

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ  
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
факультет по подготовке иностранных граждан  
кафедра фармакологии и фармакотерапии**

**КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**

**по теме: «СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ  
РАЗНЫХ ГРУПП ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ»**

**Выполнил:** соискатель высшего образования группы  
Фм18(5,0д)і-08

специальности 226 Фармация, промышленная фармация  
образовательной программы Фармация

Зинеб БЕНАЛЛАЛ

**Руководитель:** доцент заведения высшего образования  
кафедры фармакологии и фармакотерапии, к.фарм.н., доцент  
Анатолий МАТВИЙЧУК

**Рецензент:** доцент заведения высшего образования кафедры  
нормальной и патологической физиологии, д.мед.н., доцент  
Олег ГЛАДЧЕНКО

## АННОТАЦИЯ

Квалификационная работа посвящена исследованию осведомленности врачей относительно применения лекарственных средств антигипертензивного действия в Украине с целью разработки эффективных мер по повышению эффективности и безопасности фармакотерапии этого заболевания.

Общий объем работы – 50 страниц. Работа состоит из вступления, 3 разделов, содержит 8 таблиц, 33 источника литературы.

*Ключевые слова:* артериальная гипертензия, фармакотерапия, врачи, эффективность, безопасность.

## ANNOTATION

The qualification work is devoted to the study of doctors' awareness of the use of antihypertensive drugs in Ukraine in order to develop effective measures to improve the effectiveness and safety of pharmacotherapy for this disease.

The total amount of work is 50 pages. The work consists of an introduction, 3 sections, contains 8 tables, 33 sources of literature.

*Key words:* arterial hypertension, pharmacotherapy, doctors, efficacy, safety.

# СОДЕРЖАНИЕ

## ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВСТУПЛЕНИЕ.....	5
<b>РАЗДЕЛ 1. РОЛЬ СОЦИАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ПОВЫШЕНИИ КАЧЕСТВА ОКАЗАНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ (обзор литературы).....</b>	<b>9</b>
1.1. Социальная значимость артериальной гипертензии в Украине.....	9
1.2. Современные подходы к фармакотерапии гипертонической болезни.....	9
1.3 Основные классы препаратов, используемых для лечения гипертонической болезни.....	11
<b>Выводы к разделу 1.....</b>	<b>34</b>
<b>РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>35</b>
2.1 Методика проведения исследования.....	35
2.2 Разработка методологии опроса врачей.....	35
<b>Выводы к разделу 2.....</b>	<b>35</b>
<b>РАЗДЕЛ 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ .....</b>	<b>36</b>
3.1 Анализ факторов, определяющих тактику лечения больных артериальной гипертензией с точки зрения врача.....	37
3.2 Анализ и систематизация данных, полученных в результате проведенного исследования.....	39
<b>Выводы к разделу 3.....</b>	<b>49</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>50</b>
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....</b>	<b>51</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ</b>	

## ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия;

АГП – антигипертензивные препараты;

АГТ – антигипертензивная терапия;

АД – артериальное давление;

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II;

БАБ –  $\beta$ -адреноблокаторы;

ВООЗ – Всемирная организация здравоохранения;

ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента;

ИБС – ишемическая болезнь сердца;

МНН – международное непатентованное название;

МС – метаболический синдром;

СД – сахарный диабет;

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

## ВСТУПЛЕНИЕ

### Актуальность темы

В XXI веке значительная распространенность артериальной гипертензии (АГ) остается ведущей медико-социальной проблемой, которая привлекает внимание интернистов во всем мире. АГ – наиболее распространенное неинфекционное заболевание на Земле в значительной степени определяет высокую смертность лиц трудоспособного возраста и инвалидность от сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [5, 7, 25]. С уверенностью можно сказать, что проблема АГ за последние 20 лет тщательнее всего исследуется, чаще всего дискутируется и подробнее освещается как в мировой, так и в украинской медицинской литературе, рекомендациях и стандартах [3-10]. Существуют рекомендации по лечению АГ, опубликованные Всемирной организацией здравоохранения [23].

Исходя из того, что некоторые диагностические и терапевтические рекомендации WHO/ISH, возможно, не полностью подходят для всех Европейских стран, система здравоохранения и экономические возможности которых значительно отличаются, опубликованы особые методические рекомендации Европейского общества гипертензии (European Society of Hypertension — ESH) и Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology - ESC) по лечению АГ (ESH/ESC Guidelines Committee, 2003; Erdine S. et al., 2006; Mancia G. et al., 2007). В условиях развития системы здравоохранения в странах Европы для пациентов с АГ может быть применена более глубокая оценка сердечно-сосудистого риска и поражения органов, а также имеющийся более широкий выбор антигипертензивной терапии. Да, G. Mancia и соавторами (2010) представлена последняя редакция общих рекомендаций ESH/ESC с исправлениями и дополнениями к действующим Европейским рекомендациям по лечению АГ. Не стояли в стороне проблемы АГ и украинские кардиологи [11, 12]. Так, Указом Президента Украины от 04.02.1999 г. № 117/99 утверждена Национальная

программа о профилактике и лечении артериальной гипертензии в Украине, которая действовала в течение 1999–2010 гг. С 1999 г. вышли 4 редакции рекомендаций Украинской ассоциации кардиологов по профилактике и лечению АГ (4-е издание, исправленное и дополненное, разработано как руководство к программе) (Свищенко Е.П. и соавт., 2008) [29, 30]. В 2009 году вышло Руководство по кардиологии, рекомендованное Ассоциацией кардиологов Украины и ученым советом Национального научного центра «Институт кардиологии имени академика М.Д. Стражеска» НАМН Украины для широкого круга специалистов: кардиологов, ревматологов, кардиохирургов, реаниматологов, терапевтов, семейных врачей, научных сотрудников, студентов высших медицинских учебных заведений (Коваленко В.М. (ред.), 2009) [22, 23].

Но несмотря на всестороннее и своевременное освещение в специализированной литературе тактики ведения больных АГ, вопросы медикаментозного лечения этого заболевания требуют постоянного разъяснения и «внедрения в сознание» врачей, большинство из которых, как свидетельствует опыт, назначают наиболее «модный», «разрекламированный» препарат, или препарат, который, по их мнению, является лучшим [21, 24, 28].

**Цель исследования** – оценить уровень осведомленности врачей о рекомендациях по ведению больных с гипертензией, а также выявить причины недостаточного контроля артериального давления с точки зрения врача.

Для осуществления цели исследования необходимо было решить следующие **задания**:

- определить значение, распространение и патогенез артериальной гипертензии;
- проанализировать современные подходы к лечению и профилактике артериальной гипертензии;

- разработать анкету и провести опрос врачей относительно применяемых ними методов лечения АГ и антигипертензивных препаратов;
- проанализировать полученные данные и сформулировать выводы.

**Объект исследования** – современные подходы к фармакотерапии артериальной гипертензии препаратами разных групп.

**Предмет исследования** – эффективность антигипертензивных препаратов разного механизма действия при лечении артериальной гипертензии с точки зрения лечащего врача.

**Методы исследования** – социологический, статистический, сравнительный, аналитический, описательный.

**Практическое значение полученных результатов.** Результаты работы способствуют оценке уровня внедрения отечественных рекомендаций по диагностике и лечению АГ в клиническую практику. Работа устанавливает факторы, снижающие эффективность проводимой фармакотерапии, выявляет проблемы в организации консультативной помощи, знания врачей стандартов ведения больных с АГ.

**Апробация результатов исследования.** Основные положения квалификационной работы были представлены на XXIX Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы создания новых лекарственных средств», 19-21 апреля 2023 года, г. Харьков, Украина (дополнения А, Б). По результатам работы опубликованы тезисы докладов.

**Элементы научной новизны.** Впервые изучена роль врачей в эффективности проводимой антигипертензивной терапии, впервые оценен уровень знаний врачей г. Харькова по аналоговой замене антигипертензивных препаратов.

**Структура и объем квалификационной работы.** Квалификационная работа состоит из вступления, обзора литературы, экспериментальной части, выводов, списка использованных литературных источников. Общий объем

работы составляет 50 страниц печатного текста, содержит 8 таблиц, дополнения. Список литературных источников насчитывает 33 ссылки, из которых 17 латиницей, 16 кириллицей.



## РАЗДЕЛ 1

# РОЛЬ СОЦИАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ПОВЫШЕНИИ КАЧЕСТВА ОКАЗАНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ (обзор литературы)

### 1.1 Социальная значимость артериальной гипертензии в Украине

На сегодняшний день уровень знаний не дает возможности ставить задачу по полному излечению АГ, но проведение эффективной терапии и предотвращения прогрессирования заболевания является реальной задачей. Цель лечения — снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Чем выше АД, тем выше риск мозгового инсульта, ишемической болезни сердца (ИБС) и преждевременной смерти. Долговременная АГ приводит к поражению органов-мишеней — гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), сердечной недостаточности (СН), нарушениям функции почек, вплоть до развития почечной недостаточности и тому подобное. Даже незначительное повышение АД несет в себе существенный риск для здоровья [1, 14, 15]. Так 60% сердечно-сосудистых осложнений наблюдают у больных с умеренным повышением диастолического АД (не выше 95 мм рт. ст.), поскольку такие пациенты составляют подавляющее большинство среди пациентов с повышенным АД. Лечение подлежат также больные с ожирением, дислипидемией и другими сопутствующими факторами риска [3, 4, 7].

### 1.2 Современные подходы к фармакотерапии гипертонической болезни

На сегодняшний день основные принципы лечения АГ в мире предполагают:

1. Лечение (немедикаментозное и медикаментозное) необходимо начинать как можно раньше и проводить его постоянно, как правило, в

течение всей жизни. Понятие «курсовое лечение» к антигипертензивной терапии неприемлемо.

2. Все лица с повышенным АД подлежат немедикаментозному лечению или модификации образа жизни. Диетические рекомендации играют важную роль среди немедикаментозных методов коррекции АГ.

3. Схема лечения должна быть простой (по возможности — по принципу «одна таблетка в день»), что способствует увеличению количества больных, которые действительно лечатся, и соответственно — уменьшению количества тех, кто прекращают лечение.

4. Предпочтение следует отдавать антигипертензивным препаратам длительного действия («ретард», *sustained-release* – ST), что позволяет предотвратить возникновение значительных колебаний АД в течение суток, а также уменьшить количество таблеток, которые необходимо принимать.

5. Больные пожилого возраста с изолированной систолической АГ подлежат лечению так же, как и лица с систоло-диастолической АГ.

6. У пациентов с вторичной АГ первоочередной задачей является лечение ее причины. АГ также подлежит обязательной коррекции. Основные преимущества антигипертензивной терапии обусловлены снижением АД *per se* и в значительной степени не зависят от применяемых лекарственных средств (Mancia G. et al., 2007) [11]. Проведено множество исследований, в которых изучали различные подходы к антигипертензивной терапии и оценивали фатальные и нефатальные события у пациентов с АГ [12–16]. Наиболее значимыми доказательствами из существующих являются результаты рандомизированных плацебо-контролируемых испытаний, которые можно подытожить так:

1. Антигипертензивная терапия существенно снижает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, но менее существенно влияет на общую смертность.

2. Улучшение прогноза под влиянием антигипертензивной терапии наблюдают у больных всех возрастных категорий (включая лиц с изолированной систолической АГ) и этнических групп.

3. Антигипертензивная терапия на 50% снижает риск развития СН, на 30–40% фатального и нефатального инсульта и на 20% риск коронарных событий.

### **1.3 Основные группы препаратов, используемых для лечения гипертонической болезни**

Современный арсенал лекарственных средств для лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями чрезвычайно велик и включает около 20 основных фармакологических групп, насчитывающих сотни препаратов с разными механизмами действия. Это требует от врача владения глубокими и разносторонними знаниями в области клинической фармакологии как фундаментальной основы, в соответствии с позициями доказательной медицины и рациональной фармакотерапии.

Под рациональной фармакотерапией понимают назначение больным лекарственным средств согласно клинической ситуации в дозах, которые отвечают индивидуальным потребностям, на адекватный период и с наименьшими затратами для пациентов и общества. В основе рациональной фармакотерапии лежит клиническая фармакология – наука, изучающая взаимодействие лекарственных средств с организмом здорового и больного человека. Принципы осуществления рациональной фармакотерапии включают:

1. Задания для осуществления рациональной фармакотерапии:

- выбор фармакологической группы лекарственных средств;
- выбор конкретного представителя фармакологической группы (оригинального препарата или его копии-дженерика);
- назначение адекватного режима дозирования.

2. Контроль за фармакологическим эффектом лекарственного средства.
3. Контроль за возможным развитием резистентности к лекарственному препарату и (или) синдрома отмены и меры по их предотвращению.
4. Учет особенностей фармакотерапии в зависимости от возраста больных в период беременности и кормления грудью.

За последние 10 лет все исследования относительно лечения АГ имеют характер сравнения различных препаратов не с плацебо, а между собой. Плацебо может быть использовано дополнительно к базовой терапии. В таких случаях исследуемый препарат добавляют к той же базовой терапии.

Результаты ряда исследований показали, что снижение АД хотя бы на несколько мм. рт. ст. уменьшает риск развития осложнений на 20-30%. В целом более существенное снижение АД дает более существенный превентивный эффект относительно осложнений, независимо от характера применяемой терапии. Сравнению разных классов антигипертензивных препаратов между собой свидетельствует, что они имеют определенные особенности относительно предотвращения осложнений. Как показывает метаанализ BPLTTC (Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration), антагонисты кальция несколько эффективнее, чем блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов, диуретики и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) для предотвращения инсульта, но менее эффективны для предотвращения ИБС, снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности. Эффективность блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов в предотвращении инсульта ниже, чем у блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) и антагонистов кальция. Это показано в исследованиях LIFE (Losartan Intervention For Endpoint) и ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), в которых риск инсульта был выше у пациентов, применявших атенолол в сочетании с тиазидным диуретиком, по сравнению с пациентами, которым проводили лечение лозартаном или амлодипином. в сочетании с периндоприлом (Scheen A.J., 2002; Moser M., 2005). Как показало исследование BPLTT (Blood

Pressure Lowering Treatment Trial), ИАПФ имеют дополнительную способность предотвращать осложнения ИБС (Mancia G. et al., 2007). В соответствии с рекомендациями ESH/ESC и Украинской ассоциации кардиологов по профилактике и лечению АГ, для лечения АГ необходимо применять антигипертензивные препараты 5 основных классов — препараты первой линии, которые при применении в эквивалентных дозах способствуют снижению АД и существенно снижают риск сердечно-сосудистых осложнений (Mancia G. et al., 2007; Свищенко Е.П. и др., 2008):

- диуретики;
- ИАПФ;
- антагонисты кальция длительного действия;
- БРА;
- блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов.
- К антигипертензивным препаратам второй линии относят:
- блокаторы  $\alpha_1$ -адренорецепторов;
- агонисты  $\alpha_2$ -адренорецепторов центрального действия;
- алкалоиды раувольфии;
- агонисты имидазолиновых рецепторов.

Существует значительно меньше доказательств эффективного снижения риска сердечно-сосудистых осложнений при применении препаратов второй линии по сравнению с препаратами первой линии.

### **Антигипертензивные препараты первой линии**

#### *Диуретики*

Диуретики широко применяют для лечения пациентов с АГ течение около 50 лет. По данным многочисленных проспективных исследований, лечение АГ диуретиками способствует снижению частоты развития инфаркта миокарда (ИМ) на 14–16%, инсульта – на 38–42%. По данным исследования EWPHE (Europeaning Party on High Blood Pressure in the Elderly), среди больных пожилого возраста, которые применяют комбинацию тиазидного и

калийсберегающих диуретиков, выявляют снижение смертности вследствие ИМ на 60%, 1985). В результате к следованиям SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program), MRC (Medical Research Council) и STOP- Hypertension установлено, что диуретики эффективнее, чем блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов, предотвращают возникновению осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов пожилого возраста (Dahlof B. et al., 1991; Singer R.B., 1991; Mitchell A.B., 1992). В исследовании SHEP также показано, что применение тиазидоподобного диуретика хлорталидона позволило снизить частоту развития СН на 50% (Singer R.B., 1991). С начала 90-х годов XX ст. в странах Европы наблюдали тенденцию к уменьшению использования диуретиков для лечения АГ. Частично это связано с публикацией результатов исследования MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), в котором у больных АГ, у которых установлены исходные изменения на электрокардиограмме в покое, имели более высокую смертность в результате ИБС. Это связывали с развитием критических аритмий, обусловленных гипокалиемией и отрицательным действием диуретиков на липидный профиль (Grimm R.H. Jr. et al., 1985). Однако всесторонняя оценка результатов других крупных исследований показала, что роль диуретиков в предотвращении смертности в результате ИМ недооценена. Исследование HYVET (Hypertension In The Very Elderly Trial) в популяции пациентов с АГ пожилого и старческого возраста продемонстрировало тенденцию к положительному снижению риска общей смертности на 21%, фатального инсульта — на 39% и СН — на 64% при лечении индапамидом длительного действия в дозе 1,5 мг (HYVET, 2009). Применение пролонгированной формы индопамида (Индопамид-ратиофарм SR, «TEVA», Израиль (1,5 мг), в отличие от Индапамида в стандартной дозировке (2,5 мг), обеспечивает постоянную концентрацию действующего вещества в крови и предотвращает резкие колебания АД в течение суток. Данные исследований свидетельствуют о том, что диуретики являются

препаратами выбора при лечении пожилых людей, пациентов с систолической АГ, а также при сопутствующей СН.

В исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) изучена сравнительная эффективность амлодипина, лизиноприла, доксазозина и хлорталидона для профилактики осложнений ИБС. В январе 2000 г. часть исследования, в ходе которого изучали действие доксазозина, была досрочно остановлена, потому что этот препарат оказался менее эффективным для профилактики осложнений АГ по сравнению с тиазидоподобным диуретиком хлорталидоном: частота развития осложнений у пациентов, применявших хлорталидон, была на 25% ниже, чем у лиц, применявших доксазозин (ALLHAT, 2002). Подтверждение высокой эффективности диуретиков получены также в исследовании INSIGHT (Intervention as a Goal in Hypertension Treatment), в ходе которого >6 тыс. пациентов с АГ применяли лечение либо гидрохлоротиазидом в комбинации с амилоридом, либо нефедипином GITS (Gastro-Intestinal Therapeutic System) (Kjeldsen S.E. et al., 2000). Общая частота развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, случаев инсульта и ИМ и смертности в результате них были практически одинаковыми у больных, применявших диуретики и нифедипин, а частота развития СН и фатального ИМ – соответственно в 2 и 3 раза ниже у больных, применявших диуретики.

Исследования STOP-Hypertension, STOP-Hypertension-2 и NORDIL (Nordic Diltiazem) показали, что диуретики не уступают по эффективности антигипертензивным препаратам более новых классов – антагонистам кальция и ИАПФ (Dahlof B. et al., 1991; 1993; Kjeldsen S.E. et al., 2000). Кроме антигипертензивного действия, важной особенностью диуретиков является их способность предотвращать поражение органов-мишеней при АГ. Метаанализ рандомизированных исследований показал, что диуретики (главным образом индапамид) способствуют регрессии гипертензии левого желудочка (ГЛЖ).

Неожиданными стали результаты исследований VACS (Veterans Affairs Cooperative) Study) и LIVE (Losartan Intervention For Endpoint), у которых более выраженное действие относительно ГЛЖ имели диуретики и меньшую – ИАПФ. Доказано, что диуретики определяют также умеренное ренопротекторное действие, проявляющееся в снижении микроальбуминурии на 10% (VAC STUDY, 1972; Sheridan D.J., 1999). Таким образом, диуретики остаются эффективными препаратами первой линии в лечении АГ, а использование их в низких дозах позволяет значительно снизить риск возникновения нежелательных метаболических эффектов.

Наиболее приемлемыми для лечения АГ представляют собой тиазидные и тиазидоподобные диуретики (табл. 1.1), а калийсберегающие и петлевые диуретики применяют только в определенных ситуациях.

Таблица 1.1

### Диуретики, применяемые для лечения АГ

Название препарата	Средняя доза, мг/сут	Частота приема в сутки	Примечание
Тиазидные диуретики			
Гидрохлоротиазид	12,5–50	1	Более эффективны при лечении АГ, чем петлевые диуретики (за исключением больных с уровнем креатинина в сыворотке крови >177 мкмоль/л)
Бендрофлуметиазид	2,5–5,0	1	
Бензтиазид	12,5–50	1–2	
Гидрофлуметиазид	12,5–50	1	
Метиклотиазид	2,5–5,0	1	
Политиазид	1,0–4,0	1 раз в 1–2 сут	
Хлоротиазид	125–500	2–3	
Циклотиазид	0,5–2,0	1	
Тиазидоподобные диуретики			
Хлорталидон	12,5–25	1	–
Индапамид	1,5	1	
Хинетазон	25–100	1–2	
Метолазон	0,5–1	1	
Петлевые диуретики			
Торасемид	2,5–10	1–2	При лечении



Фуросемид	20–80	1–2	больных с почечной или СН можно применять более высокие дозы
Буметанид	0,5–5,0	2–3	
Этакриновая кислота	25–100	1–2	
Калийсберегающие диуретики			
Амилорид	5–10	1–2	Не применять при уровне креатинина в сыворотке крови >220 мкмоль/л
Спиронолактон	25–50	2–3	
Триамтерен	50–100	1–2	

Диуретический эффект тиазидных диуретиков реализуется вследствие торможения реабсорбции ионов натрия преимущественно в кортикальном сегменте петли нефрона (петли Генли). Эталонный представитель тиазидных диуретиков – гидрохлоротиазид. Петлевые диуретики действуют на протяжении всего восходящего отдела петли Генле, в связи с чем получили свое название. Наиболее широко применяемые из них – фуросемид и торасемид.

Для лечения больных АГ фуросемид используют редко из-за непродолжительности действия (до 6 ч) и незначительного антигипертензивного эффекта [25, 28]. Кроме того, фуросемид имеет ряд существенных недостатков, главными из которых являются выраженные нарушения электролитного состава крови, ототоксичность и синдром «рикошета». Суть последнего состоит в том, что короткодействующие диуретики приводят к выраженному натрийурезу в течение 6 ч после применения. Но экскреция натрия в течение последних 18 часов снижается до очень низкого уровня, поскольку потеря жидкости, вызванная диуретиком, приводит к активации натрийсберегающих механизмов, запускающих ренин-ангиотензин-альдостероновую (РААС) и симпатическую нервную систему [21]. Повышение концентрации таких нейрогормонов, как ангиотензин II, альдостерон и норадреналин, вызывает повышение реабсорбции натрия в канальцах, что приводит к еще большей задержке натрия в организме. Петлевые диуретики применяют для лечения пациентов

с АГ при наличии почечной недостаточности, когда повышение уровня креатинина в сыворотке крови достигает уровня  $>177$  мкмоль/л, а также у больных с СН в случае неэффективности тиазидных диуретиков. Торасемид (Диувер, «TEVA», Израиль) характеризуется менее выраженным пиковым эффектом и большей, чем у фуросемида, длительностью действия, что расширяет показания по лечению пациентов с АГ. Как и все петлевые диуретики, торасемид ингибирует реабсорбцию натрия и хлоридов в восходящей части петли Генле и, в отличие от фуросемида, блокирует эффекты альдостерона, то есть в меньшей степени усиливает почечную экскрецию калия. Это снижает риск развития гипокалиемии – одного из главных побочных эффектов петлевых и тиазидных диуретиков. Эффективность торасемида превышает таковую у фуросемида и других диуретиков. Так, по данным Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association – NYHA) снижение функционального класса СН отметили у себя 45,8 и 37,2% пациентов, которые применяли торасемид и фуросемид соответственно ( $p=0,00017$ ) (Cosin J. et al., 2002) [5]. Кроме того, торасемид реже вызывал гипокалиемию. Положительное влияние торасемида на прогноз у больных хронической СН (ХСН) подтверждено снижением общей смертности более чем в 2 раза и снижением сердечно-сосудистой смертности на 59,7% по сравнению с группой больных, применявших фуросемид и другие диуретики. Изучению эффективности и безопасности менее интенсивного режима дегидратации во время применения торасемида по сравнению с фуросемидом при лечении больных с декомпенсированной ХСН посвящено многоцентровое рандомизированное сравнительное исследование ДУЭЛЬ-ХСН. При общей оценке достижения компенсации без осложнений и необходимости перевода больных на внутривенное применение диуретиков, полной компенсации ХСН достигли 94,8 и 86,1% ( $p<0,01$ ) пациентов, применявших торасемид и фуросемид соответственно. По факту сохранения III–IV функционального класса ХСН эффективность терапии торасемидом составила 83,7 против 72,1% ( $p<0,01$ ) соответственно.

Калийсберегающие диуретики характеризуются слабым диуретическим и антигипертензивным действием. Самостоятельного значения в лечении АГ они не имеют, однако их применяют в комбинации с другими диуретиками для снижения гипокалиемии. Калийсберегающие диуретики реализуют свой эффект преимущественно в участке дистальных почечных канальцев, в корковом и мозговом отделах почечной паренхимы и сборных трубках. Они снижают реабсорбцию ионов натрия, подавляющих экскрецию ионов калия и протонов водорода. Спинолактон – препарат выбора для симптоматического лечения пациентов с АГ при первичном гиперальдостеронизме (синдроме Кона).

### **Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ).**

В Украине и некоторых других странах ИАПФ – наиболее широко используемая группа из всех антигипертензивных препаратов (табл. 1.2). ИАПФ оказывают выраженное кардиопротекторное и ренопротекторное действие. Они значительнее, чем диуретики, антагонисты кальция и блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов тормозят прогрессирование почечных заболеваний и улучшают выживаемость пациентов с хроническими заболеваниями почек. ИАПФ рекомендованы ассоциациями кардиологов, нефрологов и диабетологов к применению у больных с диабетической и недиабетической нефропатией, поскольку, кроме гипотензивного эффекта, положительно влияют на внутрпочечную гемодинамику, уменьшают выраженность протеинурии и микроальбуминурии, снижают проницаемость базальной мембраны клубочков, улучшают функции эндотелия, блокируют факторы роста и воспаления.

Таблица 1.2

### **ИАПФ, применяемые для лечения АГ**

Название препарата	Средняя доза, мг/сут	Частота приема в сутки	Примечание
Эналаприл	5–40	1–2	Могут вызывать

			гиперкалиемию у больных с почечной недостаточностью или у тех, кто принимает калийсберегающие диуретики. У пациентов с уровнем креатинина в сыворотке крови >220 мкмоль/л дозу ИАПФ необходимо снизить
--	--	--	--

ИАПФ целесообразно назначать всем больным с диабетической нефропатией на фоне сахарного диабета (СД) 1-го и 2-го типа, больным с недиабетическими поражениями почек независимо от уровня АД и протеинурии По L.H. Оrie (1999) существуют 3 класса ИАПФ. Каптоприл – хорошо изученный препарат I класса с нефропротекторным действием. Однако в связи с краткосрочным (6–8 ч) действием его применяют 3–4 раза в день. ИАПФ II класса имеют более длительный период полувыведения (18–24 ч); их применяют 1–2 раза в день. Препараты III класса действуют в течение 24 ч и обеспечивают мягкий стабильный эффект. Липофильные свойства ИАПФ обуславливают их склонность к кумуляции в жировой ткани и низкую эффективность у больных с избыточной массой тела. Лизиноприл доказал свою эффективность и безопасность при применении у пациентов с чрезмерной массой тела (Wang J.G. et al., 2002). В первые 2 месяца применения ИАПФ возможно транзиторное повышение концентрации креатинина в сыворотке крови (как следствие изменений почечной гемодинамики), поэтому необходим контроль уровня последнего. У большинства пациентов через 3–6 недель применение ИАПФ функциональные показатели почечной функции улучшаются, а уровень

креатинина в сыворотке крови быстро стабилизируется, а затем снижается. Повышение уровня креатинина  $<30\%$  на фоне применения ИАПФ не считают показанием для отмены препарата. При прогрессирующем ухудшении функции почек на фоне применения ИАПФ или БРА следует исключить двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единой почки. Гиперкалиемия — потенциально возможное осложнение от применения ИАПФ, особенно у больных СД, нефротическим синдромом и хронической почечной недостаточностью при параллельном проведении гемотрансфузий, кровотечениях (носовых, желудочных, кишечных), гемолизе, применении медикаментов (триамтерен, маннитол гексанитрат, спироно лактон), сепсисе. Возникновение гиперкалиемии требует соответствующих диетических ограничений и медикаментозного лечения. Препаратами выбора среди ИАПФ являются эналаприл, лизиноприл, хинаприл, рамеприл, а при повышенном уровне креатинина в сыворотке крови — фозиноприл или мексиприл в средних терапевтических дозах. С целью достижения антипротеинурического эффекта дозу ИАПФ повышают в 2–4 раза от начальной. При лечении АГ на фоне хронических заболеваний почек учитывают не только их гипотензивный, но и антипротеинурический и противосклеротический эффекты. По данным метаанализа VPLTT ИАПФ по сравнению с плацебо снижают риск развития инсульта на 28%, осложнений ИБС 22%, СН — 18%. По сравнению с диуретиками или блокаторами  $\beta$ -адренорецепторов ИАПФ не имеют существенных отличий относительно воздействия на эти осложнения, общую или сердечно-сосудистую смертность, однако по сравнению с антагонистами кальция они, вероятно, эффективнее предотвращают развитие СН и менее эффективно — инсульта. Несмотря на то что сегодня существует огромная доказательная база эффективности и безопасности применения ИАПФ у пациентов с АГ (учитывая больных СД, ХСН), продолжается дискуссия о роли ИАПФ в лечении пациентов с острым ИМ [17, 26, 27, 31]. В исследованиях, в которых изучали применение ИАПФ у больных после перенесенного ИМ, получены

отрицательные результаты, а именно: отсутствие положительного терапевтического эффекта, иногда – нежелательные побочные реакции. Как свидетельствуют результаты исследования CONSENSUS II (Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II), стратегия по применению эналаприла с первых часов заболевания не имела успеха у всех больных ИМ (смертность в группе плацебо составляла 10,2%, а в группе пациентов, применявших эналаприл – 11%, поэтому исследование было остановлено досрочно. Более того, частота развития устойчивой гипотонии, связанной с применением эналаприла, составляла 12%, что привело к вероятному повышению смертности в среднем на 9% [6].

В исследовании GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico) оценивали эффективность применения лизиноприла в начальной суточной дозе 5 мг с последующим ее повышением до 10 мг у 19394 пациентов в острый период ИМ. Период наблюдения составлял 6 недель. Терапию нитратами или лизиноприлом начинали не позднее чем через 24 часа от момента появления симптомов ИМ. Только у пациентов, применявших лизиноприл, на 6-й неделе лечение отметили вероятное снижение смертности на 7,7% и первичной комбинированной конечной точки — на 11%. Такое же различие наблюдали в течение 6 месяцев после ИМ. Кроме того, у пациентов, которые применяли лизиноприл, снизился риск развития тяжелой дисфункции ЛЖ, уменьшалось его ремоделирование (GISSI-3, 1994). Исследование GISSI-3 легло в основу подтверждения существующего на сегодняшний день мнения о необходимости применения ИАПФ при остром коронарном синдроме. Доказана также высокая экономическая эффективность раннего применения лизиноприла при остром ИМ. В 2008 г. были опубликованы данные дополнительного анализа исследования GISSI-3, посвященного детальному изучению причин смерти больных во время проведения предварительного исследования. Показано, что за 6 недель лечения лизиноприлом на 12% снизилась внутрибольничная смертность, в том числе на 39% – частота

смертности от разрывов миокарда. Лечение также способствовало значительному снижению смертности по причине электромеханической диссоциации и недостаточности ЛЖ. Наиболее существенное снижение риска этих осложнений наблюдалось в первые 4 дня от начала ИМ, что, по мнению исследователей, свидетельствует о пользе как можно более раннего применения лизиноприла у этих больных. Отметим, что достигнутые на начальных этапах лечения положительные эффекты лизиноприла относительно прогноза сохранялись в течение длительного времени и даже повышались. Так, снижение общей смертности, которое наблюдали к 6-й неделе лечения (на 8 смертей меньше на 1000 пролеченных больных), сохранялось до 5-го года наблюдения (на 10 смертей меньше на 1000 пролеченных больных) (Pedrazzini G. et al., 2008). Существует большая доказательная база с четко определенной дозировкой по лечению пациентов с ХСН лизиноприлом. Результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival trial) свидетельствуют об улучшении прогноза (снижение риска смерти или госпитализации по разным причинам на 12% ( $p=0,002$ ), госпитализации по поводу декомпенсации ХСН – на 24%) у больных ХСН, применявших лизиноприл. Полученные результаты позволяют с уверенностью утверждать, что продолжительная терапия лизиноприлом (при соблюдении режима дозирования) является высокоэффективной, безопасной и позитивно влияет на прогноз пациентов всех групп. Подчеркиваем, что терапия лизиноприлом у пациентов с ХСН проявлялась независимо от наличия или отсутствия у них клинических признаков заболевания, пола, возраста, наличия поражения сердечно-сосудистой системы [13].

### **Антагонисты кальция**

Антагонисты кальция синтезированы в 1970-х годах, а применяют их для лечения АГ с 1980-х годов. Как и блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов, их первоначально расценивали как антиишемические средства. Сегодня

антагонисты кальция относятся к наиболее широко применяемым антигипертензивным препаратам во всем мире. По данным анализа ВРЛТТ и J.G. Wang, J.A. Staessen (2002) [16], антагонисты кальция по сравнению с плацебо снижают риск развития инсульта и ИБС на 38 и 20% соответственно. По сравнению с диуретиками и блокаторами  $\beta$ -адренорецепторов антагонисты кальция более эффективно предотвращают инсульт (на 8–10%), но менее эффективно – СН (ее риск выше на 33%, чем при лечении диуретиками и блокаторами  $\beta$ -адренорецепторов). По сравнению с ИАПФ антагонисты кальция также более эффективно предотвращают инсульт (на 12%), но менее эффективно – СН (Mancia G. et al., 2007). Антагонисты кальция представляют неоднородную по химической структуре и фармакокинетическим свойствам группу препаратов (табл. 1.3) с общим механизмом действия, заключающийся в торможении проникновения ионов кальция в клетку по специфическим медленным кальциевым каналам.

Таблица 1.3

### Антагонисты кальция, применяемые для лечения АГ

Название препарата	Средняя доза, мг/сут	Частота приема в сутки	Примечание
Производные фенилалкиламина: верапамил (SR)	120–480	1–2	Верапамил и дилтиазем блокируют медленные каналы в синусном и атриовентрикулярных узлах, в результате чего могут вызывать брадикардию и атриовентрикулярную блокаду
Производные бензотиазепина: дилтиазем (SR)	120–540	1–2	
Производные дигидропиридина: амлодипин израдипин	2,5–10 2,5–10	1 1–2	Производные дигидропиридина имеют более выраженный



лацидипин	2–4	1–2	вазодилататорный эффект, чем дилтиазем и верапамил, поэтому могут вызывать головную боль, головокружение, покраснение лица, тахикардию, периферические отеки
лерканидипин	10–40	1	
никардипин (SR)	60–120	1–2	
нитрендипин	10–20	1–2	
нифедипин (SR)	20–120	1–2	
фелодипин	2,5–20	1	

Различают потенциал- и рецепторзависимые кальциевые каналы. Основной путь транспорта ионов кальция в клетку лежит через потенциалзависимые кальциевые каналы. Именно на их блокаде основано терапевтическое действие антагонистов кальция. Идентифицировано 6 типов кальциевых каналов: L, T, N, P, Q и R. Клиническое значение установлено только для каналов L-типа (L – от англ. long lasting – длительный, долгодействующий). Они широко представлены в клетках тканей сердечно-сосудистой системы и других органов и тканей.

В зависимости от химической структуры выделяют 4 основные группы антагонистов кальция:

- производные фенилалкиламина;
- производные бензотиазепина;
- производные дигидропиридина;
- препараты другой химической структуры.

T. Toyo-Oka и W.G. Nayler (1996) предложили классификацию антагонистов кальция, учитывающую продолжительность действия, тканевую селективность, фармакодинамические и фармакокинетические особенности препаратов, разделенных на 3 группы: препараты I, II и III поколений.

Высокую вазоселективность имеют препараты дигидропиридиновой группы. Для верапамила более характерно негативное инотропное и хронотропное действие, но в высших дозах он обуславливает также

сосудорасширяющий эффект. Дилтиазем по выраженности влияния на сосуды и миокард занимает промежуточное положение между нифедипином и верапамилем. Другие исследователи считают, что дилтиазем по фармакологическим характеристикам близок к верапамилу. Антагонисты кальция вызывают отрицательный хронотропный эффект, подобно блокаторам  $\beta$ -адренорецепторов, имеющим выраженное антиишемическое действие. Она свойственна также препаратам III поколения – амлодипину и лацидипину, которые влияют на сердечный ритм и снижают потребление миокардом кислорода за счет уменьшения постнагрузки и улучшения коронарного кровотока. Верапамил и дилтиазем обладают способностью блокировать кальциевые каналы водителей ритма и ведущую систему сердца. Это свойство не характерно для дигидропиридиновых производных, что объясняется их действием на разные участки L-каналов, а также разной локализацией мест связывания в канале. Точка приложения верапамила, определяющего наиболее выраженный негативный хронотропный эффект, находится внутри канала, а нифедипина – в его внешней части.

Антиаритмическое действие верапамила и дилтиазема более выражено, когда ЧСС выше. Это так называемая «use-dependent» – эффективность, зависящая от применения. Считают, что верапамил и дилтиазем действуют только при открытом L-канале. Это обусловлено необходимостью достижения ими участков связывания, находящихся внутри канала. Чем дольше каналы находятся в открытом состоянии (например при суправентрикулярных нарушениях ритма), тем более эффективное действие препаратов. Дигидропиридиновые производные, имеющие высокую селективность к сосудам, действуют на N-сегменты кальциевого канала, которые находятся в начальной части. Их эффективность не зависит от степени открытия кальциевого канала. Очевидно, этим можно объяснить отсутствие антиаритмического действия у препаратов группы дигидропиридина.

## **БРА**

Эта группа антигипертензивных препаратов используется в клинической практике с 1994 г., однако она сразу заняла свое место в лечении АГ среди препаратов первой линии. Накопленные за это время данные многоцентровых рандомизированных исследований свидетельствуют, что эффективность БРА с точки зрения снижения АД, частоты ИМ, общей сердечно-сосудистой смертности такая же, как у диуретиков и блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов, однако они эффективнее снижают риск развития инсульта (на 21–24%) и СН (на 16%). БРА так же эффективны в предотвращении осложнений ИБС, как ИАПФ, хотя последние, как свидетельствует метарегрессионный анализ VPLTT, имеют дополнительное благоприятное влияние на риск развития ИМ, который не зависит от понижения АД. Преимуществом БРА II является их более выраженная церебропротекторная и доказанная ренопротекторная активность (Mancia G. et al., 2007).

Таблица 1.4

### БРА, применяемые для лечения АГ

Название препарата	Средняя доза, мг/сут	Частота приема в сутки
Вальсартан	80–320	1–2
Эпросартан	400–800	1–2
Ирбесартан	150–300	1
Кандесартан	8–32	1
Лозартан	50–100	1–2
Ольмесартан	20–40	1
Тельмисартан	40–80	1

### Механизм антигипертензивного действия БРА

Эффекты БРА обусловлены их способностью связываться со специфическими рецепторами ангиотензина II. Блокада AT1-рецепторов приводит к угнетению его основных физиологических эффектов – вазоконстрикции, синтеза альдостерона, высвобождения катехоламинов из надпочечников и пресинаптических мембран, выделение вазопрессина, а

также к замедлению гипертрофических и пролиферативных процессов в стенке сосудов и миокарде. Основным гемодинамическим эффектом блокаторов АТ1-рецепторов (БРААТ1) является вазодилатация и, следовательно, снижение уровня АД. Антигипертензивный эффект препаратов зависит от исходной активности РААС: у больных с высокой активностью ренина они действуют сильнее. Все БРА АТ1 обуславливают длительное антигипертензивное действие, продолжающееся в течение 24 часов. Она проявляется через 2–4 недели терапии и усиливается до 6–8 нед лечения. Большинство препаратов вызывают дозозависимое снижение АД, не нарушая его обычный дневной ритм. Клинические наблюдения свидетельствуют, что при длительном применении БРА ( $\geq 2$  лет) привыкание к ним не происходит. Отмена лечения не приводит к «рикошетному» повышению АД. БРААТ1 не снижают уровень АД, если он находится в пределах нормальных значений (табл. 1.5).

Таблица 1.5

### БРА, применяемые для лечения АГ

Название препарата	Средняя доза, мг/сут	Частота приема в сутки
Вальсартан	80–320	1–2
Эпросартан	400–800	1–2
Ирбесартан	150–300	1
Кандесартан	8–32	1
Лозартан	50–100	1–2
Ольмесартан	20–40	1
Тельмисартан	40–80	1

При сравнении с антигипертензивными препаратами других классов обнаружено, что БРА АТ1, вызывая аналогичный антигипертензивный эффект, вызывают меньше побочных явлений и лучше переносятся больными. Отличительная черта этого класса антигипертензивных препаратов заключается в хорошей, по сравнению с плацебо, переносимостью. Побочные эффекты при их применении отмечают значительно реже, чем при

использовании ИАПФ. В отличие от последних, применение БРА не сопровождается накоплением брадикинина и появлением обусловленного этим кашля. Значительно реже развивается также ангионевротический отек. Подобно ИАПФ эти средства могут вызвать достаточно быстрое снижение АД при ренинзависимых формах АГ. У больных с двусторонним сужением почечных артерий возможно ухудшение функции почек. В пациентов с ХПН существует риск развития гиперкалиемии в связи с угнетением высвобождения альдостерона в процессе лечения. Применение БРА АТ1 в период беременности противопоказано в связи с высоким риском нарушений развития плода и его гибели. Несмотря на вышеупомянутые нежелательные эффекты, БРА АТ1 являются наилучшим образом переносимой больными группой антигипертензивных препаратов с самой низкой частотой развития побочных эффектов. Исследование LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study), SCOPE (The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly), MOSES (Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention) продемонстрировали высокую эффективность БРА в отношении первичной и вторичной профилактики инсульта (Dahlof B. et al., 2002; Lithell H. et al., 2003; Schrader J. et al., 2005). Как правило, препараты этой группы не вызывают кашля и ангионевротических отеков. Отсутствие существенных побочных эффектов является их особенностью. Препараты эффективны при однократном приеме. Антигипертензивное действие усиливается при применении вместе с диуретиками. БРА наиболее эффективны в таких случаях:

- сопутствующая СН;
- перенесенный ИМ;
- сопутствующий СД 2-го типа;
- наличие микроальбуминурии;
- хроническая болезнь почек (гипертензивная или диабетическая нефропатия);
- ГЛЖ;

- пароксизмальная форма фибрилляции предсердий;
- наличие побочных эффектов (кашля) при применении ИАПФ.

На сегодняшний день предпочесть какую-то одну группу препаратов тяжело. После публикации метаанализов по повышению количества пациентов с ишемией миокарда на фоне применения БРА, их привлекательность по сравнению с ИАПФ вызывает сомнение. Повышение частоты ишемических событий при более выраженном понижении АД (+9%) полученном как при применении БРА по сравнению с ИАПФ, так и при сочетании ИАПФ и БРА, когда повышается риск нежелательных эффектов, реализуемых в снижении функции почек (Tobe S.W. et al., 2011). На сегодняшний день идет поиск новых направлений в лечении АГ. Прямые ингибиторы ренина, первый среди новых классов антигипертензивных препаратов, который показал свою эффективность в доклинических и клинических исследованиях.

Алискирен – первый представитель этого класса, успешно прошедший все стадии испытаний и получил регистрацию для клинического применения в США и странах Европы (в том числе в Украине). Механизм действия алискирена заключается в угнетении активности ренина (а также проренина), который, согласно современным представлениям, принимает участие в превращении ангиотензиногена в ангиотензин I. Кроме того, эффект этого препарата реализуется за счет связывания рецепторов ренина на клеточной мембране. Известно, что активность ренина плазмы крови вероятно влияет на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ИМ. Поэтому важно не только блокировать его эффекты, но и контролировать активность. Алискирен снижает активность ренина и, тем самым, может снижать риск возникновения тяжелых сердечно-сосудистых осложнений. На изучение этого факта направлена крупномасштабная программа клинических исследований ASPIRE HIGHER (Aliskiren study in post myocardial infarction patients to reduce remodeling ) с участием более 35 тыс. пациентов. Результаты уже завершенных исследований этой программы (AVOID (Aliskiren in the

Evaluation of Protein-uria in Diabetes), ALOFT (Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment), ALLAY (Aliskiren in Left ventricular hypertrophy), AGELESS (Aliskiren for Geriatric Lowering of Systolic hypertension)) демонстрируют высокую клиническую эффективность алискирена относительно лечение АГ, а также его кардио- и нефропротекторных свойств (Parvi H.H. et al., 2008; Sever P.S. et al., 2009; Uresin A.Y., Baran E., 2009).

### **Блокаторы $\beta$ -адренорецепторов**

Блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов в течение последних десятилетий занимали лидирующую позицию среди антигипертензивных средств, что обусловлено их эффективностью по снижению АД, доказанной в ходе многочисленных исследований и способности снижать риск осложнений у больных с АГ. Однако в последние годы их роль в лечении АГ пересматривают. Это связано с результатами сравнительных исследований, которые показали, что блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов уступают БРА в предотвращении инсульта (LIFE) и способствуют появлению новых случаев СД среди леченных ими больных, особенно при применении в комбинации с тиазидными диуретиками (Dahlof B. et al., 2002). Согласно рекомендациям ESH/ESC блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов занимают свое место среди антигипертензивных препаратов первой линии, однако необходимо избегать их применения у больных, с риском развития СД, с уже имеющимся СД и у лиц с метаболическим синдромом (Mancia G. et al., 2007; 2010). Несмотря на критику в адрес блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов, последние остаются важным компонентом антигипертензивной терапии. Это обусловлено необходимостью их назначения при таких сопутствующих заболеваниях, как стенокардия, перенесенный ИМ, СН, нарушение ритма сердца, а также тем, что они не уступают другим антигипертензивным средствам в предотвращении осложнений ИБС и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов является необходимым компонентом лечения больных с явными признаками активации симпато-

адреналовой системы (тахикардия, высокое пульсовое АД у людей молодого возраста), а также при стресс-индуцированной АГ. Следует также учитывать, что практически все исследования, посвященные оценке применения блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов у больных АГ, проведены с использованием атенолола. Ни один из современных блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов (бизопролол, бетаксоллол, карведилол, небиволол) не изучали в больших многоцентровых исследованиях, поэтому переносить результаты оценки атенолола на эти препараты нет оснований. Низкую активность атенолола в предотвращении инсульта объясняют недостаточной продолжительностью действия (<24 ч), а также недостаточной пенетрацией в ткань головного мозга из-за гидрофильности препарата. Выделяют 3 поколения блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов: неселективные (I поколение),  $\beta_1$ -селективные (II поколение) и блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов с вазодилатационными свойствами (III поколение) (табл. 1.6).

Таблица 1.6

### Блокаторы $\beta$ -адренорецепторов, применяемые для лечения АГ

Название препарата	Средняя доза, мг/сут	Частота приема в сутки
<b>Кардиоселективные</b>		
Без внутренней симпатомиметической активности:		
атенолол	25–100	1–2
бетаксоллол	5–20	1
бизопролол	2,5–10	1
метопролол	50–200	2
небиволол	2,5–10	1
С внутренней симпатомиметической активностью:		
ацебутолол	200–1200	1
целипролол	200–400	1
<b>Некардиоселективные</b>		
Без внутренней симпатомиметической активности:		



надолол	40–120	1
пропранолол	20–240	2–3
С внутренней симпатомиметической активностью:		
альпренолол	200–800	4
картеолол	2,5–10	1
окспренолол	20–160	2–3
пиндолол	10–40	2
С $\alpha$ -адреноблокирующей активностью:		
карведилол	12,5–50	1–2
лабеталол	200–1200	2

Каждое следующее поколение отличается от предыдущего новыми, полезными для клинического применения, свойствами. Особенностью блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов II поколения является их большее сродство к  $\beta_1$ -адренорецепторам (расположенным в сердце), чем к  $\beta_2$ -адренорецепторам (расположенным в бронхах, поджелудочной железе и сосудистой стенке). Одним из высокоселективных блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов является бисопролол (Бисопролол-ратиофарм, «TEVA», Израиль), сродство которого к  $\beta_1$ -адренорецепторам в 4 раза выше, чем у метопролола и больше чем в 2 раза выше, чем у атенолола и бетакасолола. Применение селективных блокаторов лучше переносится больными и вызывает меньше побочных эффектов. Вазодилатационное действие блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов обусловлена их  $\alpha_1$ -адреноблокирующей активностью (лабеталол, карведилол),  $\beta_2$ -агонистической активностью (целлипролол) или способностью индуцировать образование оксида азота клетками эндотелия (небиволол). Карведилол оказывает также дополнительное прямое вазодилатационное действие

Таблица 1.7

**Антигипертензивные препараты второй линии, применяемые для лечения АГ**

Название препарата	Средняя доза, мг/сут	Частота приема в сутки
--------------------	----------------------	------------------------

Блокаторы $\alpha 1$ -адренорецепторов*		
Доксазозин	1–16	1–2
Празозин	1–20	2–3
Агонисты $\alpha 2$ -адренорецепторов центрального действия		
Клонидин	0,075–0,9	2–4
Метилдопа	250–1000	2
Алкалоиды раувольфии		
Резерпин	0,05–0,25	1
Агонисты имидазолиновых рецепторов		
Моксонидин	0,2–0,4	1

\* Могут вызывать ортостатическую гипотензию.

### Выводы к разделу 1

1. АГ – важная медико-социальная проблема современности, пристальное внимание к которой обусловлено тем, что повышение АД является значительным и независимым фактором риска развития других сердечно-сосудистых заболеваний, инвалидизирующих осложнений и смертности больных.

2. Учитывая широкую распространенность АГ во всем мире, проблема ее лечения перестала быть сугубо кардиологической и приобрела междисциплинарный характер.

3. Ведущую роль в лечении АГ занимает медикаментозная терапия. На сегодня в лечении АГ применяют пять основных классов антигипертензивных препаратов – препараты первой линии (диуретики, ИАПФ, антагонисты кальция длительного действия, БРА, блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов) и препараты второй линии (блокаторы  $\alpha 1$ -адренорецепторов, агонисты  $\alpha 2$ -адренорецепторов центрального действия, алкалоиды раувольфии, агонисты имидазолиновых рецепторов).

## **РАЗДЕЛ 2**

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Целью данного исследования было оценить с помощью анонимного анкетирования уровень осведомленности врачей о современных рекомендациях по лечению АГ и выявить основные, по мнению опрошиваемых, причины недостаточного контроля АД у пациентов с АГ.

#### **2.1 Методика проведения исследования**

С помощью разработанной нами анкеты проведен анонимный опрос 30 врачей, которые занимаются лечением пациентов с АГ в г. Харькове.

#### **2.2 Разработка методологии опроса врачей**

Анкета врача включала следующие вопросы: возраст; стаж работы специальность и категория; участие в работе научных обществ и конференций; использование источников медицинской информации; ознакомление с Рекомендациями Украинского общества кардиологов; использование информации для лечения пациентов с АГ; отношение к модификации образа жизни у пациентов с АГ; препятствия по обеспечению контроля выполнения пациентом рекомендаций, предоставленных врачом, являющимся; препараты, необходимые в лечении пациентов с АГ; наиболее часто назначаемые антигипертензивные препараты; причины повторного визита пациента к врачу

На основании полученных заполненных анкет создана компьютерная база данных в системе Microsoft Excel. Статистическая обработка производилась с помощью программы SPSS 13.0. и Microsoft Access.

#### **Выводы к разделу 2**

Таким образом, выбраны объект и методы исследования, а также определены статистические методы обработки и анализа полученных результатов.

## РАЗДЕЛ 3

### АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### **3.1 Анализ факторов, определяющих тактику лечения больных артериальной гипертензией с точки зрения врача**

Известно, что для предотвращения возникновения сердечно-сосудистых осложнений, поражения органов-мишеней и улучшения качества жизни необходимо прежде всего снижать артериальное давление (АД). Во многих исследованиях показано, что, к сожалению, контроль артериальной гипертензии (АГ) остается во всех странах мира недостаточным [5, 8, 9]. До недавнего времени действовало правило половины, когда только 50% людей с повышенным АД знали о наличии у них АГ, 50% из них лечились и 50% из них контролировали АД [10]. По данным NHANES III (National Health and Nutrition Survey), включавшим исследования 1991–1994 годов, в США только 24,4% пациентов с АГ достигали целевого АД – менее 140/90 мм рт.ст. В других странах ситуация была не лучше: в Канаде – 16 %, в Индии – 9 %, в Англии – 6 % [5]. Теперь в некоторых странах ситуация улучшилась. Так, в США, по данным 1999-2000 годов, знают об АГ 70% больных АГ, лечится из них 59% и 34% достигают целевого АД. В Украине по данным эпидемиологических исследований распространенность АГ составляет 29,3% среди городского населения и 36,8% среди сельского населения [4]. Знают о наличии АГ 80,8% больных в городской популяции и 66,1% в сельской. Лечатся соответственно 48,6 и 37,4%, а контролируют АД соответственно 18,7 и 8,0%. При этом мужчины значительно хуже контролируют АД только 9 и 2,7% пациентов в городской и сельской популяциях. По данным итальянских исследователей, только 33,4% пациентов контролируют АД, причем контроль систолического артериального давления (САД) значительно хуже контроля диастолического артериального давления (ДАД) [6]. В 2003 году опубликованы данные анализа популяционных исследований в разных

странах по распространенности АГ в мире, согласно которым меньше АГ диагностировалось в сельских районах Индии (3,4 % мужчин и 6,8 % женщин), а больше всего — в Польше (68,9 % мужчин, 72,5 % женщин)[9]. Знают об АГ от 25,2% больных АГ в Корее до 75% в Барбадосе. Лечатся от 10,7% пациентов в Мексике до 66% на Барбадосе. Контролируют АД (менее 140/90 мм рт.ст.) от 5,4% в Корее до 58% в Барбадосе. Выводы этого анализа: АГ является очень распространенным заболеванием как в развивающихся странах, так и в экономически развитых странах. Большое количество больных не знают о наличии у них заболевания, а у лечащихся контроль АД не адекватный. Необходимо на популяционном уровне принимать меры, направленные на повышение качества диагностики и лечения АГ, образования пациента.

В целом, причины недостаточного контроля АД классифицируют на пациентзависимые (наличие нескольких заболеваний, генетические факторы, факторы внешней среды, приверженность лечению), препаратзависимые (эффективность монотерапии только у 50% пациентов; прием лекарств приводит к активации систем контррегуляции; приверженность лечению — одноразовый прием), врачзависимые (назначение эффективных доз, применение немедикаментозной терапии). Меры же, направленные на улучшение контроля АД, можно распределить на связанные с самим пациентом (обеспечение приверженности больного к лечению), связанные с врачом (обеспечение последовательности лечения — от участкового терапевта до специалиста в области лечения АГ, заинтересованность в результатах своей работы, повышение образования врача), связанные с системой здравоохранения (внедрение страховой медицины, национальные программы по лечению и профилактике АГ, образование пациента через рекламу на телевидении, печатные материалы, поощрение врачей к повышению эффективности лечения АГ, обеспечение системы образования и квалификации врачей и т.д.).

Согласно результатам нашего исследования, большинство врачей (86%) осведомлены о рекомендациях Украинского общества кардиологов по ведению пациентов с артериальной гипертензией, но 30% считают, что в рекомендациях содержится много ненужной информации и недостаточно необходимых рекомендаций. 30% врачей не рекомендуют своим пациентам модификацию образа жизни. Только 48% опрошиваемых контролируют соблюдение рекомендаций, 21% считают, что необходимо назначать препараты центрального действия, 19,7% применяют метаболические лекарственные средства при ведении больных с артериальной гипертензией. При опросе не отмечено использование агрессивной терапии. Согласно мнению опрошенных врачей, для достижения лучшего контроля АД у больных с гипертензией необходимо сделать более доступными современные препараты, применять удобную схему лечения, объяснять пациенту важность лечения и контроля врачом своих назначений.

### **3.2 Анализ и систематизация данных, полученных в результате проведенного исследования**

В результате обработки полученных анкет нами были получены следующие данные: средний возраст опрошиваемых составил  $49,5 \pm 1,2$  года. В среднем они окончили высшие медицинские учреждения  $25,8 \pm 1,2$  года назад, прошли интернатуру  $23,3 \pm 1,1$  и специализацию  $15,9 \pm 1,5$  года назад. Большинство опрошенных врачей – женщины – 26 (71,2%). По специальности 24 из них (62,1%) – терапевты, 3 (19,7%) – кардиологи, 3 (10,6%) – другие специалисты. Среди опрошенных имеют первую и высшую категории – 18 (37,9%) и 10 (31,8%) соответственно, 2 (16,7%) – не имеют категории. 25 (42,4%) являются членами научных сообществ и большинство – 28 (86,4%) посещали научные конференции. На вопрос, читают ли они специальную литературу, 25 (65,2%) ответили, что делают это часто, 3 (19,7%) очень часто и 2 (15,2%) иногда. При этом информацию врачи

получают из периодической литературы – 27 (83,3%), из пособий и учебников – 25 (65,2%), из отечественной литературы – 28 (56%), из монографий – 15 (50%), с Интернета – 4 (24,2 %), из зарубежной литературы – 12 (18,2 %) (рис. 1). Посещение научных конференций является источником информации для 13 (37,9%) врачей. 8 (27,3%) и 6 (24,2%) респондентов ответили, что редко и иногда пользуются информацией из научных конференций. 3 (4,5 %) никогда не ориентируются на информацию, полученную на конференциях.

Итак, большинство опрошиваемых врачей интересовались научной информацией по вопросам лечения АГ.

Рекомендации по лечению артериальной гипертензии Украинской ассоциации кардиологов (2004) читали 27 (86,4%) респондентов. При этом большинство ответили, что полностью соблюдают эти рекомендации или применяют их в своей практике – соответственно 21 (36,8%) врачей. 7 (26,3%) и 2 (3,5%) респондентов мало или совсем не применяют рекомендации при лечении больных с АГ или считают их излишней информацией.

В своей практической деятельности участвовавшие в опросе врачи указали, что опираются на рекомендации – 18 (81,8 %) или приказы МОЗ Украины – 16 (78,8 %). Для 14 (45,5 %) в практической деятельности имеет значение информация, полученная от авторитетных ученых и врачей в области лечения АГ и кардиологии, для 11 (36,4 %) – информация, полученная от представителей фармацевтических компаний, для 12 (33,3 %) – опыт коллег и для 14 (42,4 %) – знания, полученные в университете (рис. 2).

Большинство опрошенных – 27 (91,9%) из ответивших считают, что модификация образа жизни улучшает прогноз заболевания и качество жизни у пациентов с АГ. Кроме того, 22 (70%) из 30 респондентов считают, что образ жизни имеет такое же значение, как и фармакотерапия, 8 (26,7%) врачей – меньшее значение, чем фармакотерапия. По утверждению опрошиваемых, изменение образа жизни рекомендуют все врачи из 63

ответивших на вопрос, при этом 16 (25,4 %) рекомендуют это не всем пациентам, а выборочно. Контролируют выполнение рекомендаций часто или очень часто 30 (48,4%) врачей из 62 ответивших на вопрос. 16 (25,8%) и 13 (21%) делают это иногда или редко, 3 (4%) совсем не контролируют исполнение своих назначений. На вопрос, что сдерживает вас от контроля выполнения рекомендаций пациентом, ответили только 35 врачей. Большинство 10 (28,6%) отметили нехватку времени или загруженность врачей, 7 (20%) – нежелание самих пациентов, 4 (11,4%) – отсутствие рычагов, позволяющих врачу вызвать пациента на повторный визит, 4 (11,4%) – отсутствие экономического стимула у врача, 2 (5,7 %) не считают это функцией врача, 2 (5,7 %) – отсутствие экономических стимулов у пациента, 1 (2,9 %) – не знает, как это делать. 4 (11,4%) врачи работают либо в стационаре, либо в системе скорой помощи и, по их утверждению, не имеют возможности наблюдать за пациентом длительное время. 33 (50%) и 23 (34,8%) врачей считают, что основными причинами повторного визита к врачу есть инициатива самого пациента или необходимость получить справку или рецепт. 28 (42,4%) респондентов сами вызывают больных на повторный осмотр. 18 (27,3%) врачей считают, что причиной повторного визита является необходимость диспансеризации.

Следовательно, лишь небольшой процент врачей контролируют выполнение рекомендаций по модификации образа жизни, несмотря на то, что большинство признают роль немедикаментозной терапии в комплексном лечении пациентов с АГ. Чаще всего причина этого, по мнению опрашиваемых, отсутствие заинтересованности врача (нехватка времени и отсутствие экономических стимулов).

На вопрос, какой уровень АД считается целевым для большинства пациентов с АГ, 15 (45,5%) врачей ответили, что это уровень 130/80 мм рт.ст. и менее, 13 (48,5%) – 140/90 мм рт.ст., 2 (4,5%) – менее 160/90 мм рт.ст. То есть большинство врачей осведомлены относительно уровня АД, который должен быть у пациента с АГ для предупреждения возникновения



осложнений, но, как показывает практика, целевой уровень АД достигается лишь примерно у 18% пациентов [25].

Наиболее важными препаратами в лечении АГ 28 (93,9%) врачи считают бета-адреноблокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), 26 (90,9%) – антагонисты кальция, 18 (63,6%) – блокаторы рецепторов ангиотензина 9 (42,4%) – статины, 7 (33,3%) – антиагреганты, 5 (24,2%) – альфа-адреноблокаторы. Препараты, которые, по определению самих врачей, чаще всего назначают больным с АГ, и те, которые были назначены реально при оценке результатов диспансеризации, приведены в табл. 1. По всей видимости, препараты, чаще назначаемые врачами, по данным опроса, отличаются от тех, которые, по нашим данным, назначают в реальной практике. Согласно ответам самих врачей, они гораздо чаще используют в своей практике брендовые современные препараты, даже не упоминавшиеся при оценке фактического назначения лекарства. То есть большинство врачей знают о рекомендованных современных препаратах для лечения АГ, но в практической деятельности чаще назначают другие препараты. При этом дозы препаратов, которые они чаще назначают, по утверждению самих врачей, значительно меньше, чем рекомендованные компаниями-производителями. Так, метопролол назначается в среднем в дозах 50-75 мг, лозартан – 38 мг, ирбесартан – 75 мг, леркарнидипин – 7,5 мг, фозиноприл – 5 мг, лизиноприл – 7,5 мг, тогда как рекомендованы соответственно дозы 100 50-100, 150, 10-20, 10-20, 10-20 мг. То есть, по словам самих же врачей, назначение не агрессивно. 12% врачей признают, что назначают для постоянного приема дигидропиридиновые антагонисты кальция короткого действия. 6 (21,2%) респондентов считают необходимым назначать препараты центрального действия, которые не являются препаратами первой линии и могут применяться только тогда, когда другие группы антигипертензивных препаратов недостаточно эффективны. 5 (19,7%) опрошиваемых рекомендуют своим пациентам с АГ метаболические препараты, которые не являются необходимыми в лечении АГ.

Следовательно, большинство врачей осведомлены о рекомендациях по лечению АГ, но не всегда применяют свои знания в практической деятельности и, кроме того, нуждаются в повышении уровня осведомленности относительно эффективных доз антигипертензивных препаратов и необходимости рекомендовать (и контролировать) модификацию образа жизни пациента.

В целом, немедикаментозные методы лечения применяются в мировой клинической практике не очень часто. Так, по данным крупного эпидемиологического исследования в США, в котором были проанализированы данные 137,4 млн визитов по поводу АГ, рекомендации по изменению диеты получали только 35% пациентов, по повышению физической активности – 26%, тогда как по последним Рекомендациям по лечению АГ (2007) модификация образа жизни должна проводиться у всех пациентов с АГ [7]. Чаще всего для снижения АД в США назначаются ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II – 28% случаев. Диуретики и антагонисты кальция применяются в 23% случаев, бета-адреноблокаторы – в 15%. В Украине по данным отделения популяционных исследований ННЦ «Институт кардиологии им. академика М.Д. Стражеска», чаще всего назначаются ингибиторы АПФ – 35% в городской популяции и 36,9% в сельской [4]. Однако лидером среди ингибиторов является каптоприл, который для обеспечения контроля АД необходимо принимать как минимум 3 раза в день, что уменьшает приверженность больного к лечению. Значительно реже (5%) назначаются в нашей стране диуретики и гораздо чаще, особенно в сельской местности (16,5%), препараты центрального действия, среди которых очень распространены клонидин и производные раувольфии. Частота назначения комбинированной терапии в США составляет 43,8%, тогда как в Киеве — 33,3%. При этом, по данным эпидемиологических исследований, лидерами среди комбинированных препаратов в Украине являются комбинации каптоприла с гидрохлоротиазидом, атенолола с гидрохлоротиазидом и производных

раувольфии (адельфан, кристепин, норматенс), то есть комбинации, значительно реже применяемые в клинической практике стран.

По данным исследования Э. Ambrosioni, часто причинами не очень эффективного лечения пациентов с АГ в Италии были недостаточно агрессивная антигипертензивная терапия, назначаемая врачами общей практики, и низкая приверженность пациентов рекомендациям по изменению образа жизни [6]. Специальные занятия с врачами, разъяснение им сущности Рекомендаций Европейского общества АГ привели к тому, что через год контроль АД увеличился на 19,3% и составил 52,7% (53,6% пациентов имели САД менее 140 мм рт.ст.) и 90,5% - ДАД менее 90 мм рт.ст.). Исследование М. Persson и соавт. свидетельствуют, что врачи общей практики недооценивают сердечно-сосудистый риск и не спешат назначать антигипертензивные препараты, несмотря даже на наличие повышенного АД [11]. Поэтому, по мнению авторов этих исследований, усовершенствование образования врачей является очень важным направлением улучшения контроля АД. В нашем исследовании большинство опрошенных врачей знали о стандартах лечения больных АГ, но по субъективным причинам не использовали их в своей практической деятельности.

Большинство опрошенных нами врачей – 56 (84,8%) – считают, что пациент с АГ может жить долгой полноценной жизнью. У 36 (54,5%) врачей пациенты вызывают сочувствие, у 14 (21,2%) – ничего не вызывают, у 13 (19,7%) – чувство симпатии, у 3 (4,5%) – раздражение. Большинство врачей 32 (48,5%) считают, что пациенты лишь иногда неправильно выполняют назначение врачей, 29 (43,9%) часто неправильно. По их мнению, неправильный прием лекарств обусловлен большой для пациентов стоимостью лекарства – ответили 63 (95,5%) респондентов, неудобной схемой приема препаратов – 35 (53%), уровнем образования пациента – 32 (48,5%), отсутствием контроля назначений со стороны врача – 25 (37,9%), возрастом пациентов – 22 (33,3%). Лишь 17 (25,8%) опрошенных

связывают неправильный прием с отсутствием у пациента уверенности в компетентности врача.

Итак, большинство опрошенных врачей знают о современных рекомендациях по лечению пациентов с АГ, но в своей практической деятельности не очень активно применяют полученные знания. Вопреки Рекомендациям по профилактике и лечению АГ около 30% врачей не рекомендуют своим пациентам коррекцию образа жизни и только 48,4% из тех, кто дает рекомендации, контролируют их выполнение; 21% врачей считают необходимым назначать препараты центрального действия в качестве препаратов первой линии и 19,7% врачей считают, что в лечении пациентов с АГ одними из основных препаратов являются препараты метаболического действия. Дозы препаратов, как по определению самих врачей, так и при фактическом анализе назначений антигипертензивной терапии, значительно меньше, чем рекомендованные производителем. Это позволяет утверждать, что усовершенствование образования врачей является необходимым фактором повышения эффективности контроля АД. Кроме того, для улучшения качества лечения пациентов с АГ, по мнению опрошенных врачей, необходимо сделать более доступными для пациента современные лекарства, назначать удобную схему лечения, проводить разъяснения среди пациентов о необходимости лечения (повышение образования) и контроле врачом своих назначений.

### **Пути образования ангиотензина II**

Согласно классическим представлениям, основной эффекторный гормон РААС – ангиотензин II образуется в системном кровотоке вследствие каскада биохимических реакций. Результаты исследований двух последних десятилетий свидетельствуют, что ангиотензин II образуется не только в системном кровотоке, но и в различных тканях, где выявлены все компоненты РААС (ангиотензиноген, ренин, АПФ, рецепторы ангиотензина), а также экспрессия генов ренина и ангиотензина II. Значение тканевой системы обусловлено ее ведущей ролью в патогенетических механизмах

развития заболеваний сердечно-сосудистой системы на органном уровне. Согласно концепции о двухкомпонентности РААС, главную роль в ее кратковременных физиологических эффектах отводят циркулирующему звену. Тканевое звено РААС обеспечивает долгосрочное действие на функцию и структуру органов. Вазоконстрикция и высвобождение альдостерона в ответ на стимуляцию ангиотензином являются немедленными реакциями, возникающими в течение секунд, согласно их физиологической роли, которая заключается в поддержании кровообращения после кровопотери, дегидратации или ортостатической гипотензии. Другие эффекты (гипертрофия миокарда, СН) развиваются в течение длительного времени. Для патогенеза хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы медленные ответы, выполняемые на тканевом уровне, важнее, чем быстрые, реализуемые системным звеном РААС.

### **Рецепторы ангиотензина II**

Основные эффекты ангиотензина II осуществляются через его взаимодействие со специфическими клеточными рецепторами. На сегодня выделено несколько типов и подтипов ангиотензиновых рецепторов: AT1, AT2, AT3 и AT4. У человека обнаружены только AT1- и AT2-рецепторы. Известно, что все сердечно-сосудистые, а также экстракардиальные эффекты ангиотензина II опосредуются преимущественно через AT1-рецепторы. AT1-рецепторы обнаружены в сердце, печени, головном мозге, почках, надпочечниках, матке, эндотелиальных и гладкомышечных клетках, фибробластах, макрофагах, периферических симпатических нервах. Об AT2-рецепторах известно значительно меньше, чем о рецепторах AT1-типа. В организме взрослого человека AT2-рецепторы в высоких концентрациях обнаружены в мозговом слое надпочечника, матке и яичниках, а также в сосудистой эндотелии, сердце и на разных участках мозга. В тканях эмбриона AT2-рецепторы представлены значительно шире, чем в тканях взрослого организма, и являются у них преобладающими. Вскоре после рождения AT2-рецептор «выключается» и активируется при определенных

патологических состояниях (например ишемии миокарда, СН, повреждении сосудов). То, что АТ2-рецепторы наиболее широко представлены в тканях плода и их концентрация резко снижается в первые недели после рождения, свидетельствует об их роли в процессах, связанных с клеточным ростом, дифференциацией и развитием. Считают, что АТ2-рецепторы опосредуют апоптоз – запрограммированную гибель клетки, которая закономерна вследствие процессов ее дифференциации и развития. Благодаря этому стимуляция АТ2-рецепторов обуславливает антипролиферативное действие. АТ2-рецепторы считают физиологическим противовесом АТ1-рецепторам. Очевидно, они контролируют чрезмерный рост, опосредованный через АТ1-рецепторы или другие факторы роста, а также уравнивают вазоконстрикторный эффект стимуляции АТ1-рецепторов.

### **Выбор антигипертензивных препаратов**

Данные доказательной медицины свидетельствуют о том, что рациональная антигипертензивная терапия существенно улучшает прогноз пациентов с АГ, имеющих сопутствующие заболевания – СН, нефропатию, СД и т.п. В табл. 8 приведены рекомендации по применению различных классов антигипертензивных препаратов в особых клинических ситуациях.

Таблица 1.8

### **Рекомендации по выбору антигипертензивной терапии в зависимости от клинической ситуации**

Поражение органов-мишеней	
Безсимптомный атеросклероз	Антагонисты кальция, ИАПФ
Микроальбуминурия	ИАПФ, БРА
Поражения почек	ИАПФ, БРА
Ассоциированные клинические состояния	
Инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе	Диуретики, ИАПФ, БРА, антагонисты кальция

ИМ в анамнезе	Блокаторы $\beta$ -адренорецепторов, ИАПФ, антагонисты кальция, БРА
ИХС	Блокаторы $\beta$ -адренорецепторов, ИАПФ, БРА, диуретики
ХСН	Диуретики, блокаторы $\beta$ -адренорецепторов, антагонисты кальция, ИАПФ
Мерцательная аритмия пароксизмальная	Диуретики, блокаторы $\beta$ -адренорецепторов, ИАПФ, БРА
Мерцательная аритмия постоянная	ИАПФ, БРА
Почечная недостаточность/протеинурия	Блокаторы $\beta$ -адренорецепторов, недигидропиридиновые антагонисты кальция
Заболевания периферических артерий	ИАПФ, БРА, петлевые диуретики, антагонисты кальция
Особые клинические ситуации	
Изолированная систолическая АГ (у пожилых)	Диуретики, антагонисты кальция, ИАПФ, БРА
Метаболический синдром	БРА, ИАПФ, антагонисты кальция
Сахарный диабет	БРА, ИАПФ, антагонисты кальция
Беременность	Антагонисты кальция из группы дигидропиридинов, метилдопа, блокаторы $\beta$ -адренорецепторов

На выбор препарата оказывают существенное влияние многочисленные факторы, наиболее важными из которых являются:

- наличие у больного факторов риска;
- поражение органов-мишеней;
- ассоциированные клинические состояния: поражение почек, метаболический синдром, СД;

- сопутствующие заболевания, при которых необходимо применение или ограничение в отношении антигипертензивных препаратов разных классов;
- индивидуальные реакции больного на препараты разных классов в анамнезе;
- вероятность взаимодействия с лекарствами, которые применяют по другому поводу;
- социально-экономические факторы, включая стоимость лечения.

При выборе антигипертензивного препарата необходимо, прежде всего, оценить его эффективность, вероятность развития побочных явлений и преимущества лекарственного средства в определенной клинической ситуации (см. табл. 8). При этом стоимость препарата не должна быть основным решающим фактором.

Опираясь на результаты многоцентровых рандомизированных исследований, можно утверждать, что антигипертензивные препараты первой линии не очень отличаются по своей общей способности снижать АД при АГ. Не существует безоговорочных доказательств того, что основные классы препаратов отличаются по их способности предотвращать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и таких причинно-специфических сердечно-сосудистых осложнений, как инсульт и ИМ. Таким образом, все группы пригодны для начала и/или продолжения антигипертензивного лечения. Наличие большого количества вариантов медикаментозной терапии значительно повышает шансы контроля АД у большинства больных АГ. Это имеет решающее значение, поскольку снижение АД, независимо от способа его достижения, способствует сердечно-сосудистой протекции. Каждый класс антигипертензивных препаратов имеет противопоказания к применению, равно как и благоприятные эффекты в конкретных клинических ситуациях.



### Выводы к разделу 3

1. Основные классы антигипертензивных препаратов существенно не отличаются по своей общей способности снижать АД при АГ и способности предотвращения общему сердечно-сосудистому риску и причинно-специфическим сердечно-сосудистым осложнениям.

2. Каждый класс антигипертензивных препаратов имеет свои показания и противопоказания в конкретных клинических ситуациях, которых следует четко соблюдать. На выбор препарата существенно влияют многочисленные факторы, важнейшими из которых являются: наличие у больного факторов риска, поражение органов-мишеней, ассоциированные клинические состояния (поражение почек, метаболический синдром, СД), сопутствующие заболевания, при которых необходимо применение или ограничение применения антигипертензивных препаратов различных классов, индивидуальные реакции больного на препараты разных классов в анамнезе, вероятность взаимодействия с лекарствами, назначенными ими пациенту по другому поводу, социально экономические факторы (включая стоимость лечения).

3. Наличие большого количества вариантов медикаментозной терапии значительно повышает шансы контроля АД у большинства больных АГ. Это имеет решающее значение, поскольку снижение АД, независимо от способа его достижение, способствует сердечно-сосудистой протекции.

## ВЫВОДЫ

1. Большинство опрошенных врачей знают о современных рекомендациях по лечению пациентов с артериальной гипертензией, но в своей практической деятельности не очень активно применяют полученные знания.

2. Вопреки Рекомендациям по профилактике и лечению АГ около 30% врачей не рекомендуют своим пациентам коррекцию образа жизни и только 48,4% из тех, кто дает рекомендации, контролируют их выполнение; 21% врачей считают необходимым назначать препараты центрального действия в качестве препаратов первой линии и 19,7% врачей отмечают, что в лечении пациентов с артериальной гипертензией одними из основных препаратов являются препараты метаболического действия. Дозы антигипертензивных препаратов, которые, по утверждению самих врачей, они назначают своим пациентам для контроля АД, значительно ниже, чем рекомендованные компаниями-производителями.

3. Для улучшения эффективности лечения пациентов с артериальной гипертензией, по мнению опрошенных врачей, необходимо сделать более доступными для пациента современные лекарства, назначать удобную схему лечения, проводить разъяснения среди пациентов о необходимости лечения (повышение образования) и контроле врачом своих назначений.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Anderson R.J., Bahn G.D., Moritz T.E. et al.; VADT Study Group (2011) Blood pressure and cardiovascular disease risk in the Veterans Affairs Diabetes Trial. *Diabetes Care*. 34(1): 34–38.
2. Anderson R.T., Narayan K.M., Feeney P. et al.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Investigators (2011) Effect of intensive glycemic lowering on health-related quality of life in type 2 diabetes: ACCORD trial. *Diabetes Care*. 34(4): 807–812.
3. Athyros V.G., Tziomalos K., Gossios T.D. GREACE Study Collaborative Group (2010) Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet*, 376(9756): 1916–1922.
4. Choi S.H., Chae A., Miller E. et al. (2008) Relationship between biomarkers of oxidized low-density lipoprotein, statin therapy, quantitative coronary angiography, and atheroma: volume observations from the REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 52(1): 24–32.
5. Cosin J., Diez J.; TORIC investigators (2002) Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur. J. Heart Fail.*, 4(4): 507–513.
6. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. (2002) Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*, 359: 995–1003.
7. Erdine S., Ari O., Zanchetti A. et al. (2006) ESH/ESC guidelines for the management of hypertension. *Herz.*, 31(4): 331–338.
8. Heller S.R., ADVANCE Collaborative Group (2009) A summary of the ADVANCE Trial. *Diabetes Care*, 32 (2): 357–361.

9. Hsia J., MacFadyen J.G., Monyak J., Ridker P.M. (2011) Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol <50 mg/dl with rosuvastatin. The JUPITER trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating
10. HYVET (2009) Hypertension in the Very Elderly Trial (<http://www.hyvet.com/>). Kato R.(1995) Molecular pharmacological and toxicological studies of drug-metabolizing enzymes. *Yakugaku Zasshi*. 115(9): 661–680.
11. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. (2010) Пересмотр Европейских рекомендаций по ведению артериальной гипертензии: документ рабочей группы Европейского общества гипертензии. *Артериальная гипертензия*. 1(9): 63–106.
12. Nissen S., Nicholls S., Sipahi I. (2006) Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTERIOD trial. *JAMA*, 295: 1556–1565.
13. Rydén L., Armstrong P.W., Cleland J.G. et al. (2000) Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial. *Eur. Heart J.*, 21(23): 1967–1978.
14. Sever P.S., Gradman A.H., Azizi M. (2009) Managing cardiovascular and renal risk: the potential of direct renin inhibition. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*, 10 (2): 65–76.
15. Tobe S.W., Clase C.M., Gao P. et al. (2011) Cardiovascular and renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both in people at high renal risk: results from the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Circulation*, 123(10): 1098–1107.
16. Wang J.G., Staessen J.A. (2002) Conventional therapy and newer drug classes for cardiovascular protection in hypertension. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 13(3): 208–215.

17. Yagensky A., Pavelko M., Oshtuk Y. Effectiveness of arterial hypertension control using ambulatory blood pressure monitoring in patients in the remote period after myocardial infarction and ischemic stroke. *ScienceRise. Medical Science*. 2020;(4): 37. DOI: 10.15587/2519-4798.2020.209170

18. Батушкін В. В. (2019). Аналіз гіполіпідемічної терапії у хворих на артеріальну гіпертензію. *Артеріальна гіпертензія*. 2019. №3–4 (65–66).

19. Горопко О. Ю. Ожиріння та артеріальна гіпертензія: сучасні погляди на патогенез, діагностику та лікування. *Семейная медицина*. 2019;2(82):18–24.

20. Дорогой А. П. (2011). Термін виконання «Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні» закінчився, проблеми залишилися. Що далі? 2011. *Артеріальна гіпертензія*. № 3(17). С. 29–36.

21. Загородний М. І, Свінцицький І. А. Ендотеліальна дисфункція при артеріальній гіпертензії: сучасні погляди на причини й механізми розвитку, діагностику та корекцію. *Практикуючий лікар*. 2013; 2:17–27.

22. Коваленко В. М. (ред.) (2009) Настанова з кардіології. МОРІОН, Київ, 1368 с. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. (1997) Применение ингибиторов АПФ при лечении острого инфаркта миокарда. *Кардиология*, 3: 100–104.

23. Коваленко В. М. та ін. (2016). Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування. Всеукр. асоц. кардіологів. - 3-те вид., переробл. і допов. Київ: Моріон, 2018. 223 с.

24. Коваль С. М., Мисниченко О. В. (2020). Артеріальна гіпертензія і цереброваскулярні ураження: епідеміологічні, клінічні, терапевтичні та профілактичні аспекти (огляд літератури та сучасних рекомендацій). *Артеріальна гіпертензія*. 2020. 13, №1.

25. Лисенко Г.І., Ященко О.Б. Медикаментозне лікування пацієнтів із артеріальною гіпертензією. *Український медичний часопис*, 3 (83). V/VI 2011. С. 27–42.

26. Нетяженко, В. З. (2014). Захворюваність та смертність від хвороб серцевосудинної системи в Україні. Впровадження в клінічну практику уніфікованих клінічних протоколів та адаптованих клінічних настанов по діагностиці та лікуванню внутрішніх хвороб [Електронний ресурс] Київ, 2015. <https://www.guoz.lviv.ua/files/netyazenko.ppt>

27. Пархоменко О., Лутай Я., Даншан Н. (2011). Регистр острого інфаркта міокарда – характеристика пацієнтів, організація медичної допомоги в перші сутки і внутрігоспитальна терапія. *Укр. Мед. Часопис*. 2011. 1(2). С.20–24.

28. Пархоменко О. М., Сопко О. О., Лутай Я. М. та ін. (2015). Ризик віддалених серцево-судинних подій і функція нирок у хворих на гострий інфаркт міокарда. *Журнал неврології ім. Б. М. Маньковського*. 2015. т.3, №4. С.21–25.

29. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. 4-те вид., випр. і доп. ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска», Київ, 55 с.

30. Свіщенко Є. П., Міщенко Л. А. (2018). Клініко-демографічні характеристики пацієнтів з уперше виявленою артеріальною гіпертензією: результати дослідження СТАРТ. *Український кардіологічний журнал*. 2018; № 6, С. 14–23.

31. Свіщенко Є.П., Багрій А.Е., Єна Л.М. та ін.; Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів (2008) *Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії*.

32. Серцево-судинні захворювання. *Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування* / за ред. В. М. Коваленка, М. І. Лутая. Київ: Моріон, 2011. 408 с.

33. Сіренко Ю.М. (2011). Гіпертонічна хвороба і артеріальні гіпертензії. Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2011. 304 с.

## **ПРИЛОЖЕНИЯ**

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ  
НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

МАТЕРІАЛИ  
XXIX МІЖНАРОДНОЇ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ  
КОНФЕРЕНЦІЇ МОЛОДИХ ВЧЕНИХ ТА СТУДЕНТІВ

19-21 квітня 2023 року  
м. Харків



УДК 615.1

**Редакційна колегія:** проф. Котвіцька А. А., проф. Владимирова І. М.**Укладачі:** Сурікова І. О., Боднар Л. А., Григорів Г. В. Литкін Д. В.

Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матеріали XXIX міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів (19-21 квітня 2023 р., м. Харків). – Харків: НФаУ, 2023. – 606 с.

Збірка містить матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Youth Pharmacy Science», які представлені за пріоритетними напрямками науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету. Розглянуто теоретичні та практичні аспекти синтезу біологічно активних сполук і створення на їх основі лікарських субстанцій; стандартизації ліків, фармацевтичного та хіміко-технологічного аналізу; вивчення рослинної сировини та створення фітопрепаратів; сучасної технології ліків та екстемпоральної рецептури; біотехнології у фармації; досягнень сучасної фармацевтичної мікробіології та імунології; доклінічних досліджень нових лікарських засобів; фармацевтичної опіки рецептурних та безрецептурних лікарських препаратів; доказової медицини; сучасної фармакотерапії, соціально-економічних досліджень у фармації, маркетингового менеджменту та фармакоекономіки на етапах створення, реалізації та використання лікарських засобів; управління якістю у галузі створення, виробництва й обігу лікарських засобів; суспільствознавства; фундаментальних та мовних наук.

УДК 615.1

© НФаУ, 2023

XXIX Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених та студентів  
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

---

кислоту. CeraVe SA Lotion містить кераміди 1, 3, 6-II, холестерин, саліцилову кислоту та молочну кислоту.

Згідно з інформацією на офіційному сайті SVR, кожен з наведених засобів містить різні типи керамідів у складі для забезпечення оптимальної догляду за шкірою. Детальніше, склад кожного засобу містить кераміди NP, EOP та AP. Ці кераміди є ключовими компонентами природного ліпідного бар'єру шкіри, тому вони допомагають підтримувати здоров'я та гідратацію шкіри, а кераміди EOS та NS допомагають зберегти вологу в шкірі та зменшують подразнення, появу лущення та сухості шкіри. Зареєстровані засоби в Україні: SVR Xerial 30 CREME, SVR Topialyse Baume Intensif, SVR Hydracid C50 CREAM. В склад SVR Xerial 30 CREME ще входить фітосфінгозин – цей керамід сприяє зменшенню втрати вологи та збереженню водно-жирового балансу шкіри.

До складу продуктів для тіла від Nivea для сухої шкіри тулуба, зареєстрованих в Україні (а саме: зволожуючий лосьйон Nivea для дуже сухої шкіри тулуба (Nivea Body Milk for Very Dry Skin); крем Nivea для дуже сухої шкіри тулуба (Nivea Intensive Care Body Milk) та зволожуючий крем-бальзам Nivea для дуже сухої шкіри тулуба (Nivea Body Balm for Very Dry Skin)), входять різні кераміди, зокрема кераміди NP, AP та EOP.

Також зареєстровані в Україні наступні засоби: Nivea Soft Milk – зволожуюче молочко для тіла з олією жожоба та вітаміном E; Nivea Rich Nourishing Body Lotion – живильний лосьйон для тіла з олією мигдалю та натуральними маслами; Nivea Nourishing Body Milk – живильне молочко для тіла з мигдалевою олією; Nivea Creme Smooth Body Milk – молочко для тіла з маслом ши та глицерином, яке забезпечує інтенсивне зволоження шкіри; Nivea Repair & Care Body Lotion – лосьйон для тіла, який допомагає відновити шкіру та забезпечує глибоке зволоження. У складі деяких з цих продуктів містяться кераміди, які допомагають зберігати вологу в шкірі та покращують її бар'єрну функцію. Наприклад, у лосьйоні Nivea Rich Nourishing Body Lotion міститься керамід 3 що відноситься до кераміду NP, а в молочку Nivea Creme Smooth Body Milk – керамід 1 (або EOP).

**Висновки.** Проведений аналіз показав, що в склад засобів за доглядом за сухою шкірою тулуба можуть входити різні кераміди та їх комбінації.

Кераміди NP, AP та EOP – це різні типи керамідів, що відповідають у шкірі та забезпечують різні функції.

Важливо знати походження керамідів, оскільки суттєва роль належить їхній структурі. Якщо їхня структура не ідентична власним керамідам шкіри, кераміди можуть не набувати правильної організації та слабше посилювати захисний бар'єр шкіри.

## ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ РІЗНИХ ГРУП ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Беналлал Зінеб

Науковий керівник: Матвійчук А.В.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

matviychukav70@gmail.com

**Вступ.** Відомо, що для попередження виникнення серцево-судинних ускладнень, ураження органів-мішеней та покращення якості життя необхідно перш за все знижувати артеріальний тиск (АТ). У багатьох дослідженнях показано, що, на жаль, контроль

артеріальної гіпертензії (АГ) в світі є недостатнім. До недавнього часу було доведено, що тільки 50 % людей з підвищеним АТ знали про наявність у них АГ, 50 % із них лікувалися та 50 % із них контролювали артеріальний тиск. За даними NHANES III (National Health and Nutrition Survey), у США тільки 24,4 % пацієнтів із АГ досягали цільового рівня артеріального тиску – менше 140/90 мм рт.ст., у Канаді – 16 %, в Індії – 9 %, у Великій Британії – 6 %. В Україні поширеність артеріальної гіпертензії складає більше 33 %. Знають про наявність АГ 73,5 % хворих, лікуються та контролюють АТ 43 % та 13,4 % відповідно. Отже, проблема профілактики та лікування АГ залишається актуальною проблемою сучасної медицини та фармакології.

**Мета дослідження.** За допомогою анонімного анкетування оцінити рівень обізнаності лікарів щодо сучасних рекомендацій з лікування АГ та виявити основні причини недостатнього контролю АТ у пацієнтів із АГ.

**Матеріали та методи.** За допомогою розробленої анкети проведено анонімне опитування 66 лікарів, які займаються лікуванням пацієнтів із АГ у м. Харкові. Анкета лікаря включала наступні запитання: вік; строк після закінчення вищого медичного закладу; терміни проходження інтернатури, спеціалізації та останніх курсів підвищення кваліфікації; спеціальність та категорія; участь у роботі наукових товариств та конференцій; користування джерелами медичної інформації; ознайомлення з Рекомендаціями Українського товариства кардіологів; користування інформацією для лікування пацієнтів із АГ; ставлення до модифікації способу життя у пацієнтів із АГ; наявність перешкод у забезпеченні контролю виконання пацієнтами рекомендацій, наданих лікарем; препарати, які лікар вважає важливими в лікуванні пацієнтів із АГ; антигіпертензивні препарати, що частіше призначаються опитуваним; причини повторного візиту пацієнта до лікаря. На підставі отриманих заповнених анкет створено комп'ютерну базу даних у системі Microsoft Excel, дані якої були статистично оброблені.

**Результати дослідження.** Середній вік опитуваних склав  $49,5 \pm 1,2$  року. У середньому вони закінчили вищі медичні заклади  $25,8 \pm 1,2$  року тому, пройшли інтернатуру  $23,3 \pm 1,1$  та спеціалізацію  $15,9 \pm 1,5$  року потому. Більшість лікарів – жінки – 47 (71,2 %). За фахом 41 з них (62,1 %) – терапевти, 13 (19,7 %) – кардіологи, 3 (4,5 %) – ендокринологи, 1 (1,5 %) – невропатолог, 7 (10,6 %) – інші спеціалісти (гастроентерологи, алергологи, лікарі сімейної медицини), 2 (3 %) – не відповіли на запитання. Більшість мали першу та вищу категорії – 25 (37,9 %) та 21 (31,8 %) відповідно, 11 (16,7 %) – не мали категорії. 28 (42,4 %) були членами наукових товариств та більшість – 57 (86,4 %) відвідували наукові конференції. На запитання, чи читають вони спеціальну літературу, 43 (65,2 %) відповіли, що роблять це часто, 13 (19,7 %) – дуже часто та 10 (15,2 %) – інколи. При цьому інформацію лікарі отримують з періодичної літератури – 55 (83,3%), з посібників та підручників – 43 (65,2%), з вітчизняної літератури – 37 (56 %), з монографій – 33 (50 %), з Інтернету – 16 (24,2 %), із зарубіжної літератури – 12 (18,2 %). Відвідування наукових конференцій є джерелом інформації для 25 (37,9 %) лікарів. 18 (27,3 %) та 16 (24,2 %) респондентів відповіли, що рідко та інколи користуються інформацією з наукових конференцій, 3 (4,5 %) ніколи не орієнтуються на інформацію, отриману на конференціях. Рекомендації з лікування артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів читали 57 (86,4 %) респондентів. При цьому більшість відповіли, що повністю дотримуються цих рекомендацій або застосовують їх у своїй практиці – відповідно 21 (36,8 %) та 19 (33,3 %) лікарів. 15 (26,3 %) та 2 (3,5 %) респондентів мало або зовсім не застосовують рекомендації при лікуванні хворих із АГ або вважають їх зайвою інформацією. У своїй практичній діяльності лікарі, які брали участь в опитуванні,



XXIX Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених та студентів  
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

вказали, що спираються на рекомендації – 54 (81,8 %) або накази МОЗ України – 52 (78,8 %), що дещо відрізняється від відповідей на попереднє запитання, – тільки 70,1 % опитуваних лікарів застосовують у своїй практиці положення, викладені у Рекомендаціях з лікування та профілактики АГ. Для 30 (45,5 %) у практичній діяльності має значення інформація, отримана від авторитетів, визнаних у галузі лікування АГ та кардіології, для 24 (36,4 %) – інформація, отримана від представників фармацевтичних компаній, для 22 (33,3 %) – досвід колег та для 28 (42,4 %) – знання, отримані в інституті. Більшість — 57 (91,9 %) і 56 (91,8 %) із тих, вважали, що модифікація способу життя покращує прогноз захворювання та якість життя у пацієнтів з АГ. Окрім того, 42 (70 %) з 60 респондентів вважали, що спосіб життя має таке ж значення, як і фармакотерапія, 16 (26,7 %) лікарів – менше значення, ніж фармакотерапія. За твердженням опитуваних, зміну способу життя рекомендують усі лікарі з 63, хто відповів на запитання, при цьому 16 (25,4 %) роблять це не всім пацієнтам, а вибірково. Контролюють виконання рекомендацій часто або дуже часто 30 (48,4 %) лікарів із 62, що відповіли на запитання. 16 (25,8 %) та 13 (21 %) роблять це інколи або рідко, 3 (4 %) зовсім не контролюють виконання своїх призначень. На запитання, що стримує лікарів контролювати виконання своїх рекомендацій пацієнтом, відповіли лише 35 лікарів. Більшість 10 (28,6 %) вважають, що це брак часу або завантаженість лікарів, 7 (20 %) – небажання самих пацієнтів, 4 (11,4 %) – відсутність важелів, які б дозволяли лікарю викликати пацієнта на повторний візит, 4 (11,4 %) – відсутність економічного стимулу в лікаря, 2 (5,7 %) вважають це не справою лікаря, 2 (5,7 %) – відсутність економічних стимулів у пацієнта, 1 (2,9 %) – не знає, як це робити. 4 (11,4 %) лікарі працюють або в стаціонарі, або у системі швидкої допомоги і, на їх думку, не мають змоги спостерігати за пацієнтом тривалий час. 33 (50 %) та 23 (34,8 %) лікарі вважають, що основними причинами повторного візиту до лікаря є ініціатива самого пацієнта або необхідність отримати довідку або рецепт. 28 (42,4 %) респондентів самі викликають хворих на повторний огляд. 18 (27,3 %) лікарів вважають, що причиною повторного візиту є диспансеризація. Отже, менший відсоток лікарів контролюють виконання рекомендацій щодо модифікації способу життя, не дивлячись на те, що більшість визнає роль немедикаментозної терапії у комплексному лікуванні пацієнтів з АГ. Найчастіше причиною цього, на думку опитуваних, є відсутність зацікавленості лікаря (брак часу та відсутність економічних стимулів). На запитання, який рівень АТ вважається цільовим для більшості пацієнтів з АГ, 30 (45,5 %) лікарів відповіли, що це рівень 130/80 мм рт.ст. та менше, 32 (48,5 %) – 140/90 мм рт.ст., 3 (4,5 %) – менше 160/90 мм рт.ст., 1 (1,5 %) – менше 160/100 мм рт.ст. Тобто більшість лікарів є обізнаними щодо рівня АТ, що має бути у пацієнта з АГ для упередження виникнення ускладнень, але, як показало наше дослідження, на практиці цільовий рівень АТ досягався лише у 17,9 % пацієнтів. Отже, більшість лікарів є обізнаними щодо рекомендацій з лікування АГ, але не застосовують свої знання в практичній діяльності і, окрім того, потребують підвищення обізнаності щодо ефективних доз антигіпертензивних препаратів та необхідності рекомендувати (та контролювати) модифікацію способу життя пацієнта.

**Висновки.** Більшість опитуваних лікарів знають про сучасні рекомендації щодо лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією, але в своїй практичній діяльності не дуже активно застосовують набуті знання. Для поліпшення ефективності лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією необхідно зробити більш доступними для пацієнта сучасні ліки, призначати зручну схему лікування, проводити роз'яснення серед пацієнтів про необхідність лікування (підвищення освіти) та контролю лікарем своїх призначень.

	ЗМІСТ
Цінкевич Ю.Б.; Н. к.: Горбач Т.В.	302
Чех І.С.; Н. к.: Перець О.В.	304
Широкорад А.Є.; Н. к.: Щербак О.А.	306
Яворська В.С.; Н. к.: Кононенко Н.М.	307
Яворська В.С.; Н. к.: Кравченко В.М.	310
Benzid Yassine, Kaddi Kaoutar; S. s.: Seniuk I.V.	312
Beri Zakaria; S. s.: Kravchenko V.M.	314
Bogatyrova O.O.; S. s.: Naboka O.I.	316
Briber Mustafa; S. s.: Seniuk I.V.	318
Chabbouba Badr; S. s.: Seniuk I.V.	320
El Assri Abdeladim; S. s.: Seniuk I.V.	322
El Mehdi Tolbi; S. s.: Seniuk I.V.	324
Harrouch Hamza; S. s.: Seniuk I.V.	325
Hasnae Maajaoui; S. s.: Galuzinska L.V.	328
Kostecki R.; S. s-s: Wnorowski A. Wójcik J.	329
Loulidi Lahkim Mohammed; S. s.: Glibova K. V.	331
Mariam Boujida; S. s.: Seniuk I.V.	332
Miftah Oussama; S. s.: Glibova K.V.	334

**СЕКЦІЯ 8. ФАРМАКОЛОГІЯ, ФАРМАКОТЕРАПІЯ ТА ФІЗИЧНА РЕАБІЛІТАЦІЯ**  
**PHARMACOLOGY, PHARMACOTHERAPY AND PHYSICAL**  
**REHABILITATION**

Барзак Д.Т.; Н. к.: Савохіна М.В.	336
Беналлал Зінеб; Н. к.: Матвійчук А.В.	337
Бенсаїд Мохаммед; Н. к.: Матвійчук А.В.	340
Варфоломєєва Д.В.; Н. к.: Рябова О.О.	340
Гуторка М.О.; Н. к.: Кошова О.Ю.	342
Заворотько Д.І.; Н. к.: Савохіна М.В.	344
Капріор І.О.; Н. к.: Щокіна К.Г.	346
Кононенко В.О.; Н. к.: Жаботинська Н.В.	346
Краснораменська О.В.; Н. к.: Толмачова К.С.	348
Леонова Я.І.; Н. к.: Жаботинська Н.В.	348
Седих С.О.; Н. к.: Деримедвідь Л.В.	350
Слободенюк М.М.; Н. к.: Деримедвідь Л.В.	352
Ступак А.О.; Н. к.: Коц Н.С.	353
Хараман В.А.; Н. к.: Степанова С.І.	355
Чорноусенко К.В.; Н. к.: Степанова С.І.	356
Чубар'ян Ю.І.; Н. к.: Штриголь С.Ю.	358



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ



## СЕРТИФІКАТ УЧАСНИКА

Цим засвідчується, що

**Беналлал Зінеб**

**Науковий керівник: Матвійчук А.В.**

брав(ла) участь у роботі

XXIX Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів  
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

В.о. ректора  
Національного фармацевтичного  
університету



Алла КОТВИЦЬКА

19-21 квітня 2023 р, м. Харків



**Национальный фармацевтический университет**

Факультет по подготовке иностранных граждан  
Кафедра фармакологии и фармакотерапии  
Уровень высшего образования магистр  
Специальность 226 Фармация, промышленная фармация  
Образовательная программа Фармация

**УТВЕРЖДАЮ**  
**Заведующий кафедрой**  
**фармакологии и фармакотерапии**

Сергей ШТРЫГОЛЬ  
“ 21 ” сентября 2022 года

**ЗАДАНИЕ**  
**НА КВАЛИФИКАЦИОННУЮ РАБОТУ**  
**СОИСКАТЕЛЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ**

**Зинеб БЕНАЛЛАЛ**

1. Тема квалификационной работы: «Сравнительная оценка применения препаратов разных групп для лечения артериальной гипертензии», руководитель квалификационной работы: Анатолий МАТВИЙЧУК к.фарм.н., доцент.

утвержденные приказом НФаУ от “06 ” февраля 2023 года № 35

2. Срок подачи соискателем высшего образования квалификационной работы: апрель 2023 г.

3. Исходящие данные к квалификационной работе: работа посвящена социологическому исследованию осведомленности врачей о рациональной фармакотерапии артериальной гипертензии в Украине. Полученные результаты обосновывают целесообразность повышения уровня знаний медицинского персонала относительно стандартов лечения и профилактики АГ.

4. Содержание расчетно-пояснительной записки (перечень вопросов, которые необходимо разработать):

- определить значение, распространение и патогенез артериальной гипертензии;
- проанализировать современные подходы к лечению и профилактике артериальной гипертензии;
- разработать анкету и провести опрос врачей относительно применяемых ими методов лечения АГ и антигипертензивных препаратов;
- проанализировать полученные данные и сформулировать выводы.

5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):  
таблиц – 8.

6. Консультанты разделов квалификационной работы

Раздел	Имя, ФАМИЛИЯ, должность консультанта	Подпись, дата	
		задание выдал	задание принял
1	Анатолий МАТВИЙЧУК, доцент заведения высшего образования кафедры фармакологии и фармакотерапии	21.09.2022	21.09.2022
2	Анатолий МАТВИЙЧУК, доцент заведения высшего образования кафедры фармакологии и фармакотерапии	31.10.2022	31.10.2022
3	Анатолий МАТВИЙЧУК, доцент заведения высшего образования кафедры фармакологии и фармакотерапии	29.11.2022	29.11.2022
4	Анатолий МАТВИЙЧУК, доцент заведения высшего образования кафедры фармакологии и фармакотерапии	15.03.2023	15.03.2023

Дата выдачи задания: “ 21 ” сентября 2022 г.

### КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН

№ з/п	Название этапов квалификационной работы	Срок выполнения этапов квалификационной работы	Примечание
1	Выдача задания на квалификационную работу, составление календарного плана выполнения работы	Сентябрь 2022 г.	<b>выполнено</b>
2	Определение темы работы, цели и задания исследования; определение объекта и предмета исследования	Сентябрь – Октябрь 2022 г.	<b>выполнено</b>
3	Поиск, аналитическая обработка и накопление информационных источников, практических материалов в традиционных библиографических системах и в сети Интернет.	Октябрь – Ноябрь 2022 г.	<b>выполнено</b>
4	Разработка анкеты. Проведение опроса врачей.	Декабрь 2022 г – Март 2023 г.	<b>выполнено</b>
5	Анализ, обобщение и систематизация полученных знаний, навыков и информации, оценка научной новизны и практического значения работы.	Март– Апрель 2023 г.	<b>выполнено</b>
6	Подготовка рукописи и оформление квалификационной работы.	Апрель 2023 г.	<b>выполнено</b>

Соискатель высшего образования

\_\_\_\_\_ Зинеб БЕНАЛЛАЛ

Руководитель квалификационной работы

\_\_\_\_\_ Анатолий МАТВИЙЧУК



**ВИТЯГ З НАКАЗУ № 35**  
**По Національному фармацевтичному університету**  
**від 06 лютого 2023 року**

нижченаведеним студентам 5-го курсу 2022-2023 навчального року, навчання за освітнім ступенем «магістр», галузь знань 22 охорона здоров'я, спеціальності 226 – фармація, промислова фармація, освітня програма – фармація, денна форма здобуття освіти (термін навчання 4 роки 10 місяців та 3 роки 10 місяців), які навчаються за контрактом, затвердити теми кваліфікаційних робіт:

Прізвище студента	Тема кваліфікаційної роботи	Посада, прізвище та ініціали керівника	Рецензент кваліфікаційної роботи	
<b>• по кафедрі фармакології та фармакотерапії</b>				
Беналлал Зінеб	Порівняльна оцінка застосування препаратів різних груп для лікування артеріальної гіпертензії	Comparative assessment of the use of drugs of different groups for the treatment of arterial hypertension	Доц. Матвійчук А.В.	Доц. Гладченко О.М.

Підстава: подання декана, згода ректора

Ректор

Вірно. Секретар



**ВИСНОВОК**

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

№ 112556 від « 25 » квітня 2023 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Беналлал Зінеб, 5 курсу, \_\_\_\_\_ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Порівняльна оцінка застосування препаратів різних груп для лікування артеріальної гіпертензії / Comparative assessment of the use of drugs of different groups for the treatment of arterial hypertension», 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**

**0%**

**21%**

## **ОТЗЫВ**

**научного руководителя на квалификационную работу уровня высшего образования магистр специальности 226 Фармация, промышленная фармация**

**Зинеб БЕНАЛЛАЛ**

**на тему: «Сравнительная оценка применения препаратов разных групп для лечения артериальной гипертензии»**

**Актуальность темы.** Сердечно-сосудистые заболевания являются лидирующей причиной смертности во всем мире, приводя ежегодно к 17 млн летальных случаев, по прогнозам экспертов к 2030 г. эта цифра может достигнуть 25 млн 2018 от сердечно-сосудистых заболеваний умерло 501698 человек и этот показатель ежегодно . Одним из основных факторов риска, определяющих прогноз заболеваемости и смертности населения от ССЗ, является артериальная гипертензия. Несмотря на реализацию программ, направленных на повышение эффективности лечения артериальной гипертензии, их результаты не всегда успешны. По данным исследований, процент больных, достигших целевого уровня АД, в Европе и Америке остается достаточно низким. Следует отметить, что по данным эпидемиологических исследований, проведенных в Украине, эффективность терапии еще ниже. Следовательно, работа по изучению факторов, влияющих на эффективность терапии артериальной гипертензии и разработка мероприятий по повышению комплаентности пациентов по фармакотерапии этого заболевания чрезвычайно актуальна.

**Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность.**

Результаты работы способствуют оценке уровня внедрения отечественных рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии в клиническую практику. Работа устанавливает факторы,

снижающие эффективность проводимой фармакотерапии, выявляет проблемы в организации консультативной помощи, знания врачей по стандартам ведения больных с артериальной гипертензией.

**Оценка работы.** Выпускная квалификационная работа выполнена на достаточно высоком научном уровне. Результаты экспериментов статистически обработаны и представлены в работе посредством таблиц и рисунков. Выводы обобщены, что является логическим завершением теоретических экспериментальных исследований.

**Общий вывод и рекомендации о допуске к защите.** Соискатель высшего образования Зинеб БЕНАЛЛАЛ в полном объеме выполнила поставленные в работе задачи, провела сбор первичных данных, анализ и обобщение результатов. По актуальности, глубине и объему научных исследований квалификационная работа Зинеб БЕНАЛЛАЛ отвечает требованиям, предъявляемым к квалификационным работам, и может быть представлена в Экзаменационную комиссию Национального фармацевтического университета для защиты.

Научный руководитель \_\_\_\_\_ Анатолий МАТВИЙЧУК

"04 "апреля 2023 г.

## РЕЦЕНЗИЯ

на квалификационную работу уровня высшего образования магистр специальности 226 Фармация, промышленная фармация

**Зинеб БЕНАЛЛАЛ**

на тему: «Сравнительная оценка применения препаратов разных групп для лечения артериальной гипертензии»

**Актуальность темы.** Автор работы доказал, что лечение артериальной гипертензии остается приоритетным направлением большинства отраслей медицины, а рационализация использования имеющихся средств по антигипертензивному действию остается актуальной проблемой современной фармакологии. Данная выпускная квалификационная работа посвящена важной проблеме – фармакоэпидемиологическому исследованию объемов применения лекарственных средств антигипертензивного действия в Украине с целью разработки эффективных мер по повышению эффективности фармакотерапии этого заболевания.

**Теоретический уровень работы.** Основываясь на литературных данных и результатах собственных исследований, автором обоснована целесообразность и средства повышения уровня осведомленности медицинских работников по применению антигипертензивных средств.

**Предложения автора по теме исследования.** Полученные результаты могут быть внедрены в учебный процесс кафедры фармакологии и фармакотерапии НФаУ.

**Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность.** Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в работе, базируются на экспериментальных данных и логически вытекают из полученных результатов.

**Недостатки работы.** Существенных недостатков в работе не обнаружено. По тексту иногда встречаются грамматические ошибки, существенно не влияющие на восприятие работы и не изменяющие ее содержания.

**Общий вывод и оценка работы.** Представленная работа Зинеб БЕНАЛЛАЛ по актуальности, глубине и объему проведенных исследований полностью отвечает требованиям, которые предъявляются к квалификационным работам, заслуживает положительной оценки и может быть представлена к защите в Экзаменационную комиссию Национального фармацевтического университета.

Рецензент \_\_\_\_\_ доц. Олег ГЛАДЧЕНКО

“ 10” апреля 2023 г.

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**Витяг з протоколу № 14**

**від 11 квітня 2023 року**

**м. Харків**

**засідання кафедри фармакології та фармакотерапії**

**ПРИСУТНІ:** зав. каф. проф. Штриголь С.Ю., проф. Кіреєв І.В., проф. Деримедвідь Л.В, проф. Бутко Я.О., доц. Белік Г.В., доц. Рябова О.О., доц. Жаботинська Н.В., доц. Куценко Т.О., доц. Таран А.В., доц. Матвійчук А.В., доц. Степанова С.І., ас. Кононенко А.В., ас. Толмачова К.С., ас. Цеменко К.В., Адлер Б.А., Чубар`ян Ю.І., Барзак Д.Т., Краснораменська О.В., Шульга Ю.М., Рубан Я.В., Суровцева Д.О., Леонова Я.І., Заворотько Д.І., Вороніна А.О., Давидов Е.М., Шостенко К.В., Дібт Шараф Еддін, Жудат Ікрам, Алауі Абдаллауі Яссін, Буррус Ахлам, Ель Хамді Мохаммед, Меллоукі Хамза, Іфтахі Яссін, Карім Ашраф, Айнау Умайма, Елбадауі Хажар, Ель Хайель Хаджар, Толбі Ель Мехді, Беналлал Зінеб, Бенсаїд Мохаммед, Ел-Жамаї Сальма, Ельбахаджі Раїхана, Бензід Ясіне, Кадді Каутар.

**ПОРЯДОК ДЕННИЙ:**

Розгляд кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти для подання робіт до Екзаменаційної комісії.

**СЛУХАЛИ:**

Здобувача вищої освіти Беналлал Зінеб зі звітом про проведену наукову діяльність за темою кваліфікаційної роботи: «Порівняльна оцінка застосування препаратів різних груп для лікування артеріальної гіпертензії».

**УХВАЛИЛИ:**

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

Завідувач кафедри фармакології  
та фармакотерапії, проф. \_\_\_\_\_  
Секретар кафедри фармакології  
та фармакотерапії, ас. \_\_\_\_\_

Штриголь С.Ю.

Кононенко А.В.

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

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

Направляється здобувач вищої освіти Зінеб БЕНАЛЛАЛ до захисту кваліфікаційної роботи

за галуззю знань 22 Охорона здоров'я

спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація

освітньою програмою Фармація

на тему: «Порівняльна оцінка застосування препаратів різних груп для лікування артеріальної гіпертензії».

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету \_\_\_\_\_ / Світлана КАЛАЙЧЕВА /

**Висновок керівника кваліфікаційної роботи**

Здобувач вищої освіти Зінеб БЕНАЛЛАЛ в повному обсязі виконала поставлені в роботі завдання, провела збір первинних даних, аналіз та узагальнення результатів. За актуальністю, глибиною та обсягом наукових досліджень кваліфікаційна робота Зінеб БЕНАЛЛАЛ відповідає вимогам, які висуваються до кваліфікаційних робіт, і може бути представлена в Екзаменаційну комісію Національного фармацевтичного університету для захисту.

Керівник кваліфікаційної роботи

\_\_\_\_\_

Анатолій МАТВІЙЧУК

“ 04 ” квітня 2023 року

**Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу**

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

Завідувач кафедри  
фармакології та фармакотерапії

\_\_\_\_\_

Сергій ШТРИГОЛЬ

“ 11 ” квітня 2023 року



Квалификационную работу защищено  
в Экзаменационной комиссии

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 г.

С оценкой \_\_\_\_\_

Председатель Экзаменационной комиссии,  
доктор фармацевтических наук, профессор

\_\_\_\_\_