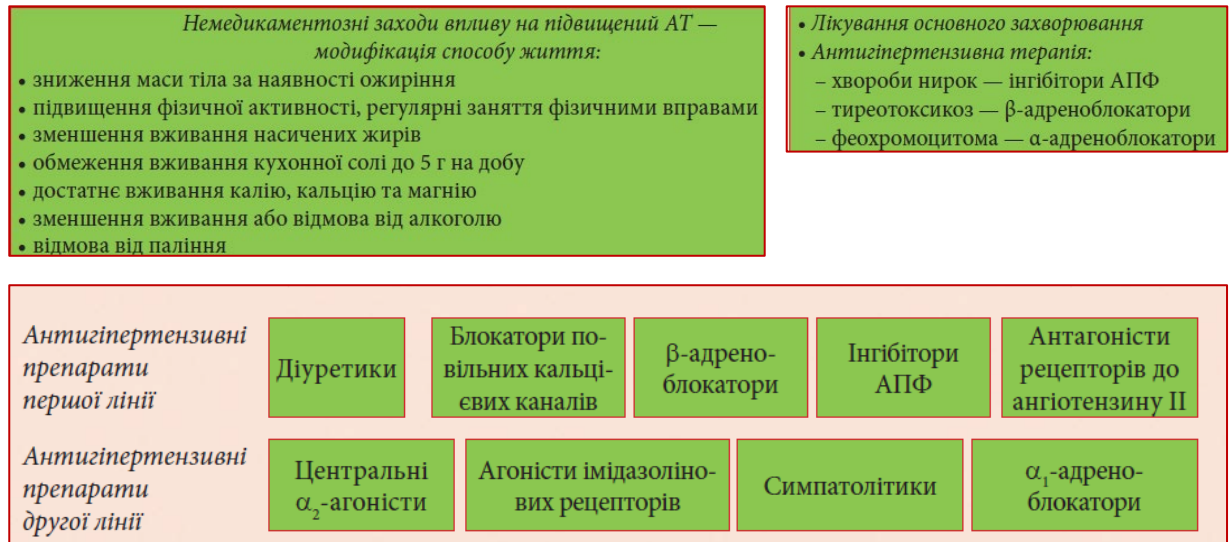


Рис. 1.2. Підходи до лікування артеріальної гіпертензії

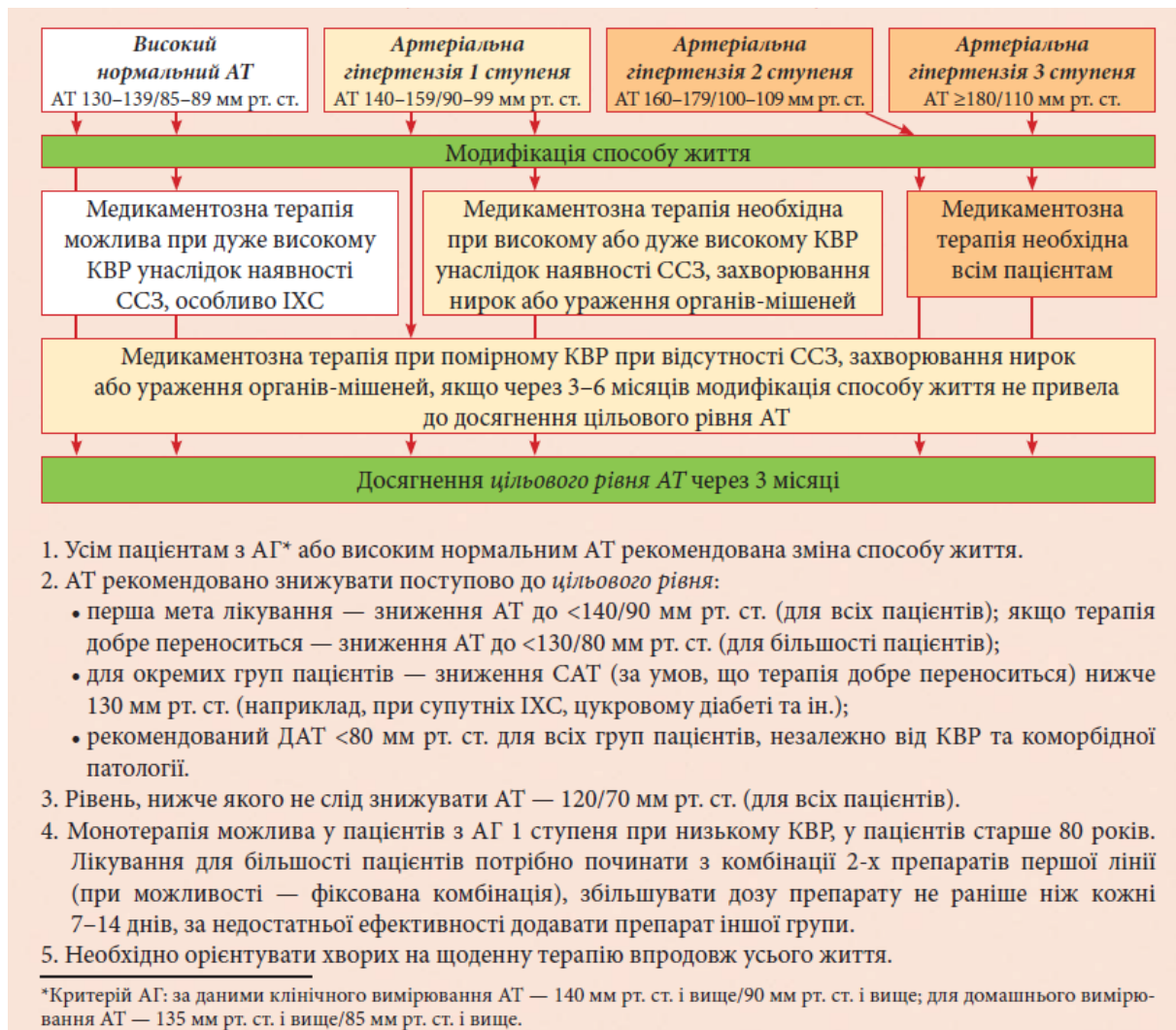


Рис. 1.3. Основні принципи антигіпертензивної терапії (ESC Clinical Practice Guidelines 2018)

Крім того, у обрізаних нирках моделі щурів з гіпертензією з двома нирками та одним кліпом C-21 значно знижував рівні TNF- α , IL-6 і TGF- β 1 і підвищував рівні оксиду азоту (NO) і цГМФ у нирки. Ці результати свідчать про те, що AT2R є новою мішенню для лікування гіпертензії, а агоністи AT2R можуть діяти як нові антигіпертензивні препарати в майбутньому.

- ACE2/Ang1–7/Mas рецептор

Окрім класичної осі ACE-Ang II-ATR1, система RAAS також має вісь ACE2/Ang1–7/Mas. На відміну від осі ACE-Ang II-ATR1, вісь ACE2/Ang1–7/Mas пригнічує ремоделювання шлуночків і знижує АТ шляхом індукції системної та регіональної вазодилатації, сприяння діурезу та натрійурезу, а також інгібування проліферації та міграції гладком'язових клітин, кардіоміоцитів, фібробласти та гломерулярні та суміжні тубулярні клітини [37]. ACE2 структурно схожий на ACE. Він може генерувати Ang1–9 шляхом розщеплення Ang I, а Ang1–7 може генеруватися з Ang1–9 під дією ACE. Він також може безпосередньо розщеплювати Ang II на Ang1–7 [38]. Ang1–7 бере участь у вазодилатації, натрійурезі та зниженні АТ шляхом зв'язування з рецептором MAS. Таким чином, препарати, націлені на ACE2 або MAS, можуть бути корисними для лікування гіпертензії. AVE 0991, агоніст рецептора MAS, може знижувати середній артеріальний АТ (МАВР) у щурів з гіпертензією, спричиненою дезоксикортикостерону ацетатом. При поєднанні з інгібіторами реніну антигіпертензивний ефект є сильнішим [39]. Крім того, AVE 0991 може зменшувати АТ та інфільтрацію серцевих запальних клітин і відкладення колагенових волокон у щурів з реноваскулярною гіпертензією, а також відіграє важливу роль у зниженні індукованого АТ ремоделювання серця та покращенні чутливості барорефлексу [40].

- Альдостерон

Альдостеронсинтетаза CYP11B2 може каталізувати синтез альдостерону. CYP11B2 є ключовим ферментом, який бере участь у кінцевих стадіях біосинтезу альдостерону. Таким чином, інгібування експресії CYP11B2 є потенційною стратегією лікування таких захворювань, як

гіпертонія, застійна серцева недостатність і фіброз міокарда. Ménard та ін. виявили, що інгібітор альдостеронсинтази FAD286A залежно від дози знижує концентрацію альдостерону в сечі у щурів зі спонтанною гіпертензією (SHR) і підвищує концентрацію реніну в плазмі. Крім того, цей препарат усуває гіпокаліємію, спричинену лікуванням діуретиком фуросемідом. Крім того, у ненефректомованих щурів, які отримували Ang II і дієту з високим вмістом солі, FAD286 знижував АТ і рівні альдостерону в плазмі. З'єднання також зменшувало гіпертрофію та інтерстиціальний фіброз нирок і серця і виявляло захисну дію проти пошкодження таргетних органів.

LCI699 був першим інгібітором альдостеронсинтази, який використовувався перорально у людей. Дослідження показали, що у трансгенних щурів, які містять гени реніну та ангіотензиногену, LCI699 знижував рівень альдостерону в плазмі та сечі залежно від дози. LCI699 також зменшив дисфункцію серця та нирок і подовжив тривалість життя щурів. Крім того, рандомізований подвійний сліпий експеримент за участю 99 здорових суб'єктів показав, що порівняно з контрольною групою рівень альдостерону в плазмі та сечі знизився на 49 % і 39 % відповідно в групі 0,5 мг LCI699 разом із підвищенням екскреція натрію з сечею та активність реніну плазми [41].

Ці результати дозволяють припустити, що інгібування альдостеронсинтази є ефективною стратегією лікування захворювань, пов'язаних з надлишком альдостерону. Дослідження CLCI699A2201, призначене для вивчення ролі LCI699 у пацієнтів з есенціальною гіпертензією, показало, що порівняно з групою плацебо всі дози LCI699 (0,25 мг один раз на день, 0,5 мг один раз на день, 1,0 м.г один раз на день і 0,5 мг двічі на день) зменшилися. Систолічний АТ (САТ) в клініці, крім того, дослідження 14 пацієнтів із підвищеним первинним альдостероном показало, що суб'єкти, які приймали LCI699, мали нижчі концентрації альдостерону в плазмі та вищі концентрації 11-дезоксикортикостерону та іонів калію. Найважливіше те, що LCI699 знизив 24-годинний динамічний САТ на 4,1 мм рт. Ці результати свідчать про те, що інгібітори альдостеронсинтази можна використовувати для

лікування гіпертонії. Оскільки альдостеронсинтаза (CYP11B2) і кортизолсинтаза (CYP11B1) мають високу гомологію, альдостеронсинтаза може впливати на синтез кортизолу. У вищезгаданому дослідженні CLC1699A2201 LCI699 пригнічував секрецію кортизолу, спричинену адренокортикотропним гормоном, приблизно у 20% досліджуваних. Амар та ін. також виявили, що відповідь кортизолу плазми на кортикотропін була знижена у пацієнтів із підвищеним первинним альдостероном, які приймали LCI699. Ці результати свідчать про те, що LCI699 може інгібувати синтез кортизолу на додаток до інгібування синтезу альдостерону. Таким чином, необхідно вивчити максимальну переносиму дозу (MTD) LCI699, яка серйозно не впливає на синтез кортизолу. Одне дослідження [42] вивчало MTD LCI699 у пацієнтів з гіпертензією та показало, що LCI699 може знизити АТ і підвищити рівень альдостерону в плазмі відповідно до попередніх результатів. Крім того, MTD було отримано з використанням порогового значення відповіді кортизолу, стимульованої АКТГ, <400 нмоль/л у не більше ніж 20% пацієнтів і відсутності клінічних симптомів надниркової недостатності. Було підраховано, що MTD становив 1,30 мг один раз на день з 90% довірчим інтервалом (ДІ) 0,88–181 мг один раз на день.

Оскільки селективність LCI699 невисока, дослідники нещодавно застосували підхід, заснований на ліганді, для синтезу ряду нових піридил- або ізохінолініл-заміщених індолінів та індолів. Порівняно з LCI699, ці сполуки більш селективні щодо CYP11B2, ніж щодо CYP11B1 [43]. Нещодавно було відкрито новий інгібітор альдостеронсинтази VI 689648 [6-(5-метоксиметил-піридин-3-іл) -3,4-дигідро-2H-[1,8] нафтиридин-1-амід карбонової кислоти]. Результати показали, що порівняно з FAD286 і LCI699 VI 689648 має вищу селективність щодо альдостеронсинтази, ніж кортизолсинтази *in vitro*. Так само було виявлено, що VI 689648 є більш селективним, ніж FAD286 і LCI699 у макак-резусів [44]. Чи можуть ці нові інгібітори альдостеронсинтази вибірково пригнічувати синтез альдостерону, для вивчення потрібні експерименти на тваринах і клінічні випробування.

- Рецептор альдостерону (AR)

Альдостерон є мінералокортикоїдом, що виділяється глобулярною зоною кори надниркових залоз [45], який може сприяти реабсорбції іонів натрію та хлориду та збільшувати екскрецію іонів калію та водню в ниркових канальцях. Альдостерон надає свою дію шляхом зв'язування з (MR) [46]. Активація MR у нирках сприяє розвитку гіпертензії шляхом збільшення експресії калієвих каналів, тим самим сприяючи реабсорбції води та натрію та викликаючи втрату калію в тканинах. Крім того, активація MR у позаниркових тканинах, таких як серце та кровоносні судини, підвищує рівні НАДФН-оксидази та вироблення активних форм кисню та сприяє розвитку гіпертензії та ССЗ [47]. Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів антагонізують дію альдостерону на мінеральні рецептори [48]. Два типи мінеральних рецепторів – це класичні стероїди та нові нестероїдні сполуки. Стероїдні сполуки, такі як спіронолактон і еплеренон, пригнічують ефекти альдостерону шляхом конкурентного зв'язування його ліганд-зв'язуючого домену з мінеральних рецепторів і запобігання від формування його активної структури [49].

Спіронолактон був першим зареєстрованим антагоністом мінералокортикоїдних рецепторів. Дослідження показали, що у пацієнтів із резистентною гіпертензією з первинним альдостеронізмом або без нього комбінація низьких доз спіронолактону, інгібітору ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) або блокатора рецепторів Ang і діуретиків може знизити АТ у пацієнтів із резистентною гіпертензією. Charman та ін. також повідомили про подібні результати. Їх дослідження показало, що спіронолактон може ефективно знижувати АТ у пацієнтів з неконтрольованою гіпертензією. Крім того продемонстрували, що комбінація спіронолактону зі стандартною терапією може суттєво знизити ризики захворюваності та смерті у пацієнтів із тяжкою СН. Вищезазначені результати показали, що спіронолактон відіграє важливу роль у профілактиці та лікуванні резистентної гіпертензії. Однак спіронолактон невивірковано зв'язується з мінеральних рецепторів, і він також може антагонізувати рецептор андрогенів,

тим самим спричиняючи різноманітні сексуальні побічні ефекти як у чоловіків, так і у жінок [50].

Згодом був розроблений еплеренон, більш селективний антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів. Схоже, що цей препарат має слабший антиандрогенний ефект, ніж спіронолактон. Фінеренон є аналогом дигідронафтиридинової сполуки. Дигідропіридини мають анти – антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів активність і функціонують як блокатори Ca^{2+} каналів. Попередні дослідження показали, що фінеренон має сильніший серцево-нирковий захисний ефект, ніж еплеренон, у щурів із серцевою недостатністю, спричиненою гіпертензією [51]. Тим часом у мишей із гіпертрофією серця, спричиненою гіпертензією, фанеренон виявляв сильніший інгібуючий ефект на гіпертрофію міокарда, ніж еплеренон [52]. Дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів можуть функціонувати як антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів та інгібувати індуковану альдостероном активацію мінеральних рецепторів. Доведено, що препарат є потужним і високоселективним нестероїдним антагоністом мінералокортикоїдних рецепторів [53].

Дослідження переносимості антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів було розроблено для оцінки безпеки та переносимості фінеренону у пацієнтів із серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, пов'язаною з легкою або помірною хронічною хворобою нирок (ХНН). Дослідження показало, що фінеренон має такий же ефект, як і спіронолактон, щодо зменшення ремоделювання шлуночків. Крім того, фінеренон може зменшити виникнення гіперкаліємії та порушення функції нирок [22]. Наразі тривають два клінічних дослідження фази ІІВ фінеренону. Два дослідження мали на меті оцінити дію препарату у пацієнтів із загостренням хронічної СН і цукрового діабету 2 типу та ХНН, а також у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та діабетичною нефропатією окремо. Вищезазначені результати продемонстрували, що антигіпертензивні препарати, спрямовані на АР, мають хороші клінічні ефекти, але ці препарати

обмежені такими недоліками, як стійкість до ліків і побічні ефекти. Необхідно розробити нові антигіпертензивні препарати, спрямовані на АР.

Нові цілі при артеріальній гіпертензії

- Амінопептидаза ренін-ангіотензинової системи головного мозку

В останні роки дослідження виявили, що надмірна активація головного мозку відіграє важливу роль у виникненні та підтримці гіпертензії у різних експериментальних і генетичних тварин з гіпертензією. Активація амінопептидазної системи у мозку може покращити симпатичний тонус і, отже, збільшити опір судин і вивільнення аргініну вазопресину, що призводить до підвищення рівня АТ. Основними біологічно активними речовинами є Ang II і Ang III. Амінопептидаза А (АРА) – це мембранозв'язана металопротеаза цинку. Він відповідає за N-кінцеве розщеплення Ang II і може перетворювати Ang II в Ang III. Одне дослідження [54] продемонструвало, що Ang III, який генерується АРА, є одним із головних ефекторних пептидів амінопептидазної системи головного мозку, який здійснює тонічний стимулюючий контроль над АТ у щурів з гіпертензією у свідомості. Таким чином, АРА можна вважати мішенню-кандидатом для лікування гіпертонії.

ЕС33 [(S)-3-аміно-4-меркаптобутилсульфонова кислота] є специфічним інгібітором АРА. RB150 [4,40-дитіо[біс(3-амінобутилсульфонова кислота)]] є системно активним проліком ЕС33. RB150 інгібував біологічні ефекти АРА. Янік та ін. [55] виявили, що порівняно з ефектами перорального фізіологічного розчину пероральне введення RB150 (100 мг/кг) у SHR значно пригнічувало активність АРА мозку на 31%. Лікування RB150 зменшило збільшення активності АРА у SHRs на 58% порівняно з нормотензивними щурами WKY. Крім того, пероральний RB150 (15–150 мг/кг) залежно від дози знижував МАВР у SHR у свідомому стані, і ED50 становив 30,5 мг/кг. Максимальне зниження МААТ ($37,2 \pm 8,0$ мм рт. ст.) спостерігалось при дозі 150 мг/кг. Пік гіпотензивного ефекту досягався через 5–7 годин після прийому. Крім того, одночасне пероральне введення RB150 (100 мг/кг) із системним блокатором РАС еналаприлом (1 мг/кг) значно знижувало АТ у SHR у свідомому стані

протягом 2 годин, а максимальне зниження МАВР спостерігалось через 6 годин після введення. Ці результати свідчать про те, що RB150 може бути прототипом нового класу центральноактивних антигіпертензивних засобів, і його можна використовувати в комбінації з класичними системними блокаторами РАН для покращення контролю АТ.

Згодом була проведена фаза I клінічних випробувань для оцінки безпеки, фармакокінетики та фармакодинамічних ефектів RB150 у людей. Дослідження включало 56 здорових добровольців чоловічої статі, і результати показали, що RB150 добре переносився та безпечний серед здорових добровольців [56]. Азізі та ін. провели пілотне багатоцентрове, подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване, перехресне фармакодинамічне дослідження для оцінки впливу RB150 на АТ і гормони у пацієнтів з АГ (II фаза клінічного дослідження). Дослідження включало 34 пацієнтів з АГ, яких випадковим чином розподілили на прийом RB150, а потім плацебо протягом 4 тижнів кожен або навпаки після 2-тижневого періоду введення. Через 4 тижні денний амбулаторний САТ знизився на 2,7 мм рт. ст., а офісний САТ знизився на 4,7 мм рт. ст. у групі RB150 порівняно з групою плацебо [57]. Ці результати свідчать про те, що RB150 може знижувати денний САТ у пацієнтів з АГ без істотного впливу на системну активність РАС. В іншому багатоцентровому відкритому дослідженні II фази було набрано 256 пацієнтів із надмірною вагою або ожирінням та АГ, і 54% учасників були темношкірими або латиноамериканцями. Після 8 тижнів перорального прийому RB150 знизив систолічний автоматизований офісний АТ на 9,5 мм рт ст і діастолічний АТ на 4,2 мм рт ст. Тим часом ефекти зниження АТ відрізнялися серед рас. Систолічний АТ було знижено на 10,5 мм рт ст в темношкірих учасників проти 8,9 мм рт ст в інших учасників [58]. Результати цього дослідження підтвердили, що RB150 має гіпотензивний ефект у різних груп високого ризику.

- Рецептор вазоактивного інтестинального пептиду (VIP)

VIP є нейропептидом, який виявляє позитивний інотропний,

хронотропний і вазодилататорний ефекти шляхом активації G-білкових рецепторів VPAC1 і VPA 2 [59]. ВІП асоціюється з кількома СС захворюваннями та серцево-легеневими захворюваннями, що робить його основною мішенню для лікування як системної, так і легеневої гіпертензії, а також серцевої недостатності. Вазомера (РВ1046) була розроблена шляхом злиття аналога VIP з еластиноподібним поліпептидом. Цей препарат надає свою дію шляхом вибіркового зв'язування VPAC2, таким чином уникаючи шлунково-кишкових побічних ефектів, пов'язаних з активацією VPAC1. Крім того, РВ1046 має довший період напіввиведення, ніж рідний VIP. На даний момент завершена I та II фази рандомізованих, подвійних сліпих, плацебо-контрольованих досліджень, які оцінюють безпеку, переносимість, фармакокінетику та фармакодинаміку РВ1046 у пацієнтів з АГ (NCT 01873885, NCT 01523067), але результати не були отримані. опубліковано.

- Кишковий NHE3

Ендотелін-1 (ЕТ-1) є фактором скорочення ендотелію, який виділяється ендотеліальними клітинами судин. На сьогоднішній день це найпотужніший судинозвужувальний засіб і важливий фактор підтримки напруги судин. ЕТ-1 може зв'язуватися зі своїми специфічними рецепторами ETR, включаючи ETAR і ETBR, які є G-білковими рецепторами. Зв'язування ЕТ-1 з ETAR може сприяти вазоконстрикції, проліферації клітин, фіброзу тканин і пошкодженню ендотелію судин, які беруть участь у патогенезі гіпертензії [60]. Зв'язування ЕТ-1 з ETBR може активувати ендотеліальні клітини для вироблення NO, таким чином розслаблюючи гладкі м'язи судин і пригнічуючи вазоконстрикцію та проліферацію клітин. Таким чином, інгібування ETAR може бути стратегією лікування гіпертензії.

На даний момент розроблено різноманітні антагоністи ETR (ETRA), і їх можна розділити на три категорії відповідно до їх функції: селективні антагоністи ETAR, такі як дарусентан і амбрізентан; неселективні ETRA, такі як бозентан і макітентан; та селективні антагоністи ETBR [61]. Першим антигіпертензивним ETRA, використаним у клінічному дослідженні, був

бозентан. Дослідження показали, що бозентан у дозі 0,5 або 2,0 г/добу у пацієнтів з есенціальною гіпертензією суттєво знижував АТ через 4 тижні, а його антигіпертензивний ефект був порівнянним з ефектом еналаприлу.

Дарусентан є селективним антагоністом ETAR. Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, паралельне групове дослідження дозавідповідь виявило, що дарусентан дозозалежно знижує АТ у пацієнтів з есенціальною гіпертензією. Macitentan є новим подвійним антагоністом ETAR/ETBR. Інше дослідження показало, що у щурів з чутливою до солі Даля гіпертензією та легеневою гіпертензією, які отримували блеоміцин, мацитентан сильніше знижував середній артеріальний тиск і середній тиск у легеневій артерії, ніж бозентан [62]. Крім того, у рандомізованому подвійному сліпому дослідженні за участю 27 пацієнтів з гіпертензією та ХХН ситаксентан ETRA відновив нормальний циркадний ритм АТ [63]. Мета-аналіз 18 досліджень, включно з 4898 пацієнтами, які оцінювали ефективність і безпеку ETRA у цій популяції, прийшов до висновку, що ETRA значно знижує 24-годинний АТ амбулаторно та сидячи. В офісі середнє зниження систолічного та діастолічного АТ (ДАТ) становило 6,12 і 3,81 мм рт. ст. відповідно, а 24-годинний амбулаторний САТ і ДАТ були знижені на 7,65 і 5,92 мм рт. ст. відповідно [64]. Ці результати продемонстрували, що ETRA мають сприятливий вплив на підвищений АТ.

1.3. Місце інгібіторів АПФ (іАПФ) у лікуванні ХХН із ренопаренхіматозною АГ – ефективність та безпека згідно принципів доказової медицини

Відтоді, як каптоприл, перший іАПФ став доступним у 1981 році, цей клас препаратів широко використовувався при різноманітних ССЗ. ІАПФ зазвичай використовуються у пацієнтів з АГ, серцевою недостатністю, ішемічною хворобою серця, діабетом і ХНН. Механізм дії іАПФ впливає на РААС, іАПФ пригнічують утворення ангіотензину II і, отже, наступні ефекти

через рецептор ангіотензину II типу 1 (AT1) (вазоконстрикція, ріст клітин, затримка натрію та води), симпатична активація) і рецептор ангіотензину II типу 2 (AT2) (рис.1.4) [65].

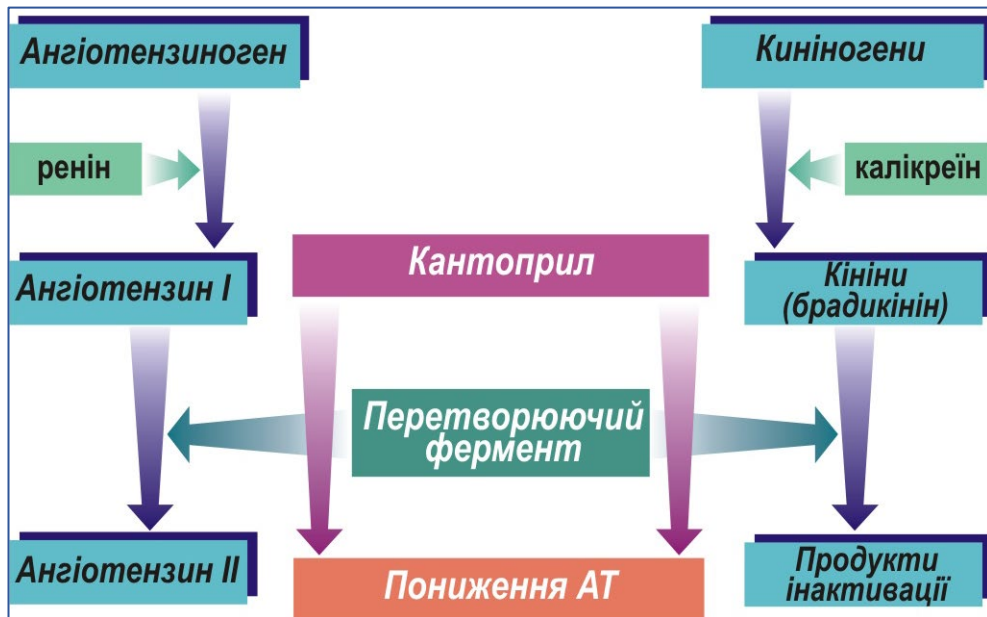


Рис.1.4. Механізм дії інгібіторів АПФ

Запобігаючи деградації брадикініну, іАПФ можуть покращити перфузію органів шляхом посилення спричиненої кінінами периферичної вазодилатації. Але іноді ці препарати можуть призвести до легкої ниркової недостатності внаслідок зниження ШКФ. Ця функціональна ниркова недостатність часто виникає, коли ниркова перфузія знижується внаслідок зниження середнього артеріального тиску або коли ШКФ сильно залежить від ангіотензину II (дефіцит об'єму, двосторонній стеноз ниркової артерії або стеноз ниркової артерії в одній функціональній нирці). Хоча немає значення рівень креатиніну, при якому початок прийому іАПФ протипоказаний, бажано бути обережним під час початку лікування цими препаратами, коли рівень калію в сироватці крові $>5,5$ мекв/л або систолічний артеріальний тиск <90 мм рт ст. Зазвичай інгібітори АПФ, пов'язані з нирковою недостатністю, є тимчасовими та оборотними після припинення прийому препаратів [66].

Нирковий кровотік і ШКФ підтримуються в широкому діапазоні середнього артеріального тиску за допомогою ангіотензину II та

опосередкованої симпатичною нервовою системою ауторегуляції нирок [67]. Коли нирковий перфузійний тиск падає, як у випадку ХСН, відбувається збільшення продукції реніну з юктагломерулярних клітин і подальшого виробництва ангіотензину II. Це призводить до вазоконстрикції постгломерулярних еферентних артеріол і, як наслідок, збільшується клубочковий капілярний тиск. Ангіотензин також збільшує реабсорбцію натрію в дистальних звивистих каналцях через секрецію альдостерону. Активація центру спраги разом із вільним поглинанням води секрецією АДГ допомагає підтримувати внутрішньосудинний об'єм. В результаті ШКФ зберігається, незважаючи на зниження середнього артеріального тиску.

Блокада РААС призводить до зниження системного судинного опору, реабсорбції натрію, секреції альдостерону та АДГ. Ці сприятливі ефекти іАПФ у пацієнтів із ХСН також пов'язані зі зниженням ШКФ внаслідок переважної дилатації постгломерулярних еферентних артеріол, що призводить до зниження фільтраційного тиску. У пацієнта з нормальним артеріальним тиском це призводить до легкого (зазвичай <20%) підвищення рівня креатиніну в сироватці крові. Але у пацієнтів із САД менше 60 мм рт.ст., гіповолемією, спричиненою діуретиками, або у пацієнтів із значним захворюванням ниркової артерії, застосування іАПФ може призвести до помітного зниження тиску клубочкової фільтрації та гострого погіршення функції нирок, що призводить до ГНН [66].

ГНН можна визначити як підвищення креатиніну сироватки $>0,5$ мг/дл, якщо креатинін сироватки був <2 мг/дл, або збільшення >1 мг/дл, якщо початковий креатинін сироватки був >2 мг/дл [66]. ГНН у При тривалому застосуванні інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту вказують на зміну системної гемодинаміки внаслідок загострення серцевої недостатності, що спричиняє накопичення позаклітинної рідини та зниження середнього артеріального тиску або агресивний діурез, що спричиняє зменшення внутрішньосудинного об'єму (табл. 1.3).

Таблиця 1.3

Причини ниркової дисфункції на фоні блокади РААС

Причини порушення функції нирок	Клінічні прояви
Погана ниркова перфузія	<ul style="list-style-type: none"> ●загострення серцевої недостатності; ●низький серцевий викид; ●дегідратація; ●дефіцит рідини
Реноваскулярні хвороби	<ul style="list-style-type: none"> ●двосторонній стеноз ниркової артерії; ●стеноз єдиної або домінантної нирки; ●дифузний атеросклероз; ●прегломерулярних судин
Лікарські засоби	<ul style="list-style-type: none"> ●нпзп; ●циклоспорин; ●рентгеноконтраст
Інфекції	<ul style="list-style-type: none"> ●бактеріальні; ●вірусні; ●грибкові

Імовірність погіршення функції нирок зростає у хворих на ХСН із ХХН, оскільки інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту усувають компенсаторну гіперфільтрацію в клубочках, що залишилися. Нирковий фільтраційний тиск суттєво знижується при застосуванні іАПФ, особливо у пацієнтів, які приймають препарати тривалої дії, і у тих, хто потребує ниркового кліренсу, коли МАР падає нижче 60 мм рт ст. Вища частота підвищеного рівня креатиніну в сироватці крові, задокументована у пацієнтів, які вже приймають діуретики, часто повертається до рівня перед лікуванням після зниження доз діуретиків [68].

Ппорівняльну фармакологічну характеристику деяких інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту на наведено рисунку 1.5.

Drug	*Bioavail	PPC (h)	** Elim. T _{1/2} (h)	Route of Elim.	Dose range & Frequency
Captopril	75	1-2	2	Renal	25-100 mg, BD
Enalapril	60	4-5	10	Renal	2.5-40mg, OD
Lisinopril	30	5-8	12	Renal (unchanged)	5-40 mg, OD
Prindopril	30	5-6	24	Renal	2-16 mg
Ramipril	60	4-6	8-40	Renal	1.25-10 mg, OD
Fosinopril	30	3-5	12	Hepatic/Renal	10-80 mg OD
Trandolapril	50	4-6	12-24	Renal	1-8 mg, OD
Benazepril	40	4-6	8-12	Renal	5-80 mg, OD

Рис. 1.5. Порівняльні фармакологічні властивості деяких інгібіторів АПФ

Висновки до розділу 1

Згідно з результатами літературного огляду, артеріальна гіпертензія є поширеним захворюванням у пацієнтів з хронічною хворобою нирок. Вплив швидкості клубочкової фільтрації та співвідношення альбуміну та креатиніну в сечі визначає стадію хронічної хвороби нирок.

Деякі причини можуть призвести до хронічної хвороби нирок – цукровий діабет, серцево-судинні захворювання, інфекції (бактеріальні, вірусні, грибкові) та лікарські засоби, які можуть бути токсичними для нирок. Симптоми можуть відрізнятися від одного пацієнта до іншого, а іноді вони відсутні

Для лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів із хронічною хворобою нирок можна використовувати багато фармакологічних груп, але першою лінією лікування артеріальної гіпертензії є інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту. Широке застосування цього класу препаратів ґрунтується на поєднанні їх ефективності, доброї переносимості та безпеки.

Попередні результати показують, що інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, незалежно від їх антигіпертензивного ефекту, можуть різко знизити смертність серед пацієнтів віком 65 років і молодше які страждають на хронічну хворобу нирок з артеріальною гіпертензією, які перебувають на тривалій замісній нирковій терапії (хронічний гемодіаліз).

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Практична частина дослідження була проведена у співпраці з КП ХОР «Обласний аптечний склад» Аптека 335. Ми розробили дві версії анкет, які представлені на рисунках 2.1 та 2.2:

1 Анкета для відвідувачів аптек щодо їх інформованості про раціональне застосування іАПФ у хворих на хронічну хворобу нирок з артеріальною гіпертензією, які перебувають на тривалій замісній нирковій терапії (хронічний гемодіаліз);

2 Анкета для фармацевтів щодо їх інформованості про раціональне застосування іАПФ у хворих на хронічну хворобу нирок з артеріальною гіпертензією, які перебувають на тривалій замісній нирковій терапії (хронічний гемодіаліз).

Нами було проаналізовано 36 анкет провізорів та 45 анкет відвідувачів аптек щодо їх обізнаності щодо раціонального використання інгібіторів АПФ у лікуванні артеріальної гіпертензії при хронічному гемодіалізі та принципів їх раціонального використання за критеріями ефективності та безпеки лікування. Опитування проводилось за двома варіантами анкети. Це були google-анкети і паперові анкети. Фармацевти та відвідувачі аптек самостійно обирали зручний для себе варіант анкети.

Статистичний аналіз результатів проводили за допомогою одностороннього дисперсійного аналізу Крускала-Уолліса та критерію Манна-Уїтні для апостеріорних парних порівнянь [39, 40]. Використане комп'ютерне програмне забезпечення включало IBM SPSS STATISTICS V. 22 (IBM corp., США) та ms EXCEL 2016 (Microsoft corp., США). Рівень статистичної значущості вважали $p < 0,05$.

АНКЕТА ДЛЯ ВІДВІДУВАЧА АПТЕКИ

ЩОДО ІНФОРМОВАННОСТІ ПРО РАЦІОНАЛЬНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ІАПФ
У ХРОНІЧНИХ ГЕМОДІАЛІЗНИХ ПАЦІЄНТІВ

*Для заповнення анкети обведіть правильні відповіді
або напишіть необхідну інформацію від руки.*

Дякуємо за співпрацю!

Ви страждаєте на хронічну хворобу нирок з артеріальною гіпертензією?
Якщо так, чи отримуєте ви замісну ниркову терапію? Вкажіть, яку.

- 1.
- 2.
- 3.

Напишіть декілька загальних правил застосування інгібіторів АПФ, які
Вам відомі.

- 1.
- 2.
- 3.

Чи проінформував Вас ваш лікар та/або фармацевт про можливі побічні
ефекти пероральних інгібіторів АПФ? Якщо так, назвіть ці побічні ефекти.

Так. Ні. Я не маю точної інформації.

- 1.
- 2.
- 3.

Чи були Ви проінформовані лікарем та/або фармацевтом про правила
раціонального застосування інгібіторів АПФ? Якщо так, надайте цю
інформацію.

Так. Ні. Я вважаю цю інформацію
неважливою.

- 1.
- 2.
- 3.

Рис. 2.1. Анкета для відвідувачів аптек щодо їх інформованості про
раціональне застосування іАПФ у хворих на хронічну хворобу нирок з
артеріальною гіпертензією, які перебувають на тривалій замісній нирковій
терапії (хронічний гемодіаліз)

АНКЕТА ДЛЯ ФАРМАЦЕВТА

ЩОДО ІНФОРМОВАННОСТІ ПРО РАЦІОНАЛЬНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ІАПФ У ХВОРИХ
НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ, ЯКІ
ПЕРЕБУВАЮТЬ НА ТРИВАЮЧІЙ ЗАМІСНІЙ НИРКОВІЙ ТЕРАПІЇ
(ХРОНІЧНИЙ ГЕМОДІАЛІЗ)

*Для заповнення анкети обведіть правильні відповіді
або напишіть необхідну інформацію від руки.
Дякуємо за співпрацю!*

Чи відомі вам клінічні прояви артеріальної гіпертензії? Назвіть найважливіші.
Так. Ні. Я вважаю цю інформацію неважливою.

- 1.
- 2.
- 3.

Чи відомі вам фармакологічні групи препаратів, що застосовуються для лікування артеріальної гіпертензії у хронічних гемодіалітичних пацієнтів? Якщо так, назвіть їх.

Так. Ні. Я вважаю цю інформацію неважливою.

- 1.
- 2.
- 3.

Напишіть загальні правила застосування інгібіторів АПФ.

- 1.
- 2.
- 3.

Які критерії вибору інгібіторів АПФ у хворих на хронічному гемодіалізі Ви знаєте? Вкажіть за ступенем важливості.

- 1.
- 2.
- 3.

Які переваги/недоліки між оригінальними та генеричними інгібіторами АПФ? Якщо знаєте, напешить торгову назву.

- 1.
- 2.

Які побічні ефекти застосування інгібіторів АПФ можуть розвинути у хронічних гемодіалітичних пацієнтів та чи інформували Ви відвідувача аптеки / пацієнта про ці ризики?

- 1.
- 2.
- 3.

Рис. 2.2. Анкета для фармацевтів щодо їх інформованості про

раціональне застосування іАПФ у хворих на хронічну хворобу нирок з артеріальною гіпертензією, які перебувають на тривалій замісній нирковій терапії (хронічний гемодіаліз)

Висновки до розділу 2

Питання про обізнаність щодо раціонального застосування інгібіторів АПФ у хворих на хронічну хворобу нирок з артеріальною гіпертензією, які перебувають на тривалій замісній нирковій терапії (хронічний гемодіаліз) та про фактори, які з точки зору пацієнта та фармацевта, є найбільш важливими для ефективності та безпеки лікування, були однакові в обох анкетах. В анкеті пацієнтів питання та відповіді на них були викладені в найбільш доступній формі для кращого розуміння пацієнтами.

Для проведення дослідження було проанкетовано 36 фармацевтів та 45 хворих на хронічну хворобу нирок з артеріальною гіпертензією, які перебувають на тривалій замісній нирковій терапії (хронічний гемодіаліз) та лікуються інгібіторами АПФ.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

3.1. Результати анкетування провізорів щодо їх інформованості про раціональне застосування іАПФ у хворих на ХХН з АГ, які перебувають на тривалій замісній нирковій терапії (ТЗНТ) (хронічний гемодіаліз)

При аналізі анкетування фармацевтів в аптеці (аналіз 20 паперових анкет та аналіз 16 Google-анкет) отримано наступні результати.

Відповідаючи на запитання «Чи відомі вам клінічні прояви артеріальної гіпертензії? Назвіть найважливіші» 82 % респондентів відповіли «Так», 10 % відповіли «Ні» і 8 % усіх респондентів вважають цю інформацію неважливою.

На запитання «Чи відомі вам фармакологічні групи препаратів, що застосовуються для лікування артеріальної гіпертензії у хронічних гемодіалітичних пацієнтів? Якщо так, назвіть їх» відповіді розподілилися наступним чином (за частотою) (рис. 3.1):

- 1) Бета-блокатори (39 %);
- 2) Діуретики (27 %);
- 3) Інгібітори АПФ (23 %);
- 4) Інші лікарські засоби (11 %) (блокатори рецепторів ангіотензину 2, блокатори кальцієвих каналів, альфа-блокатори).

Відповідаючи на запитання «Напишіть загальні правила застосування інгібіторів АПФ». відповіді респондентів розподілилися наступним чином (за частотою рекомендацій):

- 1 Не використовуйте заміники солі під час прийому інгібіторів АПФ (52 %).
- 2 Регулярно перевіряйте артеріальний тиск і функцію нирок, як порадив лікар під час прийому цього препарату (29 %).

3 Ніколи не припиняйте приймати ліки, навіть якщо ви відчуваєте, що вони не діють, не обговоривши це з лікарем (19 %).

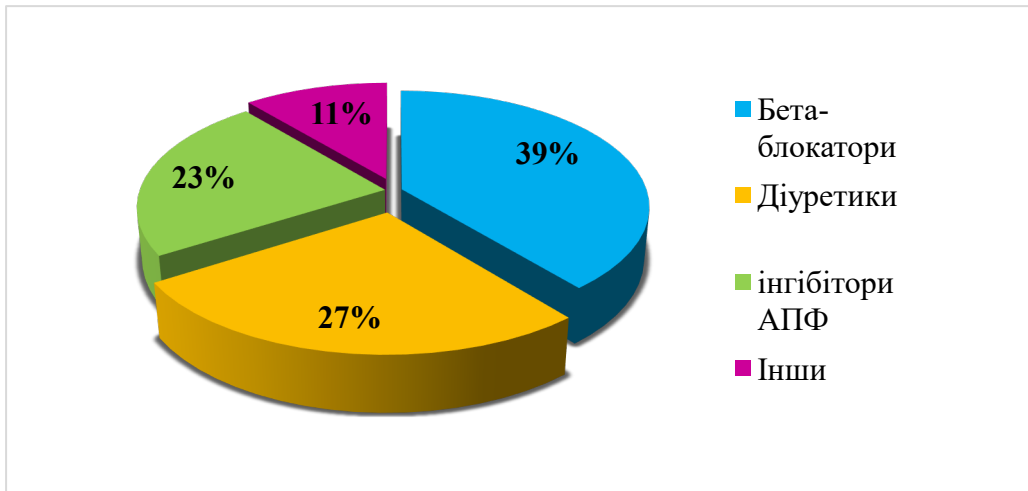


Рис.3.1. Розподіл фармакологічних груп для лікування артеріальної гіпертензії у хронічних гемодіалізних пацієнтів

При відповіді на запитання «Які критерії вибору інгібіторів АПФ у хворих на хронічному гемодіалізі Ви знаєте? Вкажіть за ступенем важливості» відповіді фармацевтів розподілилися наступним чином (рис.3.2):

- 1 Особиста думка лікаря (95%);
- 2 Я не маю особистої думки – не вважаю це важливим (5%).



Рис.3.2. Критерії вибору інгібіторів АПФ у хворих на хронічному гемодіалізі

Жоден з респондентів не зміг вказати переваги чи недоліки оригінального та генеричного раміприлу. Це свідчить про низьку поінформованість фармацевтів щодо понять брендів і генериків. Але в дослідженні 2013 року зі 120 обстежених хворих на артеріальну гіпертензію, які отримували інгібітори АПФ, 79 осіб (66 %) отримували оригінальні препарати і 41 респондент (34 %) отримували дженерики. Більшість препаратів містила раміприл – 78 пацієнтів, з них 50 пацієнтів отримували оригінальну форму, а 28 пацієнтів отримували генерик. У цій популяції не було виявлено відмінностей у зниженні систолічного та діастолічного артеріального тиску між групами пацієнтів, які отримували оригінальні та генеричні препарати. Як оригінальний, так і генеричний препарати показали однакову ефективність у зниженні систолічного та діастолічного тиску. Терапія оригінальними препаратами рідше призводить до таких побічних ефектів, як кашель, слабкість, головний біль, запаморочення [69].

3.2. Результати анкетування відвідувачів аптек (хронічні гемодіалізні пацієнти – ХГП) із ХХН щодо їх обізнаності про раціональне застосування іАПФ

Менеджмент АГ починається в аптеках, оскільки фармацевти є довіреними медичними працівниками, які повинні надавати поради та навчати пацієнтів. Фармацевт повинен вміти розпізнавати симптоми АГ за допомогою моніторингу АТ, оцінювати тяжкість симптомів пацієнта та вирішувати, чи варто направляти пацієнта до лікаря. Фармацевт повинен вміти розпізнати захворювання пацієнта за симптомами та визначити, чи можна проводити лікування безрецептурними препаратами. Симптоми АГ часто плутають із симптомами інших захворювань. Симптоми, пов'язані з АГ, включають ранкові головні болі, носові кровотечі, нерегулярний серцевий ритм, зміни зору та дзижчання у вухах. Іноді при важкій АГ симптомами можуть бути втома, нудота, блювота, сплутаність свідомості, тривога, біль у грудях і

тремтіння м'язів. У цьому випадку йому слід проконсультуватися з лікарем і не приймати безрецептурні ліки. Пацієнтка також слід направити до лікаря, якщо вони вагітні, приймають будь-які ліки, що можуть викликати симптоми, або не реагують на терапію безрецептурними лікарськими засобами. Як і у випадку з будь-яким новим лікарським засобом, що відпускається за рецептом, пацієнта слід проінструктувати щодо будь-яких іАПФ і поінформувати про важливість дотримання режиму. Пацієнта слід поінформувати про те, коли очікувати полегшення симптомів.

Пацієнтів слід заохочувати продовжувати приймати ліки згідно з інструкцією для досягнення максимального полегшення симптомів. Пацієнтів також слід поінформувати про відповідні методи введення пероральних форм. Неправильне введення також може призвести до зниження ефективності, оскільки пацієнт не отримує повну рекомендовану дозу. Важливо, щоб пацієнти знали про поширені побічні ефекти та про те, коли вони повинні повідомляти свого лікаря.

Належна освіта та консультування пацієнтів можуть допомогти оптимізувати догляд за пацієнтами, підвищивши дотримання пацієнтом правил здоров'я. Фармацевт відіграє важливу роль у виявленні невиявлених або нелікованих захворювань, зміцнюючи співпрацю між усіма постачальниками медичних послуг для забезпечення оптимального лікування пацієнта та зменшення економічного тягаря АГ та супутніх захворювань, таких як ниркова недостатність.

При аналізі анкет відвідувачів аптек ми отримали наступні результати.

При відповіді на питання «Ви страждаєте на хронічну хворобу нирок з артеріальною гіпертезією? Якщо так, чи отримуєте ви замісну ниркову терапію? Вкажіть, яку» були отримані наступні результати (Рис. 3.3)

- 1) Я знаходжусь на гемодіалізі (35 %);
- 2) Я отримую перитонеальний діаліз (17 %);
- 3) У мене ХХН, але я не отримую замісну ниркову терапію (39 %);
- 4) У мене немає ХХН (9%).

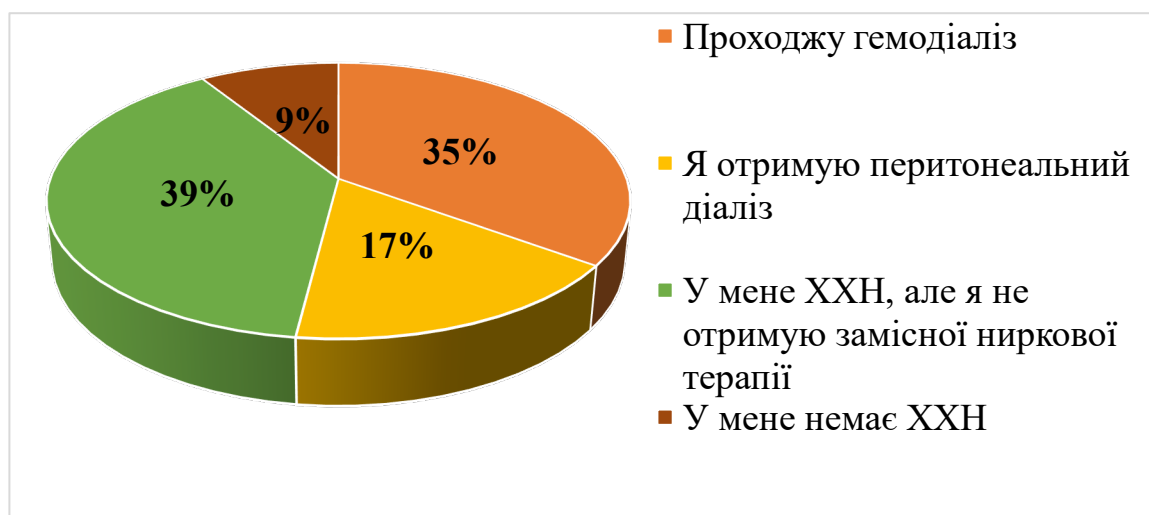


Рис. 3.3. Пацієнти із замісною нирковою терапією

Серед відповідей на запитання про правила застосування інгібіторів АПФ майже (80%) відвідувачів змогли вказати більше одного правила застосування інгібіторів АПФ (Рис.3.4).

- 1) Не використовуйте замітники солі під час прийому інгібіторів АПФ (66 %);
- 2) Регулярно перевіряйте артеріальний тиск і функцію нирок, як порадив лікар під час прийому цього препарату (20);
- 3) Ніколи не припиняйте приймати ліки, навіть якщо ви відчуваєте, що вони не діють, не обговоривши це з лікарем (14%).

На запитання «Чи були ви проінформовані лікарем та/або фармацевтом про правила раціонального застосування інгібіторів АПФ? Якщо так, то надайте таку інформацію» відповіді розподілилися наступним чином:

- 60 % респондентів відповіли «так, інформован лікарем про тривалу терапію»;
- 35 % респондентів відповіли «так, проінформован фармацевтом про правила прийому інгібіторів АПФ»;
- 5% з усіх респондентів вважають цю інформацію неважливою.



Рис. 3.4 Правила використання інгібіторів АПФ

Висновки до розділу 3

За результатами опитування фармацевтів слід зазначити, що поінформованість провізорів щодо правил раціонального використання інгібіторів АПФ є недостатньою, а деякі респонденти (5 %) не вважають цю інформацію взагалі важливою. Це може негативно позначитися на ефективності лікування. Згідно з опитуванням відвідувачів аптек, які приймають інгібітори АПФ для лікування АГ, 52 % з них отримують замісну ниркову терапію, 39 % мають АГ та ХХН, але не отримують замісної ниркової терапії, і лише 9 % пацієнтів не мають ХХН паралельно з АГ. За даними опитування відвідувачів аптек, варто відзначити, що велика кількість респондентів (80 %) змогли вказати хоча б одне правило раціонального застосування інгібіторів АПФ. Інша відповідь «Дотримуйтесь інструкцій із застосування» була лише 10 %. Позитивним моментом є те, що біль ніж половина респондентів (60%) були проінформовані як лікарем, так і (35%) фармацевтом про можливі побічні ефекти інгібіторів АПФ.

РОЗДІЛ 4

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ТА ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

4.1. Обговорення отриманих результатів

Артеріальна гіпертензія та ХХН є тісно взаємопов'язаними патофізіологічними станами, так що стійка гіпертензія може призвести до погіршення функції нирок, а прогресуюче зниження функції нирок може призвести до погіршення контролю артеріального тиску. Патофізіологія артеріальної гіпертензії при ХХН є складною і є наслідком багатьох факторів, включаючи зменшення маси нефрону, збільшення затримки натрію та збільшення позаклітинного об'єму, гіперактивність симпатичної нервової системи, активацію гормонів, включаючи ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, та ендотеліальну дисфункцію. .

Використання інгібіторів АПФ в даний час добре відоме для лікування гіпертензії та протеїнуричної ХХН. Серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду та гострий інфаркт міокарда, обидва з яких зазвичай супроводжуються ХХН. Дослідження показують помірно переконливі докази для того, щоб рекомендувати початкове або додаткове лікування інгібіторами АПФ для лікування артеріальної гіпертензії в усіх пацієнтів із ХХН для покращення результатів для нирок. Більшість рекомендацій для пацієнтів із ХХН вважають інгібітори АПФ антигіпертензивними засобами першої лінії. Інгібітори АПФ індукують еферентну артеріолярну вазодилатацію, що призводить до зниження внутрішньоклубочкового тиску і, таким чином, пригнічує протеїнурію.

Існують вагомні докази спостережень, що неконтрольована гіпертензія пов'язана з гіршими нирковими та серцево-судинними наслідками в усіх вікових групах. Незалежно від причини ХХН, неконтрольована (і потенційно важка) гіпертензія прискорює втрату ШКФ. Однак, чи сповільнює інтенсивне зниження АТ зниження ШКФ, менш ясно. Пацієнти з ХХН мають підвищений

серцево-судинний ризик, а артеріальна гіпертензія є одним із основних факторів ризику серцево-судинних подій та інсульту. Кілька рандомізованих досліджень порівнювали вплив різних цільових показників АТ на ниркові та серцево-судинні результати. У результаті цих досліджень визначено цільове лікування АТ для пацієнтів із ХХН.

Приблизно 1 % усіх пацієнтів із ХХН становлять діти та підлітки. Артеріальну гіпертензію виявляють у значної частини педіатричних пацієнтів із ХХН та ГНН, коливаючись від 50 % до 80 % залежно від стадії захворювання. В даний час порогові значення для діагностики АГ не відрізняються для дітей з ХХН або без нього. Оскільки з ростом відбувається фізіологічне підвищення АТ, поріг нормального АТ змінюється з віком і залежить від статі та зросту пацієнта. Як і у дорослих, артеріальна гіпертензія є сильним предиктором прогресування ХХН у дітей. Отже, адекватний контроль АТ залишається важливим напрямком лікування ХХН у дітей.

Зміни способу життя та дієти для лікування гіпертонії подібні для дітей і дорослих. Початковим антигіпертензивним препаратом для дітей із ХХН та артеріальною гіпертензією є або інгібітори АПФ, якщо немає протипоказань до застосування цього засобу.

4.2. Практичні рекомендації для фармацевтів щодо ефективності та безпеки застосування іАПФ у хворих на ХХН з АГ, які перебувають на ТЗНТ (хронічний гемодіаліз)

Виходячи з принципу раціональності в тактиці фармакотерапії будь-якого захворювання, насамперед необхідно орієнтуватися на конкретну клінічну ситуацію (конкретного хворого). Тільки враховуючи індивідуальні особливості, можна обґрунтувати вибір адекватних препаратів, лікарських форм, доз і шляхів введення препарату, а також допустиму тривалість лікування (рис. 4.1).

Тому фармацевтам у своїй практиці, дотримуючись принципу

прецизійної терапії, доводиться чітко диференціювати фенотипові форми гіпертензії при хронічній хворобі нирок за схемою (рис. 4.1).

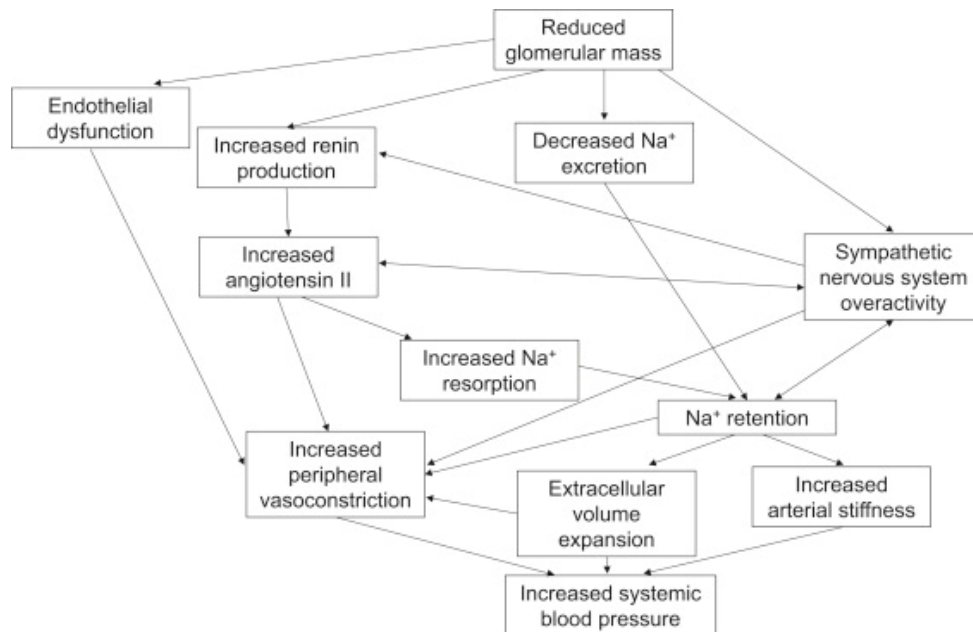


Рис. 4.1. Патофізіологічні механізми артеріальної гіпертензії при хронічній хворобі нирок

Зниження натрію з середнього високого звичайного рівня споживання натрію (201 ммоль/день) до середнього рівня 66 ммоль/день, що нижче рекомендованого верхнього рівня 100 ммоль/день (5,8 г солі), може бути рекомендовано фармацевтом як нефармакологічна терапія для лікування АГ. Деякі установи охорони здоров'я у рекомендаціях щодо дієти (ADG 2015) припускають, що зменшення споживання солі з «високого» до «низького» рівня пов'язане зі зниженням систолічного та діастолічного артеріального тиску (САТ і ДАТ), що може призвести до зниження смертності.

Есенціальна гіпертонія спостерігається в основному в суспільствах, в яких споживання солі перевищує 100 ммоль/день (2,3 г натрію), а дієта з низьким вмістом солі знижує артеріальний тиск. Рекомендується, щоб пацієнти з гіпертензією обмежували споживання солі до < 100 ммоль/день, а для пацієнтів із ХХН цей показник був додатково знижений до <90 ммоль/день у нещодавніх клінічних рекомендаціях KDIGO.

Практичні рекомендації фармацевтам:

1 ІАПФ можуть бути використані як препарат першої лінії лікування АГ у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі.

2 ІАПФ знижують внутрішньоклубочковий тиск, а також системний АТ, що сприяє на уповільнення прогресування ХХН.

3 ІАПФ знижують виведення білка приблизно на 35-40 %, що більше, ніж інші антигіпертензивні засоби.

4 Ефекти іАПФ можуть відрізнятися від пацієнта до пацієнта та призначаються відповідно до стану здоров'я:

- Раміприл – найнижчий ризик смерті з будь-якої причини.
- Каптоприл – перший іАПФ, схваленим для використання в США, і досі широко використовується для лікування АГ та серцевої недостатності.
- Еналаприл – ефективно знижує АТ, одночасно покращує роботу серця.
- Трандолаприл – більш успішно знижує САТ, ніж ДАТ.

5 ІАПФ є безпечними, якщо приймати їх у рекомендованих дозах. Однак є деякі побічні ефекти, пов'язані з ними, які включають:

- сухий кашель, який може стати хронічним і тривати місяцями;
- гіперкаліємія – нормальний рівень калію в крові 3,5-5,0 мекв/л, 5,1-6,0 мекв/л вказують на легку гіперкаліємію; 6,1-7,0 мекв/л є помірною гіперкаліємією; вище 7,0 мекв/л є серйозною гіперкаліємією.

- зниження ШКФ;
- ортостатична гіпотензія та ефект першої дози;
- ангіоневротичний набряк шиї, голови або кишківника.

6 Ризик аномалій розвитку плода або викидня у вагітних жінок.

7 Найпоширенішим побічним ефектом гемодіалізу є низький АТ, який може виникнути, коли під час лікування з крові виводиться занадто багато рідини. Це слід враховувати при виборі дози іАПФ. Фармацевт повинен повідомити пацієнта про цей побічний ефект.

8 Фармацевт повинен зосередитися на безпеці використання іАПФ та попередити про побічні ефекти, щоб забезпечити ефективне та найбезпечніше лікування пацієнтів. У разі будь-яких побічних ефектів, зазначених вище, фармацевт повинен направити пацієнта до свого лікаря.

4.3. Практичні рекомендації для ХГП щодо ефективності та безпеки застосування іАПФ при лікуванні ХХН з АГ

Пацієнти повинні знати, що таке відповідальне самолікування. Цю інформацію має надати йому фармацевт як частину фармацевтичної опіки. Пацієнт повинен суворо дотримуватися рекомендацій фармацевта. Якщо на тлі лікування після прийому інгібітору АПФ симптоми не зменшуються або симптоми прогресують, пацієнту необхідно обов'язково проконсультуватися з лікарем. Пацієнта необхідно поінформувати про критерії вибору іАПФ, правила їх раціонального застосування, особливо про обмеження споживання натрію. Пацієнт повинен знати критерії безпеки для застосування іАПФ, особливо регулярно перевіряти АТ і функцію нирок.

Основні рекомендації, яких слід знати пацієнту під час прийому іАПФ для лікування АГ при гемодіалізі:

1) ІАПФ слід приймати натщесерце за годину до їжі. Дотримуйтеся інструкцій щодо того, як часто приймати цей препарат. Кількість доз, які пацієнт приймає щодня, проміжок часу між дозами та тривалість прийому ліків залежатимуть від типу призначеного іАПФ, а також від стану хворого.

2) Не використовуйте замінники солі під час прийому іАПФ. Ці замінники містять натрій і калій, а іАПФ змушують організм утримувати натрій і калій. Дізнайтеся, як читати етикетки харчових продуктів, щоб вибрати продукти з низьким вмістом натрію та калію. Дієтолог може допомогти пацієнту підібрати правильні продукти.

3) Уникайте безрецептурних нестероїдних протизапальних препаратів. Ці препарати можуть спричинити затримку натрію та води в організмі та

зменшити дію іАПФ. Перед прийомом будь-яких протизапальних препаратів пацієнт повинен проконсультуватися з лікарем.

4) Під час прийому іАПФ регулярно перевіряйте АТ і функцію нирок відповідно до рекомендацій лікаря.

5) Ніколи не припиняйте прийом ліків, навіть якщо відчуваєте, що вони не діють, попередньо не обговоривши це з лікарем, оскільки симптоми можуть не зменшитися відразу. Однак тривале застосування іАПФ допомагає контролювати АГ та знижує ризик погіршення стану пацієнта.

Висновки до розділу 4

На основі аналізу анкети розроблено практичні рекомендації для провізорів та відвідувачів аптек (пацієнтів) щодо безпечності інгібіторів АПФ для лікування артеріальної гіпертензії у хворих на хронічну хворобу нирок та сольової дієти як немедикаментозного засобу лікування артеріальної гіпертензії.

На основі аналізу анкети розроблено практичні рекомендації для відвідувачів аптек щодо контролю симптомів артеріальної гіпертензії при хронічній хворобі нирок.

Враховуючи все вищевикладене, безпечне лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів із хронічною хворобою нирок із застосуванням інгібіторів АПФ залишається актуальною проблемою та потребує подальшого вивчення та вдосконалення.

ВИСНОВКИ

1. За результатами огляду літератури артеріальна гіпертензія у хворих на гемодіалізі є поширеною проблемою. Це вимагає достатніх фінансових витрат на лікування як від держави, так і від пацієнта. Гемодіаліз є одним із замісних методів ниркової терапії, який забезпечує екстракорпоральне видалення продуктів життєдіяльності з крові, коли нирки перебувають у стані ниркової недостатності.

2. Одним із найпоширеніших антигіпертензивних засобів є інгібітори АПФ у різних дозах. Інгібітори АПФ є основним засобом лікування багатьох серцево-судинних захворювань. Ефективність інгібіторів АПФ дуже схожа. Раціональний вибір слід робити з урахуванням біодоступності, фармакокінетики та факторів, що впливають на прихильність пацієнта до лікування.

3. За результатами опитування фармацевтів щодо їх інформованості про раціональне застосування іАПФ у хворих на хронічну хворобу нирок з артеріальною гіпертензією, які перебувають на тривалій замісній нирковій терапії (хронічний гемодіаліз) слід зазначити, що поінформованість останніх щодо правил раціонального застосування інгібіторів АПФ є недостатньою. Це може негативно вплинути на ефективність і безпеку лікування.

4. Згідно з результатами опитування відвідувачів аптек (хронічних гемодіалітичних пацієнтів), обізнаність пацієнта щодо застосування інгібіторів АПФ є недостатньою. Пацієнти повинні знати їх переваги, побічні ефекти, а також як керувати цими побічними ефектами та уникати їх.

5. На основі аналізу анкет розроблено практичні рекомендації для фармацевтів і пацієнтів щодо застосування інгібіторів АПФ іАПФ у хворих на хронічну хворобу нирок з артеріальною гіпертензією, які перебувають на тривалій замісній нирковій терапії (хронічний гемодіаліз) з акцентом на критерії ефективності та безпеки лікування. Основні пункти – ефективність і безпека інгібіторів АПФ залежать від правильного застосування цих ліків; будь-яка зміна доз або способу прийому інгібіторів АПФ без консультації

фармацевта чи лікаря може призвести до погіршення стану пацієнта та появи серйозних побічних ефектів, таких як гіперкаліємія, зниження ШКФ та гіпотензія; періодичний контроль сироваткового калію, артеріального тиску та ШКФ є найкращим способом уникнути побічних ефектів, спричинених інгібіторами АПФ.

6. Враховуючи все вищевикладене, питання раціональної терапії артеріальної гіпертензії у хворих на хронічну хворобу нирок інгібіторами АПФ залишаються актуальною проблемою та потребують подальшого вивчення та вдосконалення.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. National Kidney Foundation. K-DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
2. KDIGO. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):1-150.
3. Kidney Failure: Choosing a Treatment That's Right for You. National Kidney and Urologic Diseases Information Clearinghouse guidance. Archived from the original on 2010-09-16.
4. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Pletcher MJ, Goldman L: Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular.
5. Hecking M, Karaboyas A, Saran R, Sen A, Inaba M, Rayner H, et al. Dialysate sodium concentration and the association with interdialytic weight gain, hospitalization, and mortality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:92–100.
6. Zoccali C, Moissl U, Chazot C, Mallamaci F, Tripepi G, Arkossy O, et al. Chronic fluid overload and mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:2491–7.
7. Sinha, Arjun D, and Rajiv Agarwal. Setting the dry weight and its cardiovascular implications. *Seminars in dialysis* vol. 30,6 (2017): 481-488. doi:10.1111/sdi.12624
8. *J Am Soc Nephrol.* 2014 Aug; 25(8): 1630–1646. Published online 2014 Apr 3. doi: 10.1681/ASN.2013060601
9. Agarwal R, Flynn J, Pogue V, Rahman M, Reisin E, Weir MR. Assessment and management of hypertension in patients on dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(8):1630-1646. doi:10.1681/ASN.2013060601
10. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013 Jan;3(1):19-62.
11. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, Kurella Tamura M, Feldman HI. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis.*

2014 May;63(5):713-35.

12. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017 Mar 25;389(10075):1238-1252.

13. Bikbov B, Purcell C, A. Levey A, S. et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020; 395: 709-733

14. Caskey F. J. Prevalence and incidence of renal disease in disadvantaged communities in Europe. *Clin Nephrol*. 2016; 86: 34-36

15. Garcia M, Hernandez B, Ellington T, G. et al. A lack of decline in major nontraumatic amputations in Texas: contemporary trends, risk factor associations, and impact of revascularization. *Diabetes Care*. 2019; 42: 1061-1066

16. Crews D, C. Bello A, K. Saadi G. World Kidney Day Steering Committee Burden, access, and disparities in kidney disease. *Kidney Int Rep*. 2019; 4: 372-379

17. Curtis S, Komenda P. Screening for chronic kidney disease: moving toward more sustainable health care. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2020; 29: 333-338

18. Li P, K. Garcia-Garcia G, Lui S, F. et al. World Kidney Day Steering Committee Kidney health for everyone everywhere—from prevention to detection and equitable access to care. *Kidney Int*. 2020; 97: 226-232

19. Crews D, C. Liu Y, Boulware L, E. Disparities in the burden, outcomes, and care of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014; 23: 298-305

20. Morton R, L. Schlackow I, Mihaylova B, et al. The impact of social disadvantage in moderate-to-severe chronic kidney disease: an equity-focused systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2016; 31: 46-56

21. Nicholas S, B. Kalantar-Zadeh K, Norris K, C. Socioeconomic disparities in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015; 22: 6-15

22. Judd, Eric, and David A Calhoun. Management of hypertension in CKD: beyond the guidelines. *Advances in chronic kidney disease* vol. 22,2 (2015): 116-22. doi:10.1053/j.ackd.2014.12.001

23. Cai G, Zheng Y, Sun X, Chen X. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in elderly adults with chronic kidney disease: results from

the survey of Prevalence, Awareness, and Treatment Rates in Chronic Kidney Disease Patients With Hypertension in China. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61(12):2160–2167.

24. Aeddula NR, Bardhan M, Baradhi KM. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Sep 13, 2021. Sickle Cell Nephropathy.

25. American Diabetes Associations. Standards of medical care in diabetes—2013. *Diabetes Care.* 2013;36(suppl 1):S11–S66.

26. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014;16(1):14–26.

27. Taler SJ, Agarwal R, Bakris GL, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for management of blood pressure in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(2):201–213.

28. Kovesdy CP, Bleyer AJ, Molnar MZ, et al. Blood pressure and mortality in U.S. veterans with chronic kidney disease: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2013;159(4):233–242.

29. K. Rahimi, C.A. Emdin, S. MacMahon The epidemiology of blood pressure and its worldwide management *Circ. Res.*, 116 (2015), pp. 925-936

30. J.E. Hall, J.M. do Carmo, A.A. da Silva, Z. Wang, M.E. Hall Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms *Circ Res*, 116 (2015), pp. 991-1006

31. S. Padmanabhan, M. Caulfield, A.F. Dominiczak Genetic and molecular aspects of hypertension *Circ. Res.*, 116 (2015), pp. 937-959

32. L. Te Riet, J.H. van Esch, A.J. Roks, A.H. van den Meiracker, A.H. Danser Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations *Circ. Res.*, 116 (2015), pp. 960-975

33. G. Grassi, A. Mark, M. Esler The sympathetic nervous system alterations in human hypertension *Circ. Res.*, 116 (2015), pp. 976-990

34. S. Laurent, P. Boutouyrie The structural factor of hypertension: large and small artery alterations *Circ. Res.*, 116 (2015), pp. 1007-1021

35. B.A. Kemp, N.L. Howell, S.R. Keller, J.J. Gildea, S.H. Padia, R.M. Carey AT2 receptor activation prevents sodium retention and reduces blood pressure in angiotensin II-dependent hypertension *Circ. Res.*, 119 (2016), pp. 532-543
36. B.A. Kemp, N.L. Howell, J.J. Gildea, S.R. Keller, S.H. Padia, R.M. Carey AT2 receptor activation induces natriuresis and lowers blood pressure *Circ. Res.*, 115 (2014), pp. 388-399
37. J. Varagic, S. Ahmad, S. Nagata, C.M. Ferrario ACE2: angiotensin II/angiotensin-(1-7) balance in cardiac and renal injury *Curr. Hypertens. Rep.*, 16 (2014), p. 420
38. N.E. Clarke, A.J. Turner Angiotensin-converting enzyme 2: the first decade *Int. J. Hypertens.*, 2012 (2012), p. 307315
39. N.E. Clarke, A.J. Turner Angiotensin-converting enzyme 2: the first decade *Int. J. Hypertens.*, 2012 (2012), p. 307315
40. T.M. Cunha, W.G. Lima, M.E. Silva, R.A. Souza Santos, M.J. Campagnole-Santos, A.C. Alzamora The nonpeptide ANG-(1-7) mimic AVE 0991 attenuates cardiac remodeling and improves baroreflex sensitivity in renovascular hypertensive rats *Life Sci.*, 92 (2013), pp. 266-275
41. J. Ménard, D.F. Rigel, C. Watson, A.Y. Jeng, F. Fu, M. Beil, et al. Aldosterone synthase inhibition: cardiorenal protection in animal disease models and translation of hormonal effects to human subjects *J. Transl. Med.*, 12 (2014), p. 340
42. K. Andersen, D. Hartman, T. Peppard, D. Hermann, P. Van Ess, M. Lefkowitz, et al. The effects of aldosterone synthase inhibition on aldosterone and cortisol in patients with hypertension: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 14 (2012), pp. 580-587
43. L. Yin, Q. Hu, J. Emmerich, M.M. Lo, E. Metzger, A. Ali, et al. Novel pyridyl- or isoquinoliny-substituted indolines and indoles as potent and selective aldosterone synthase inhibitors *J. Med. Chem.*, 57 (2014), pp. 5179-5189
44. S.M. Weldon, M.A. Cerny, K. Gueneva Boucheva, D. Cogan, X. Guo, N. Moss, et al. Selectivity of BI 689648, a novel, highly selective aldosterone synthase inhibitor: comparison with FAD286 and LCI699 in nonhuman primates *J.*

Pharmacol. Exp. Ther., 359 (2016), pp. 142-150

45. Y. Nakamura, Y. Yamazaki, S. Konosu-Fukaya, K. Ise, F. Satoh, H. Sasano Aldosterone biosynthesis in the human adrenal cortex and associated disorders *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 153 (2015), pp. 57-62

46. M.J. Young, G.K. Adler Aldosterone, the mineralocorticoid receptor and mechanisms of cardiovascular disease *Vitam. Horm.*, 109 (2019), pp. 361-385

47. A. Cannavo, L. Bencivenga, D. Liccardo, A. Elia, F. Marzano, G. Gambino, et al. Aldosterone and mineralocorticoid receptor system in cardiovascular physiology and pathophysiology *Oxidative Med. Cell. Longev.*, 2018 (2018), p. 11204598

48. P. Pantelidis, M. Sideris, M. Viigimaa, K. Avranas, P. Deligkaris, I. Zografou, et al. The mechanisms of actions of aldosterone and its antagonists in cardiovascular disease *Curr. Pharm. Des.*, 24 (2018), pp. 5491-5499

49. Y.Y. Zhang, Y. Yu, C. Yu Antifibrotic roles of RAAS blockers: update *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1165 (2019), pp. 671-691

50. G. Colussi, C. Catena, L.A. Sechi Spironolactone, eplerenone and the new aldosterone blockers in endocrine and primary hypertension *J. Hypertens.*, 31 (2013), pp. 3-15

51. P. Kolkhof, M. Delbeck, A. Kretschmer, W. Steinke, E. Hartmann, L. Bärfacker, et al. Finerenone, a novel selective nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist protects from rat cardiorenal injury *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 64 (2014), pp. 69-78

52. J. Grune, V. Benz, S. Brix, J. Salatzki, A. Blumrich, B. Höft, et al. Steroidal and nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonists cause differential cardiac gene expression in pressure overload-induced cardiac hypertrophy *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 67 (2016), pp. 402-411

53. L.C. Liu, E. Schutte, R.T. Gansevoort, P. van der Meer, A.A. Voors Finerenone: third-generation mineralocorticoid receptor antagonist for the treatment of heart failure and diabetic kidney disease *Expert Opin. Investig. Drugs*, 24 (2015), pp. 1123-1135

54. J. Gao, Y. Marc, X. Iturrioz, V. Leroux, F. Balavoine, C. Llorens-Cortes

A new strategy for treating hypertension by blocking the activity of the brain renin-angiotensin system with aminopeptidase a inhibitors Clin. Sci., 127 (2014), pp. 135-148

55. Y. Marc, J. Gao, F. Balavoine, A. Michaud, B.P. Roques, C. Llorens-Cortes Central antihypertensive effects of orally active aminopeptidase a inhibitors in spontaneously hypertensive rats Hypertension, 60 (2012), pp. 411-418

56. F. Balavoine, M. Azizi, D. Bergerot, N. De Mota, R. Patouret, B.P. Roques, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating phase I study of QGC001, a centrally acting aminopeptidase a inhibitor prodrug Clin. Pharmacokinet., 53 (2014), pp. 385-395

57. M. Azizi, P.Y. Courand, T. Denolle, P. Delsart, V. Zhygalina, L. Amar, et al. A pilot double-blind randomized placebo-controlled crossover pharmacodynamic study of the centrally active aminopeptidase A inhibitor, firibastat, in hypertension J. Hypertens., 37 (2019), pp. 1722-1728

58. K.C. Ferdinand, F. Balavoine, B. Besse, H.R. Black, S. Desbrandes, H.C. Dittrich, et al. Efficacy and safety of firibastat, a first-in-class brain aminopeptidase A inhibitor, in hypertensive overweight patients of multiple ethnic origins Circulation, 140 (2019), pp. 138-146

59. A. Couvineau, M. Laburthe VPAC receptors: structure, molecular pharmacology and interaction with accessory proteins Br. J. Pharmacol., 166 (2012), pp. 42-50

60. E.I. Boesen Endothelin receptors, renal effects and blood pressure Curr. Opin. Pharmacol., 21 (2015), pp. 25-34

61. M. Burnier Update on endothelin receptor antagonists in hypertension Curr. Hypertens. Rep., 20 (2018), p. 51

62. M. Iglarz, A. Bossu, D. Wanner, C. Bortolamiol, M. Rey, P. Hess, et al. Comparison of pharmacological activity of macitentan and bosentan in preclinical models of systemic and pulmonary hypertension Life Sci., 118 (2014), pp. 333-339

63. N. Dhaun, R. Moorhouse, I.M. MacIntyre, V. Melville, W. Oosthuyzen, R.A. Kimmitt, et al. Diurnal variation in blood pressure and arterial stiffness in chronic kidney disease: the role of endothelin-1 Hypertension, 64 (2014), pp. 296-

64. W. Yuan, G. Cheng, B. Li, Y. Li, S. Lu, D. Liu, et al. Endothelin-receptor antagonist can reduce blood pressure in patients with hypertension: a meta-analysis *Blood Press.*, 26 (2017), pp. 139-149

65. Franz H. Messerli, Sripal Bangalore, Chirag Bavishi, Stefano F. Rimoldi, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertension: To Use or Not to Use?, *Journal of the American College of Cardiology*, Volume 71, Issue 13, 2018, Pages 1474-1482

66. Muneer, Kader, and Anishkumar Nair. "Angiotensin-converting enzyme inhibitors and receptor blockers in heart failure and chronic kidney disease - Demystifying controversies." *Indian heart journal* vol. 69,3 (2017): 371-374. doi:10.1016/j.ihj.2016.08.007

67. Singh J., Kandala J., John Camm A. Non-pharmacological modulation of the autonomic tone to treat heart failure. *Eur Heart J.* 2013;35(2):77–85.

68. Heywood J., Burnett J. *Cardiotext* Pub.; Minneapolis: 2012. *The Cardiorenal Syndrome.*

69. Szczotka B, Jaźwińska-Tarnawska E, Wedlarski R, Łapiński Ł, Wiela-Hojeńska A. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia nadciśnienia tętniczego inhibitorami konwertazy angiotensyny. Porównanie leków oryginalnych i generycznych [Evaluation of efficacy and safety of hypertension treatment with original angiotensin-converting enzyme inhibitors: the comparison of original and generic formulations]. *Pol Merkur Lekarski.* 2013 Mar;34(201):140-4. Polish. PMID: 23700822.

Національний фармацевтичний університет

Факультет медико-фармацевтичних технологій
Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації
Ступінь вищої освіти магістр
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітня програма Клінічна фармація

ЗАТВЕРДЖУЮ
В.о. завідувача кафедри
клінічної фармакології
та клінічної фармації

Тетяна САХАРОВА
«02» вересня 2022 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА ВИЩОЇ ОСВІТИ

Оксана ЧЕРТКОВА

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Дослідження раціональності застосування інгібіторів апф у хворих на хронічну хворобу нирок які перебувають на тривалій замісній нирковій терапії»
керівник кваліфікаційної роботи: Тетяна ЖУЛАЙ, к.фарм.н., асистент
затверджений наказом НФаУ від «01» листопада 2022 року № 239
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: грудень 2022 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: артеріальна гіпертензія, хронічна хвороба нирок, тривалюча замісна ниркова терапія, гемодіаліз, раціональне застосування, інгібітори АПФ, ефективність та безпека терапії, якість життя
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): провести огляд літератури з лікування артеріальної гіпертензії у хворих на хронічний гемодіаліз; проаналізувати критерії дії інгібіторів АПФ; розробити анкету для провізорів та хворих на хронічний гемодіаліз; проводити анкетування та обробляти експериментальні дані; розробити практичні рекомендації щодо застосування різних інгібіторів АПФ у лікуванні артеріальної гіпертензії у хворих на хронічний гемодіаліз
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень):
таблиць – 4 , рисунків – 14

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
1	Тетяна ЖУЛАЙ, асистент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації	Тетяна ЖУЛАЙ, 02.09.2022	Оксана ЧЕРТКОВА, 02.09.2022
2	Тетяна ЖУЛАЙ, асистент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації	Тетяна ЖУЛАЙ, 02.09.2022	Оксана ЧЕРТКОВА, 02.09.2022
3	Тетяна ЖУЛАЙ, асистент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації	Тетяна ЖУЛАЙ, 02.09.2022	Оксана ЧЕРТКОВА, 02.09.2022

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

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1.	Проведення літературного огляду по проблематиці роботи.	Вересень 2022	виконано
2.	Анкетування фармацевтів та відвідувачів аптеки.	Жовтень 2021	виконано
3.	Обробка експериментальних даних.	Листопад 2022	виконано
4.	Написання роботи.	Грудень 2022	виконано
5.	Оформлення роботи та супровідних документів і подача до ЕК НФаУ.	Грудень 2022 – січень 2023	виконано

Здобувач вищої освіти

Оксана ЧЕРТКОВА,

Керівник кваліфікаційної роботи

Тетяна ЖУЛАЙ

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 239
по Національному фармацевтичному університету
від 01 листопада 2022 року

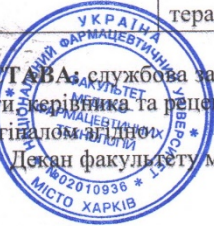
Затвердити тему, керівника та рецензента кваліфікаційної роботи здобувачу вищої освіти заочної форми навчання факультету медико-фармацевтичних технологій НФаУ 2023 року випуску:

№ 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
5.	Черткова Оксана Нафанівна	Дослідження раціональності застосування інгібіторів АПФ у хворих на хронічну хворобу нирок, які перебувають на тривалій замісній нирковій терапії	Study of ACE inhibitors' rational use in chronic kidney disease patients with continuous renal replacement therapy	ас. Жулай Т.С.	доц. Оклей Д.В.

ПІДСТАВА: службова записка завідувача кафедри про затвердження теми кваліфікаційної роботи керівника та рецензента.
З оригіналом від Діно

Декан факультету медико-фармацевтичних технологій

 О.І. Набока



ВИСНОВОК

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

№ 111278 від «24» січня 2023 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Черткової Оксани Нафанівни, 5 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «ДОСЛІДЖЕННЯ РАЦІОНАЛЬНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ІНГІБІТОРІВ АПФ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК ЯКІ ПЕРЕБУВАЮТЬ НА ТРИВАЮЧІЙ ЗАМІСНІЙ НИРКОВІЙ ТЕРАПІЇ/ Study of ACE inhibitors' rational use in chronic kidney disease patients with continuous renal replacement therapy», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

1%

18%

ВІДГУК

**наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти
магістр, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація**

Оксани ЧЕРТКОВОЇ

**на тему: «Дослідження раціональності застосування інгібіторів АПФ у
хворих на хронічну хворобу нирок які перебувають на тривалій замісній
нирковій терапії»**

Актуальність теми. Артеріальна гіпертензія часто зустрічається у пацієнтів з хронічною хворобою нирок. Поширеність коливається від 60 % до 90 % залежно від стадії хронічної хвороби нирок та її причини. Артеріальна гіпертензія залишається основною причиною термінальної стадії захворювання нирок в Україні. Неконтрольована гіпертензія також пов'язана з вищим ризиком серцево-судинної захворюваності та смертності.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Дослідження, проведені в цій роботі, є основою для подальших клініко-фармацевтичних досліджень, розробки та впровадження принципів оптимізації використання інгібіторів АПФ. Реалізація цих принципів і положень у практичній медицині та фармації сприятиме підвищенню ефективності та безпеки лікування артеріальної гіпертензії у хронічних гемодіалітичних пацієнтів.

Оцінка роботи. Робота виконана на достатньому науково-методичному рівні. За актуальністю, науковою новизною та практичною значущістю повністю відповідає вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Робота виконана у повному обсязі, оформлена відповідно до чинних вимог «Положення про порядок підготовки та захисту кваліфікаційних робіт у Національному фармацевтичному університеті» та може бути рекомендована до подачі в ЕК з метою подальшого захисту.

Науковий керівник

Тетяна ЖУЛАЙ

«05» грудня 2022 р.

РЕЦЕНЗІЯ

**на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти магістр, спеціальності 226
Фармація, промислова фармація**

Оксани ЧЕРТКОВОЇ

**на тему: «Дослідження раціональності застосування інгібіторів АПФ у
хворих на хронічну хворобу нирок які перебувають на тривалій замісній
нирковій терапії»**

Актуальність теми. Зв'язок між артеріальною гіпертензією (АГ) та хронічною хворобою нирок (ХХН) добре відомий, і ХХН є, безумовно, найпоширенішою причиною вторинної АГ. Патогенез АГ у пацієнтів з ХНН є складним і багатофакторним, що може пояснити, чому вона резистентна до лікування. Огляд літератури, проведений за темою дослідження, ілюструє стан прихильності пацієнтів до лікування на сьогодні та окреслює перспективи досліджень у цьому напрямі. Застосування інгібіторів АПФ є патогенетично обґрунтованим у хворих на хронічну хворобу нирок які перебувають на тривалій замісній нирковій терапії. Відповідно, наукове дослідження Оксани Черткової є наразі актуальним.

Теоретичний рівень роботи. Літературний огляд, проведений по тематиці дослідження, ілюструє сучасний стан вітчизняного ринку гіпотензивних препаратів, зокрема, інгібіторів АПФ, та окреслює перспективи проведення досліджень у даному науковому напрямку, пов'язаних з наданням належної фармацевтичної опіки відвідувачам аптек (пацієнтам), які страждають на ХХН з АГ та перебувають на тривалій замісній нирковій терапії щодо раціонального використання інгібіторів АПФ.

Пропозиції автора з теми дослідження. Положення автора роботи щодо принципів раціонального використання інгібіторів АПФ мають практичне значення для сучасної системи охорони здоров'я.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. За результатами досліджень розроблено підходи до раціонального застосування

інгібіторів АПФ у хворих на АГ, які перебувають на хронічному гемодіалізі. Автор обговорює основні підходи до підвищення ефективності та безпеки лікування інгібіторами АПФ при ХХН. Запропоновано практичні рекомендації для всіх учасників лікувального процесу – лікар, пацієнт, фармацевт.

Недоліки роботи. Поодинокі граматичні та орфографічні помилки не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

Загальний висновок і оцінка роботи. Робота відповідає вимогам, що висуваються до кваліфікаційних робіт в НФаУ та може бути рекомендована до захисту.

Рецензент _____

проф. Деніс ОКЛЕЙ

«12» 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: **«Дослідження раціональності застосування інгібіторів АПФ у хворих на хронічну хворобу нирок які перебувають на тривалій замісній нирковій терапії» / «Study of ACE inhibitors' rational use in chronic kidney disease patients with continuous renal replacement therapy»**
здобувача вищої освіти 5 курсу, спеціальність – 226 Фармація, промислова фармація, освітня програма – Клінічна фармація (для осіб, що мають ОКР «молодший спеціаліст» за напрямом «Медицина»), ступінь вищої освіти – магістр, термін навчання – 4 р. 6 міс., заочна форма навчання, НФаУ 2023 року випуску

Черткової Оксани Нафанівни

прізвище, ім'я та по батькові

Керівник: асистент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, к.мед.н., Жулай Т.С.

Рецензент: професор закладу вищої освіти кафедри хірургічних хвороб Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, д.мед.н., доцент Оклей Д.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. Колодезна;
асистент К.В. Ветрова; асистент Ю.В. Тимченко

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

Черткової Оксани Нафанівни

прізвище, ім'я та по батькові

На тему: **«Дослідження раціональності застосування інгібіторів АПФ у хворих на хронічну хворобу нирок які перебувають на тривалій замісній нирковій терапії» / «Study of ACE inhibitors' rational use in chronic kidney disease patients with continuous renal replacement therapy»**

В.о. завідувача кафедри _____

(підпис)

Тетяна САХАРОВА

Секретар _____

(підпис)

Катерина ТКАЧЕНКО

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувач вищої освіти Оксана ЧЕРТКОВА до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Клінічна фармація на тему: «Дослідження раціональності застосування інгібіторів АПФ у хворих на хронічну хворобу нирок які перебувають на тривалій замісній нирковій терапії»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Ольга НАБОКА /

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувач вищої освіти Оксана ЧЕРТКОВА виконала весь обсяг робіт. Кваліфікаційна робота може бути рекомендована до подачі в ЕК НФаУ для подальшого її захисту.

Керівник кваліфікаційної роботи

Тетяна ЖУЛАЙ

«05» грудня 2022 р.

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Оксана ЧЕРТКОВА допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

В.о.завідувача кафедри
клінічної фармакології та клінічної фармації

Тетяна САХАРОВА

«20» грудня 2022 р.

Кваліфікаційну роботу захищено

у Екзаменаційній комісії

«___» лютого 2023 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,

доктор медичних наук, професор

_____ / Наталія БЕЗДІТКО /