

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

**КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**

на тему: **«АНАЛИЗ АССОРТИМЕНТА АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ  
ПРЕПАРАТОВ В МАРОККО И ИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ  
ХАРАКТЕРИСТИКА»**

**Выполнил:** соискатель высшего образования группы

Фм18(5,0д)і-12

специальности 226 Фармация, промышленная фармация  
образовательной программы Фармация

Райхана ЭЛЬБАХАДЖИ

**Руководитель:** профессор заведения высшего образования

кафедры фармакологии и фармакотерапии, д.фарм.н., профессор  
Екатерина ЩЕКИНА

**Рецензент:** и. о. заведующего кафедры клинической

фармакологии и клинической фармации, д.фарм.н., профессор  
Татьяна САХАРОВА

**Харьков – 2023 год**

### **АННОТАЦИЯ**

Квалификационная работа посвящена анализу ассортимента на фармацевтическом рынке Марокко и анализу доказательной базы клинической эффективности препаратов, влияющих на ренин-альдостерон-ангиотензиновую систему.

В работе проведен анализ ассортимента ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II, а также дана сравнительная характеристика препаратов данных групп.

Работа изложена на 43 страницах печатного текста и состоит из введения, трех глав, общих выводов, списка использованных источников. Работа иллюстрирована 4 таблицами, 2 рисунками, содержит 52 источника научной литературы.

*Ключевые слова:* гипертоническая болезнь, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, фармацевтический рынок.

### **ANNOTATION**

The qualification work is devoted to the analysis of the assortment in the pharmaceutical market of Morocco and the analysis of the evidence base for the clinical efficacy of drugs that affect the renin-aldosterone-angiotensin system.

The paper analyzes the range of ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists, and also provides a comparative description of these groups of drugs.

The work is presented on 43 pages of printed text and consists of an introduction, three chapters, general conclusions, a list of sources used. The work is illustrated with 4 tables, 2 figures, contains 52 sources of scientific literature.

*Key words:* hypertension, ACE inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, pharmaceutical market.

## СОДЕРЖАНИЕ

### ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

**ВСТУПЛЕНИЕ**.....5

**ГЛАВА 1. ДОСТИЖЕНИЯ И ПРОБЛЕМЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ (обзор литературы)**.....9

1.1 Современные концепции этиологии и патогенеза гипертонической болезни.....9

1.2 Фармакологические особенности современных антигипертензивных препаратов.....13

1.3 Место препаратов, влияющих на РААС, в терапии кардиоваскулярных заболеваний.....17

**ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**.....25

**ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ** .....26

3.1 Место препаратов, влияющих на РААС, в ассортименте антигипертензивных препаратов Марокко.....26

3.2 Анализ ассортимента ингибиторов АПФ в Марокко..... 27

3.3 Анализ ассортимента антагонистов рецепторов ангиотензина II в Марокко.....29

**ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА РААС**.....31

4.1 Сравнительная характеристика различных групп препаратов, влияющих на РААС.....31

4.2 Особенности клинического применения препаратов, влияющих на РААС.....34

**ВЫВОДЫ** .....43

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ЛИТЕРАТУРЫ** .....44

**ПРИЛОЖЕНИЯ**.....51

## ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- $\beta$ -АБ – бета-адреноблокаторы
- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- АК – антагонисты кальция
- АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
- АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II
- ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
- ГБ – гипертоническая болезнь
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- иАПФ – ингибиторы АПФ
- ИМ – инфаркт миокарда
- ЛП – лекарственные препараты
- ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
- ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
- ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов
- РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
- СД – сахарный диабет
- СКВ – скорость клубочковой фильтрации
- ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
- ССС – сердечно-сосудистая система
- ТГ – триглицериды
- ХПН – хроническая почечная недостаточность
- ХС – холестерол
- ХСН – хроническая сердечная недостаточность
- ЧСС – частота сердечных сокращений

## ВСТУПЛЕНИЕ

**Актуальность темы.** Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире. С 2000 г. число случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний возросло более чем на 2 миллиона и в 2019 г. достигло почти 9 миллионов. На долю этих заболеваний сегодня приходится 16% всех случаев смерти в мире. Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее распространенным заболеванием сердечно-сосудистой системы.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) является одним из основных регуляторов тонуса сосудов, водно-электролитного баланса и артериального давления (АД). Доказано, что ингибирование РААС препаратами, блокирующими образование или действие ангиотензина II, вызывает значительное снижение АД у большинства больных АГ. Препараты, угнетающие активность РААС, а именно ингибиторы АПФ (иАПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II), в настоящее время являются одними из наиболее эффективных и безопасных антигипертензивных средств.

Устранить все негативные эффекты ангиотензина II можно двумя способами – снижением активности АПФ и блокадой рецепторов 1-го типа к ангиотензину II без нарушения синтеза АПФ. Первая цель достигается применением иАПФ, которые почти за 30 лет изучения и успешного клинического применения стали «золотым» стандартом лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН), препаратами первого ряда в лечении АГ, в т. ч. и симптоматической, заболеваний почек и сахарного диабета. Вторая задача успешно решается с помощью АРА II. И каждый раз возникает неизбежный вопрос: что лучше применять в конкретной клинической ситуации – иАПФ или АРА II? В связи с этим интересно сравнить эти две группы препаратов.

Например, согласно результатам одного из мета-анализов, сравнение эффективности двух групп препаратов у пациентов с АГ не выявило разницы между показателями смертности, сердечно-сосудистых событий, признаков

прогрессирования сахарного диабета, а также функции левого желудочка или функции почек. При этом частота случаев возникновения кашля была выше в группе применения иАПФ. Были проведены десятки сравнительных исследований эффективности и безопасности иАПФ или АРА II, однако проблема выбора конкретной группы препаратов все еще далека от решения.

В связи с этим актуальным было выяснить место иАПФ или АРА II на фармацевтическом рынке Марокко и их роль в терапии ССЗ, а также попытаться дать сравнительную характеристику данных фармакологических групп.

**Цель данной работы:** провести анализ ассортимента иАПФ и АРА II на фармацевтическом рынке Марокко и дать сравнительную характеристику их эффективности и безопасности.

**Задачи исследования:**

1. Охарактеризовать особенности современных лекарственных средств, применяемых для лечения гипертонической болезни, и выяснить роль и место препаратов, влияющих на РААС, в их структуре.
2. Провести анализ фармацевтического рынка антигипертензивных препаратов в Марокко и определить место иАПФ и АРА II в структуре рынка.
3. Определить, какие препараты и фирмы-производители иАПФ и АРА II лидируют на фармацевтическом рынке Марокко.
4. Дать сравнительную фармакологическую характеристику иАПФ и АРА II.
5. На основании данных доказательной медицины выяснить клиническую эффективность и безопасность иАПФ и АРА.

**Предмет исследования** – сердечно-сосудистые заболевания.

**Объект исследования** – фармакологические свойства иАПФ и АРА II.

**Методы исследования:** методы системного подхода и системного анализа; методы маркетингового анализа.

**Практическое значение полученных результатов.** По результатам работы установлено, что фармацевтическом рынке Марокко зарегистрировано 11 международных непатентованных наименований иАПФ и 7 международных непатентованных наименований АРА II. На марокканском рынке имеется 44 торговых наименования ингибиторов АПФ и 80 торговых наименований АРА II. Можно предположить, что потребители отдают предпочтение отечественным препаратам. Их ассортимент составляет 56,8% и 67,5% соответственно от общего количества лекарственных средств этих групп на рынке. Также на основании данных доказательной медицины дана сравнительная характеристика эффективности и безопасности данных групп лекарственных препаратов.

Результаты полученных исследований могут использоваться практикующими врачами и организаторами здравоохранения для оптимизации фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний.

**Элементы научных исследований.** С точки зрения доказательной медицины иАПФ и АРА не имеют существенных различий в выраженности антигипертензивного эффекта. Главные отличительные черты АРА II – высокая безопасность и малое число побочных эффектов, сравнимое с плацебо, из-за отсутствия влияния на распад брадикинина. Отсутствие кашля и малое количество аллергических реакций являются безусловным преимуществом сартанов по сравнению с иАПФ

**Апробация результатов исследования и публикации.** Результаты работы апробированы на XXIX международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (19-21 апреля 2023 г., г. Харьков) и I научно-практической internet-конференции с международным участием «Актуальні проблеми якості, менеджменту і економіки у фармації і охороні здоров'я» (19 мая 2023 г., г. Харьков) освещены в 2 тезисах.

**Структура и объем квалификационной работы.** Работа состоит из введения, основной части (обзор литературы, методы исследования,

собственные исследования и их обсуждение), выводов, списка использованных источников и содержит 42 страницы, 4 таблицы, 2 рисунка, 52 ссылки на источники литературы.



# ГЛАВА 1

## ДОСТИЖЕНИЯ И ПРОБЛЕМЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

### (обзор литературы)

#### 1.1. Современные концепции этиологии и патогенеза гипертонической болезни

Согласно опубликованным ВОЗ Глобальным оценкам состояния здоровья сердечно-сосудистые заболевания сегодня занимают первую позицию в списке десяти ведущих причин смертности. По оценкам ВОЗ, в 2016 году от заболеваний сердечно-сосудистой системы умерло 17,9 миллиона человек, что составило 31 % всех случаев смерти в мире. 85 % этих смертей произошло в результате ИМ и инсульта [1].

Среди всех сердечно-сосудистых заболеваний самым распространенным является артериальная гипертензия (АГ). 26% взрослого населения планеты страдает АГ. В год регистрируется более 9 000 000 случаев эссенциальной гипертензии, более 600 000 человек умирает в год с этим диагнозом. Смертность от АГ составляет 6,5%. Ее часто называют тихим убийцей м.

В зависимости от причин, вызвавших повышение АД, АГ разделяют на симптоматическую (вторичную) АГ и гипертоническую болезнь (эссенциальную АГ).

Первичная эссенциальная АГ (она же – гипертоническая болезнь (ГБ) не связана с наличием патологических процессов, при которых повышение АД обусловлено известными причинами. При симптоматической или вторичной АГ повышение АД является следствием заболеваний сердца, сосудов, почек, эндокринной системы или других состояний [1, 2].

ГБ (эссенциальная АГ) развивается вследствие первичной дисфункции высших сосудорегулирующих центров с последующим возникновением нарушений в системе нейрогуморальных и почечных механизмов, характеризуется повышением АД, вторичными функциональными и

органическими изменениями органов-мишеней (почек, сердца, головного мозга, сетчатки). Симптоматическая АГ связана с заболеваниями или повреждениями некоторых органов, участвующих в регуляции АД. Основными причинами симптоматической (вторичной) АГ являются заболевания почек (ренопаренхиматозные поражения, реноваскулярная патология, врожденные аномалии развития), патологические изменения крупных сосудов, заболевания ЦНС (энцефалит, опухоли, кровоизлияния, травмы черепа и т. д.) и периферической нервной системы (полиневрит, полиомиелит, отравление солями тяжелых металлов), заболевания эндокринной системы (первичный гиперальдостеронизм, синдром Иценко–Кушинга, феохромоцитома, акромегалия, гипертиреоз; климактерический период). АГ может быть индуцирована приемом лекарственных средств, таких как кортикостероиды, анорексигенные ЛП, циклоспорин, эстрогены, ингибиторы моноаминоксидазы, НПВП, оральные контрацептивы, деконгестанты (фенилпропаноламин, псевдоэфедрин) [3].

Есть основания полагать, что в развитии АГ участвуют как генные механизмы, так и внешние факторы (табл. 1.2).

Таблица 1.2

### Основные патогенетические механизмы развития АГ [3, 4]

Патогенетические механизмы	Механизм участия в формировании АГ	Влияние на сердечно-сосудистую систему
Наследственность	Дефект клеточных мембран Повышение концентрации натрия и кальция в цитоплазме Повышение способности гладкомышечных клеток сосудов к гипертрофии и пролиферации	Повышение тонуса гладкомышечных клеток Усиление инотропной функции

	Дефект системы кининов	Повышение ОПСС Нарушение депрессорной функции почек
Нейрогенные механизмы	<p>Повышение тонуса симпатической части вегетативной нервной системы</p> <p>Повышение допаминергической активности в почках</p> <p>Повышение порога чувствительности аортальных и синокаротидных барорецепторов</p> <p>Снижение порога чувствительности кардиопульмональных барорецепторов</p> <p>Увеличение числа (или чувствительности) <math>\beta</math>-адренорецепторов</p> <p>Увеличение количества (или чувствительности) <math>\alpha</math>-</p>	<p>Повышение ЧСС.</p> <p>Положительный инотропный эффект. Повышение ОПСС</p> <p>Увеличение венозного возврата крови</p> <p>Повышение регионарного сопротивления почечных артерий</p> <p>Усиление реабсорбции натрия и воды почками</p> <p>Уменьшение тормозящих влияний нервной системы на сердечно-сосудистую систему</p> <p>Увеличение симпатических влияний на почки</p> <p>Положительный инотропный эффект</p> <p>Повышение ЧСС</p> <p>Повышение ОПСС</p> <p>Увеличение венозного возврата крови</p>

	адренорецепторов	
Нарушение функции почек	<p>Увеличение выработки ренина</p> <p>Недостаточная активация системы кининов</p> <p>Недостаточная активация синтеза простагландинов с вазодилатирующим действием</p> <p>Активация синтеза допамина</p>	<p>Увеличение образования ангиотензина II</p> <p>Отсутствие адекватной вазодилатации</p> <p>Увеличение реабсорбции натрия и воды почками</p>
Воздействие гормональных и вазоактивных соединений	<p>Повышение содержания ангиотензина II</p>	<p>Повышение ОПСС.</p> <p>Положительное инотропное действие. Увеличение венозного возврата крови.</p> <p>Потенцирование влияния симпатической нервной системы. Усиление реабсорбции натрия.</p> <p>Стимуляция синтеза и высвобождения альдостерона и вазопрессина</p> <p>Увеличение реабсорбции натрия, увеличение ОЦК.</p> <p>Повышение ОПСС</p> <p>Снижение тонуса резистивных сосудов.</p> <p>Увеличение экскреции натрия и воды почками.</p>

	Повышение уровня альдостерона Снижение содержания кининов Снижение уровня простагландинов с вазодилатирующим действием Повышение выработки вазопрессина Повышение содержания кортизола	Стимуляция симпатической нервной системы Снижение тонуса резистивных сосудов. Увеличение экскреции натрия и воды. Повышение ЧСС. Увеличение венозного возврата крови Увеличение реабсорбции воды. Повышение тонуса сосудов сопротивления. Понижение порога чувствительности барорецепторов Усиление влияний симпатической нервной системы. Усиление реабсорбции натрия
--	--	---

Поскольку АГ является полиэтиологическим заболеванием, в ее терапии используются разные схемы и группы препаратов.

## **1.2. Фармакологические особенности современных антигипертензивных препаратов**

В течение длительного времени совершенствование лекарственной терапии АГ остается главным направлением развития современной медицинской науки. Арсенал лекарственных препаратов (ЛП), используемых для лечения АГ, достаточно большой и постоянно пополняется. В широкую клиническую практику за прошедшее десятилетие вошли не только несколько десятков новых препаратов, но были созданы принципиально новые

фармакологические группы лекарств. Вместе с тем благодаря проведению большого количества клинико-фармакологических исследований, основанных на принципах доказательной медицины, существенно изменились и представления об уже хорошо известных фармакотерапевтических группах и отдельных ЛП [4].

В качестве антигипертензивных ЛП первого ряда, т. е. средств выбора для лечения больных с АГ, используют 5 основных классов антигипертензивных препаратов : ингибиторы АПФ (иАПФ); антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II); антагонисты кальция (АК) длительного действия;  $\beta$ -адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ) ; диуретики (тиазидные и тиазидоподобные) [3, 4, 5].

Эффекты  $\beta$ -адреноблокаторов реализуются блокадой  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторов.  $\beta_1$ -Адренорецепторы локализованы в структурах сердца, островковой ткани поджелудочной железы, почках, адипоцитах. Препараты, связываясь с  $\beta_1$ -адренорецепторами сердца, препятствуют действию на них норадреналина, адреналина, снижают активность аденилатциклазы. Снижение активности фермента ведет к уменьшению синтеза цАМФ и угнетению поступления  $Ca^{2+}$  в кардиомиоциты. Таким образом реализуются основные эффекты  $\beta$ -адреноблокаторов: отрицательный инотропный эффект (уменьшается сила сердечных сокращений); отрицательный хронотропный эффект (уменьшается ЧСС); отрицательный дромотропный эффект (подавляется проводимость); отрицательный батмотропный эффект (уменьшается автоматизм). Уменьшение содержания  $Ca^{2+}$ , вызванное блокадой  $\beta_1$ -адренорецепторов, в клетках почек сопровождается угнетением секреции ренина и уменьшением образования ангиотензина II, что ведет к снижению АД и определяет эффективность  $\beta$ -адреноблокаторов как антигипертензивных ЛП. Блокада  $\beta_2$ -адренорецепторов способствует повышению тонуса гладких мышц бронхов, сократительной активности беременной матки, сокращению гладкомышечных клеток ЖКТ (проявляется болью в животе, рвотой, тошнотой, диареей, реже – запорами). Также блокада  $\beta_2$ -адренорецепторов гладких мышц периферических сосудов вызывает их сужение, повышение ОПСС и может

ухудшать кровоснабжение в конечностях и способствовать развитию синдрома Рейно или эндартериита.  $\beta$ -Адреноблокаторы вызывают изменения показателей липидного и углеводного обмена. Они замедляют липолиз, препятствуют повышению содержания свободных жирных кислот в плазме крови, при этом увеличивается содержание ТГ, ХС, ЛПНП, снижается содержание ХС ЛПВП без изменения уровня общего ХС, что ведет к повышению коэффициента атерогенности.  $\beta$ -АБ вызывают активацию синтеза гликогена из глюкозы в печени и подавляют гликогенолиз, что может привести к гипогликемии, особенно на фоне приема гипогликемических препаратов у больных сахарным диабетом. Вследствие блокады  $\beta$ -адренорецепторов поджелудочной железы и торможения физиологической секреции инсулина препараты могут вызвать гипергликемию [3, 5, 6].

По влиянию на рецепторы  $\beta$ -АБ разделяют на неселективные ( $\beta_1$ -адренорецепторы). Кардиоселективные  $\beta$ -АБ в низких дозах, в отличие от неселективных, меньше влияют на тонус бронхов и артерий, секрецию инсулина, мобилизацию глюкозы из печени, сократительную активность беременной матки, поэтому их можно назначать с осторожностью при сопутствующих хронических обструктивных заболеваниях легких, СД, нарушениях периферического кровообращения (например, при синдроме Рейно, облитерирующем эндартериите). Они практически не вызывают сужения сосудов скелетных мышц, поэтому при их использовании реже отмечают повышенную утомляемость и мышечную слабость [5, 7].

АК влияют на функциональные свойства каналов путем обратимого связывания с молекулами рецепторов. Основные эффекты АК на миокард реализуется несколькими путями: торможением кальций-зависимого от автоматизма, в том числе и в эктопических очагах, уменьшением поступления  $\text{Ca}^{2+}$  в кардиомиоциты, приводящим к снижению активности  $\text{Ca}^{2+}$ -активированной АТФазы. В результате уменьшается сократительная способность миокарда (отрицательный инотропный эффект), снижаются затраты энергии и потребление кислорода миокардом; уменьшается ЧСС

(отрицательный хронотропный эффект), проявляется кардиопротекторное действие, защита миоцитов от последствий перегрузки ионами кальция, являющимися главным фактором разрушения мембраны и гибели кардиомиоцитов; устраняется эндотелиальная дисфункция путем увеличения продукции вазорелаксирующего фактора (NO) и угнетения синтеза вазоконстриктора – эндотелина-1; снижается тонус гладких мышц сосудов (артериальная вазодилатация), уменьшается ОПСС и постнагрузка; усиливается коронарное кровообращение; снижается тонус кардиомиоцитов [3, 5, 7].

Побочные реакции, наблюдаемые при приеме АК, связаны в основном с периферической вазодилатацией. Это артериальная гипотония, гиперемия лица и шеи, головная боль, приливы. Нифедипин, кроме того, может вызвать тахикардию, отеки на ногах. Верапамил, подавляя автоматизм синусового узла, способствует развитию брадикардии, а его влияние на АВ-проводимость может привести к блокаде. Прием АК I поколения, особенно верапамила, может сопровождаться запорами [7, 8].

Диуретики также являются одними из наиболее широко применяемых ЛП для лечения АГ. Кроме антигипертензивного эффекта, их особенностью является предупреждение поражений органов-мишеней. В лечении АГ применяются преимущественно тиазидные и тиазидоподобные диуретики. Калийсберегающие и петлевые диуретики используются только в определенных случаях АГ, а ингибиторы карбоангидразы и осмотические диуретики применяют ограниченно в связи с высокой частотой развития осложнений (метаболический ацидоз и др.) [9, 10].

Все другие известные препараты, оказывающие антигипертензивное действие ( $\alpha_1$ -адреноблокаторы, агонисты  $\alpha_2$ -рецепторов центрального действия, агонисты имидазолиновых рецепторов, прямые вазодилататоры алкалоиды раувольфии и др.), являются антигипертензивными лекарственными средствами второго ряда.



### **1.3. Место препаратов, влияющих на РААС, в терапии кардиоваскулярных заболеваний**

РААС относится к основным регуляторам сосудистого тонуса, водно-электролитного баланса и уровня АД. В структурном отношении она представляет собой каскадную «гормональную ось», включающую цепь энзиматических реакций, вследствие которых образуются биологически активные пептиды – ангиотензины I, II и III. Доказано, что угнетение РААС с помощью препаратов, блокирующих образование или действие ангиотензина II, обуславливает у большинства больных с ГБ существенное снижение АД [11, 12].

К настоящему времени установлено, что активация РААС, помимо повышения АД, является фактором риска развития осложнений АГ. По данным J. Laragh (1996), у больных с АГ и одинаковым уровнем АД, но различной активностью ренина в плазме крови частота развития ИБС или инсульта в течение 5 лет наблюдения составляет 11% в группе пациентов с умеренным повышением активности ренина и 14% – с его значительной активацией, однако такие осложнения редко бывают у больных с низким уровнем активного ренина в плазме крови. Повышенная активность РААС является также независимым фактором риска развития ИБС и ее осложнений. Очевидно, это связано со значительной ролью РААС в процессах атерогенеза, гипертрофии и патологического ремоделирования миокарда. Установлено, что ангиотензин II оказывает атерогенное действие, стимулируя миграцию макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов в сосудистую стенку, повышая окисление ХС и ЛПНП. В итоге это приводит к эндотелиальной дисфункции с нарушением высвобождения NO и активацией синтеза мощного вазоконстрикторного агента эндотелина-1, цитокинов и факторов роста, играющих важную роль в структурном ремоделировании сердца и сосудов [13, 14, 15].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) с 70-х гг. прошлого века широко вошли в клиническую практику для лечения ГБ и сегодня являются препаратами первого выбора. Оригинальность препаратов

ингибиторов АПФ состоит в том, что они впервые предоставили возможность активно вмешиваться в ферментативные процессы, протекающие в РААС.

В настоящее время ИАПФ считаются золотым стандартом в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. ИАПФ применяются для лечения и профилактики сердечной и почечной недостаточности, для лечения коронарных синдромов (таких как стенокардия и инфаркт миокарда). Препараты иАПФ наиболее широко используются для лечения АГ [16, 17].

Общепринятой классификации ингибиторов АПФ не существует. В зависимости от характера химической группы в молекуле препарата, ответственной за взаимодействие с активным центром АПФ, различают:

ИАПФ 1 поколения, содержащие сульфгидрильную группу: каптоприл, пивалоприл, зофеноприл.

ИАПФ 2 поколения, содержащие карбоксильную группу: эналаприл, лизиноприл, цилазаприл, рамиприл, квинаприл, периндоприл, беназеприл.

ИАПФ 3 поколения (фосфорсодержащие ингибиторы АПФ): фозиноприл.

Существенным различием в химических формулах современных иАПФ является наличие или отсутствие сульфгидрильной группы. Эта группа, являющаяся активным лигандом цинка, может усиливать активность ингибитора, то есть степень связывания его с активным центром АПФ. В то же время с сульфгидрильной группой связывают развитие некоторых нежелательных побочных эффектов каптоприла, таких как нарушение вкуса, сыпь. Эта же сульфгидрильная группа, вследствие легкого окисления, может быть ответственна за более короткую продолжительность действия препарата. С другой стороны, некоторые исследователи связывали благоприятное повышение уровней сосудорасширяющих простагландинов с прямым взаимодействием SH-группы каптоприла с фосфоорилазой [18, 19].

С целью улучшения всасывания большинство современных иАПФ выпускаются в виде пролекарств. ИАПФ в виде пролекарств отличаются от неэстерифицированных препаратов несколько более отсроченным началом действия и увеличением продолжительности эффекта [20, 21].

Все иАПФ можно разделить на активные лекарственные формы и пролекарства [5, 20]:

первый класс – липофильные иАПФ, обладающие фармакологической активностью и метаболизирующиеся в печени (каптоприл).

второй класс – липофильные пролекарства, которые становятся активными после метаболической трансформации (гидролиза) в печени и других органах (эналаприл, моэксиприл, трандолаприл, фозиноприл).

третий класс – гидрофильные препараты, обладающие фармакологической активностью и не метаболизирующиеся в организме (выводятся почками в неизменном виде) (лизиноприл).

В зависимости от периода полувыведения ( $T_{1/2}$ ) и длительности действия иАПФ разделяют на три группы [3, 20]:

короткого действия: каптоприл.

средней продолжительности действия: эналаприл.

длительного действия: остальные иАПФ (действуют до 12–32 ч).

ИАПФ блокируют активность одного из ключевых ферментов РААС, способствующего превращению неактивного ангиотензина I в высокоактивный ангиотензин II. В результате воздействия на РААС, а также усиления эффектов калликреин-кининовой системы иАПФ обладают гипотензивным эффектом. ИАПФ замедляют распад брадикинина, сильного вазодилататора, стимулирующего расширение кровеносных сосудов с помощью выброса оксида азота (NO) и простаглицлина (простагландин I<sub>2</sub>). Эти патофизиологические механизмы обеспечивают основные фармакотерапевтические эффекты иАПФ: антигипертензивное и органопротективное действие, отсутствие значимого влияния на углеводный, липидный и пуриновый обмен, уменьшение продукции альдостерона корой надпочечников, уменьшение выработки адреналина и норадреналина, подавление активности АПФ, снижение содержания ангиотензина II и повышение содержания брадикинина и простагландинов в плазме крови [22, 23].

ИАПФ снижают образование ангиотензина II и препятствуют разрушению брадикинина, что ведет к вазодилатации венул и артериол. уменьшают выделение альдостерона, способствуя повышению натрийуреза и задержки  $K^+$  в организме. В итоге уменьшается пост- и преднагрузка на миокард; предупреждают прогрессирование дилатации левого желудочка сердца и способствуют обратному развитию его гипертрофии (кардиопротекция); подавляют гипертрофию гладкомышечных клеток сосудистой стенки (ангиопротекция); оказывают антиаритмическое действие, связанное с влиянием на трофические процессы в миокарде, с увеличением содержания  $K^+$  и  $Mg^{2+}$  в крови, снижением содержания адреналина; обладают нефропротекторным действием, которое реализуется в воздействии на почечный кровоток; уменьшают агрегацию тромбоцитов за счет стимуляции образования простагландина E<sub>2</sub>, простациклина, эндотелиального релаксирующего фактора, проявляющих антиагрегантное действие; уменьшают прогрессирование атеросклероза; снижают активность симпатoadреналовой системы (подавляют образование норадреналина); снижают активность перекисного окисления липидов (антиоксидантное действие), улучшают метаболизм глюкозы [24, 25].

Как известно, у пациентов с СД АГ многократно повышает риск развития как макрососудистых (ИМ, инсульт), так и микрососудистых (ангиопатия, ретинопатия, нефропатия) осложнений. Было обнаружено, что иАПФ обладают дополнительными преимуществами для этой группы больных по сравнению с другими группами антигипертензивных препаратов: они в большей степени снижают риск всех осложнений и тормозят развитие хронической почечной недостаточности (ХПН), то есть оказывают нефропротективное действие. Применение иАПФ достоверно замедляет наступление «почечной смерти» (диализ или трансплантация почек) как при диабетической нефропатии, так и при АГ с протеинурией без СД [26, 27, 28].

По фармакокинетике иАПФ разделяют на первично активные препараты (каптоприл и лизиноприл) и неактивные вещества, образующие активный

метаболит после трансформации в печени и/или в слизистой оболочке ЖКТ. Соответственно при заболеваниях печени препараты, требующие трансформации, менее эффективны. Почечная экскреция – главный путь элиминации иАПФ, однако существует несколько ЛП, которые имеют двойной путь экскреции — через почки и ЖКТ (рамиприл, моэксиприл, фозиноприл) или выводятся преимущественно через ЖКТ (трандолаприл). Эти иАПФ более безопасны при длительном применении, чем препараты с преимущественно почечной элиминацией. Например, лизиноприл характеризуется очень низкой липофильностью и отсутствием метаболизма в печени, но он нуждается в коррекции дозы при нарушении функции почек. Большинство иАПФ назначают независимо от приема пищи, исключение составляют каптоприл, моэксиприл, которые принимают натощак [7].

ИАПФ хорошо переносятся, так как не имеют побочных метаболических эффектов по сравнению с  $\beta$ -адреноблокаторами и диуретиками. Прием иАПФ иногда вызывает гипотензию (вследствие «синдрома первой дозы»), сухой кашель, связанный с накоплением брадикинина, фотосенсибилизацию, увеличение протеинурии в начале лечения у лиц с поражением почек и АГ, гиперкалиемию, аллергические реакции (ангионевротический отек), импотенцию, лейкопению, агранулоцитоз, анемию; со стороны нервной системы – тревогу, депрессию, головокружение, нарушение сна; со стороны ЖКТ – тошноту, рвоту, боль в эпигастрии, диарею, холестаза, повышение уровня трансаминаз. Противопоказаниями к применению иАПФ являются беременность, лактация, детский возраст, ангионевротический отек, стеноз почечной артерии, почечная недостаточность, гиперкалиемия, гипертрофическая кардиомиопатия, состояние после трансплантации почек, первичный гиперальдостеронизм. иАПФ усиливают действие гипотензивных препаратов ( $\beta$ -адреноблокаторов, антагонистов кальция,  $\alpha$ -адреноблокаторов, диуретиков). Благоприятной является комбинация иАПФ с СГ, диуретиками, которые выводят калий. Из-за опасности развития гиперкалиемии нецелесообразным является сочетание иАПФ с антагонистами рецепторов

ангиотензина II препаратами калия и калийсберегающими диуретиками [29, 30].

Установлено, что образование ангиотензина II происходит также с участием других ферментов, на которые иАПФ не влияют. В таком случае целесообразно воздействовать непосредственно на рецепторы ангиотензина II путем их блокады. Идентифицированы два основных подтипа рецепторов ангиотензина II – тип 1 и тип 2. Физиологические эффекты ангиотензина II реализуются через стимуляцию рецепторов типа 1 (AT1) – сужение сосудов, увеличение реабсорбции натрия в почечных канальцах, пролиферация гладкомышечных клеток сосудов и утолщение стенок артерий, гипертрофия миокарда и др. С целью предотвращения этого негативного влияния, особенно при наличии противопоказаний к применению иАПФ, используют АРА II, которые селективно блокируют AT1-рецепторы [31, 32, 33].

В 1980-х годах началась активная разработка непептидных антагонистов рецепторов ангиотензина II – производных имидазола. В клинической практике антагонисты рецепторов AT II (АРА II) начали использоваться с 90-х годов XX века. Препараты этой группы селективно подавляют активность AT1-рецепторов, что сопровождается усилением образования AT-II и, естественно, стимуляцией иных типов AT-рецепторов, частности AT2-рецепторов. Иными словами, эффекты препаратов этой группы обусловлены блокадой рецепторов AT-II 1-го типа и активацией рецепторов 2-го типа. АРА II обладают высокой селективностью и афинностью к AT-рецепторам, превышающей афинность ангиотензина II в тысячи раз [34, 35].

Классификация АРА II включает:

- I. Бифениловые производные тетразола: лозартан, кандесартан, ирбесартан, олмесартан;
- II. Небифениловые нететразолиновые соединения – эпросартан;
- III. Небифениловые тетразолы – телмисартан;
- IV. Негетероциклические соединения – валсартан.

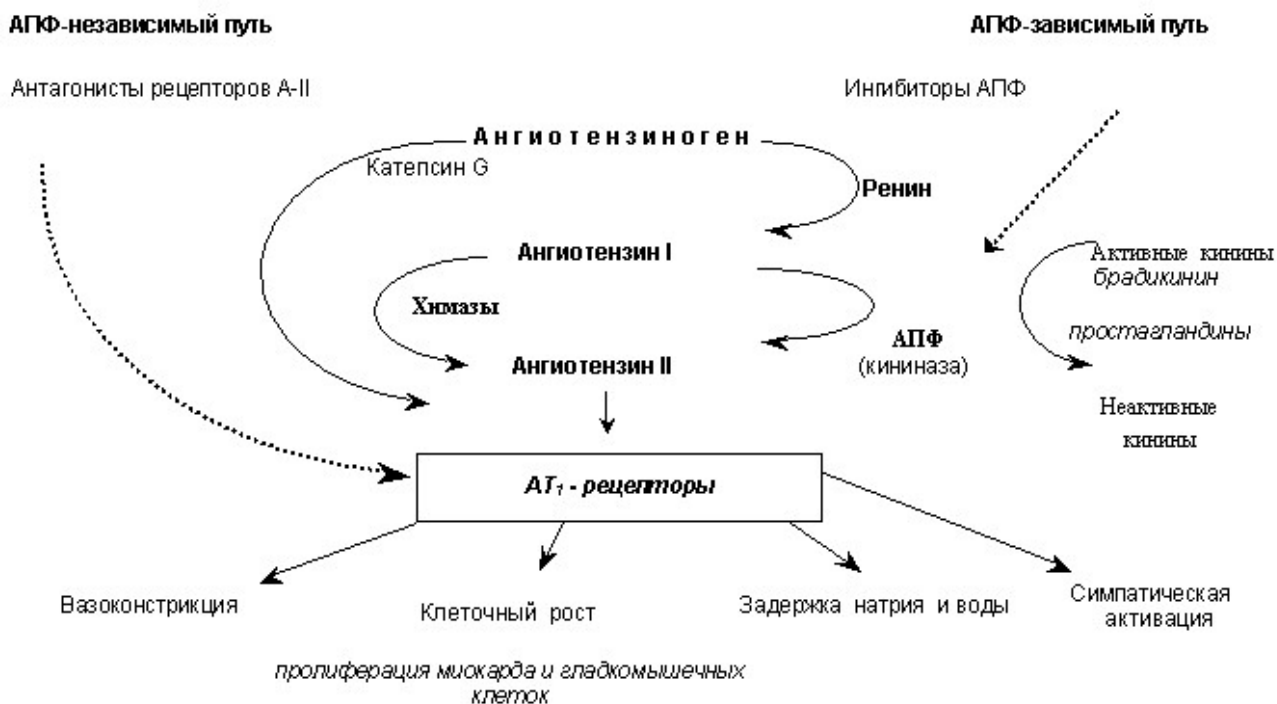


Рис. 1.1. Механизмы антигипертензивного действия ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов АТ II

Различают активные ЛП (эпросартан, телмисартан, ирбесартан) и пролекарства (кандесартан, олмесартан, лозартан).

АРА II применяют при АГ, диабетической нефропатии, ХСН. Препараты этой группы очень редко вызывают побочные эффекты в виде ортостатической гипотензии, тахикардии, головной боли, головокружения, диспепсических явлений (тошнота, диарея), гиперкалиемии, артралгии, миалгии, нейтропении, анемии, фарингита, бронхита, аллергических реакций. Противопоказаниями к АРА II являются гиперчувствительность, беременность, лактация, печеночная недостаточность и/или холестаза, обструкция желчевыводящих путей [36, 37].

Итак, можно сказать, что иАПФ и АРА II сегодня являются наиболее популярными и востребованными препаратами для лечения АГ и в целом схожи по основным фармакологическим характеристикам. И при этом возникает проблема выбора препарата. Непонятно, какой группе следует отдавать предпочтение.

## **Выводы к главе 1**

Таким образом, на основании вышеприведенных данных литературы, можно сделать вывод, что ССЗ и прежде всего АГ остаются одной из наиболее серьезных проблем здравоохранения в мире. Ключевую роль в патогенезе АГ на всех этапах сердечно-сосудистого континуума играет активация нейрогуморального комплекса РААС. ИАПФ, АРА II, снижающие активность РААС, широко применяются при лечении сердечно-сосудистых заболеваний и в целом схожи фармакологическим свойствам. Вызывает интерес проблема выбора препарата данных групп. Было актуальным провести анализ ассортимента и дать сравнительную характеристику препаратов, влияющих на активность РААС, в Марокко, а также определить условия их рационального применения.



## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования были две группы лекарственных препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) – ингибиторы АПФ (иАПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II).

На первом этапе исследования мы провели анализ ассортимента препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), зарегистрированных в Марокко по состоянию на март 2023 года. Для анализа ассортимента иАПФ и АРА II, зарегистрированных в Марокко, был использован государственный реестр лекарственных средств Марокко [38].

Мы проанализировали весь ассортимент препаратов на фармацевтическом рынке Марокко для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы и выяснили количество лекарственных препаратов для лечения артериальной гипертензии (АГ). На втором этапе работы мы проанализировали ассортимент иАПФ и АРА II (по международным (МНН) и торговым наименованиям) и определили место препаратов данных групп в структуре фармацевтического рынка Марокко. Мы выяснили, какие МНН иАПФ и АРА II являются лидерами рынка по количеству торговых марок, препаратов каких фирм-производителей (отечественных или зарубежных) представлено на рынке и определили, какие отечественные и зарубежные фармацевтические компании производят наибольшее количество торговых марок иАПФ и АРА II.

На следующем этапе исследования мы, используя данные литературы, провели сравнительную характеристику препаратов данных фармакологических групп.

На последнем этапе мы проанализировали клиническую эффективность и безопасность препаратов, влияющих на РААС. Для анализа клинической эффективности и безопасности иАПФ и АРА II использовали известные базы данных доказательной медицины: Cochrane Library, Trip Database, PubMed.

## ГЛАВА 3 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. Место препаратов, влияющих на РААС, в ассортименте антигипертензивных препаратов Марокко

Первый этап наших исследований был посвящен определению места препаратов, влияющих на РААС, среди всех лекарственных средств, влияющих на сердечно-сосудистую систему (ССС), имеющих на фармацевтическом рынке Марокко по состоянию на март 2023 г. Для проведения исследования мы использовали государственный реестр лекарственных средств (ЛС) Марокко [38].

Согласно проведенному анализу, всего на фармацевтическом рынке Марокко зарегистрировано 726 торговых наименований лекарственных препаратов, используемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Из них 240 торговых наименований препаратов применяются для лечения артериальной гипертензии (АГ), что составляет треть (33%) от всего ассортимента лекарств, влияющих на ССС.

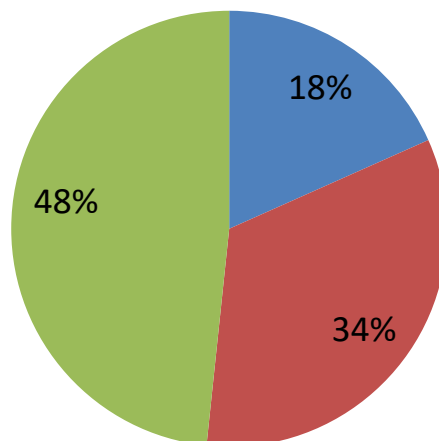
Исследуемые препараты (ингибиторы АПФ и АРА II), по классификации АТС относятся к группе C09 Препараты, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС).

На рынке Марокко имеется 44 торговых наименования ингибиторов АПФ и 80 торговых наименований АРА II. Это составляет более половины (51,7%) всех препаратов для лечения артериальной гипертензии (АГ), зарегистрированных в Марокко (см. рис. 3.1).

Таким образом, ассортимент ингибиторов АПФ и АРА II составляет более половины номенклатуры препаратов для лечения заболеваний ССС, зарегистрированных в Марокко. Это подтверждает лидирующие позиции этих групп препаратов в лечении ССЗ. Ингибиторы АПФ и АРА II доминируют на марокканском рынке. Наиболее популярными препаратами, видимо, являются АРА II.

Рис. 3.1. Соотношение препаратов для лечения артериальной гипертензии на рынке Марокко

■ иАПФ ■ АРА II ■ Остальные препараты



### 3.2. Анализ ассортимента ингибиторов АПФ в Марокко

На следующем этапе исследований мы проводили анализ ассортимента ингибиторов АПФ на рынке Марокко.

По состоянию на март 2023 года на фармацевтическом рынке Марокко зарегистрировано 11 международных непатентованных наименований (МНН) ингибиторов АПФ. На рынке имеется 44 торговых наименования ингибиторов АПФ. Это составляет примерно пятую часть (18,3%) всех препаратов для лечения артериальной гипертензии (АГ), зарегистрированных в Марокко. Соотношение МНН и торговых марок иАПФ представлено в таблице 3.1.

Из таблицы 3.1 видно, что больше всего на рынке представлены современные иАПФ 2 поколения. Абсолютными лидерами рынка являются препараты рамиприла (13 торговых наименований) и периндоприла (12 торговых наименований).

Таблица 3.1

**Соотношение МНН и торговых марок ингибиторов  
АПФ на фармацевтическом рынке Марокко**

Международное непатентованное название	Количество торговых наименований, зарегистрированных в Марокко
Рамиприл	13
Периндоприл	12
Эналаприл	6
Каптоприл	4
Трандолаприл	2
Квинаприл	2
Периндоприл аргинин	1
Делаприл	1
Цилазаприл	1
Лизиноприл	1
Зофеноприл	1

Всего на рынке имеются препараты иАПФ, выпускаемые 21 фармацевтической компанией. Среди зарегистрированных лекарств этой группы 56,8% составляют препараты марокканских производителей, 43,2% – препараты зарубежных фармацевтических компаний. Фирма «Servier Maroc Sa» является лидером по производству ингибиторов АПФ в Марокко. Среди иностранных компаний лидируют фирмы «SteriPharm Pharmazeutische Produkte GmbH» (Германия) и «East Africa Pharma Healthcare Show» (Танзания). Они производят наибольшее количество торговых марок иАПФ.

ИАПФ представлены на рынке Марокко только в пероральных лекарственных формах. Имеется 4 лекарственных формы ингибиторов АПФ: таблетки, таблетки диспергируемые, капсулы, гранулы. Таблетки являются наиболее распространенной лекарственной формой иАПФ.

### 3.3. Анализ ассортимента антагонистов рецепторов ангиотензина II в Марокко

На следующем этапе исследований мы проводили анализ ассортимента АРА II на рынке Марокко по состоянию на март 2023 года.

На фармацевтическом рынке Марокко зарегистрировано 7 МНН АРА II. На их основе зарегистрировано 80 торговых наименований АРА II. Это составляет третью часть (33,3%) всех антигипертензивных препаратов, зарегистрированных в Марокко.

Соотношение МНН и торговых наименований АРА II представлено в таблице 3.1.

Таблица 3.2

#### Соотношение МНН и торговых марок антагонистов рецепторов ангиотензина II на фармацевтическом рынке Марокко

Международное непатентованное название	Количество торговых наименований, зарегистрированных в Марокко
Лозартан	28
Ирбесартан	26
Валсартан	17
Олмесартан	3
Телмисартан	3
Кандесартан	2
Кандесартан цилексетил	2

Из таблицы 3.2 видно, что на рынке преобладают бифениловые производные тетразола. Больше всего представлены препараты лозартана (28 торговых наименований) и ирбесартана (26 торговых наименований). Ирбесартан является активным лекарственным веществом, а лозартан – пролекарством. Также на рынке Марокко имеется 17 торговых марок валсартана. Остальные АРА II представлены 2-3 торговыми наименованиями.

Хочется обратить особое внимание на кандесартан цилексетил – пролекарство, которое во время абсорбции в ЖКТ быстро превращается в активное вещество – кандесартан путем гидролиза сложноэфирной связи. В Марокко зарегистрировано 2 торговых марки этого препарата.

Всего на рынке зарегистрированы препараты АРА II, выпускаемые 49 фармацевтическими компаниями. Среди зарегистрированных лекарств 67,5 % составляют препараты отечественных производителей, 32,5 % – иностранные препараты. Фирма «Cooper Pharma» производит наибольшее количество препаратов АРА II в Марокко. Компания «Sun Pharmaceutical Industries» (Индия) – крупнейший иностранный производитель препаратов этой группы.

На фармацевтическом рынке зарегистрированы препараты АРА II в пероральных лекарственных формах. На рынке имеется 3 лекарственных формы АРА II: таблетки, драже, гранулы. Гранулы являются наиболее распространенной лекарственной формой АРА II.

### **Выводы к главе 3**

Таким образом, ассортимент препаратов, влияющих на РААС, на современном фармацевтическом рынке Марокко достаточно широк. На фармацевтическом рынке Марокко зарегистрировано 11 международных непатентованных наименований ингибиторов АПФ и 7 международных непатентованных наименований АРА II. На марокканском рынке имеется 44 торговых наименования ингибиторов АПФ и 80 торговых наименований АРА II. Можно предположить, что потребители отдают предпочтение отечественным препаратам. Их ассортимент составляет 56,8% и 67,5% соответственно от общего количества лекарственных средств этих групп на рынке.

## ГЛАВА 4

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА РААС

Как свидетельствуют результаты анализа фармацевтического рынка, представленные в главе 2, ассортимент ингибиторов АПФ и АРА II составляет более половины номенклатуры препаратов для лечения гипертонической болезни, зарегистрированных в Марокко. То есть, ингибиторы АПФ и АРА II являются наиболее востребованными лекарственными средствами для лечения АГ и ряда других ССЗ. Представляло интерес провести сравнительный анализ этих двух групп препаратов и выяснить особенности их клинического применения.

#### **4.1. Сравнительная фармакологическая характеристика различных групп препаратов, влияющих на РААС**

Известно, что активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) играет ключевую роль в патогенезе сердечной недостаточности и многих других сердечно-сосудистых заболеваний. Помимо этого долгосрочные эффекты повышенной продукции ренина, ангиотензина II и симпатического гипертонуса включают развитие дислипидемии, нарушений сердечного ритма, гиперкоагуляции, эндотелиальной дисфункции, инсулинорезистентности, увеличения массы тела [18, 39].

Для эффективного противодействия негативным влияниям РААС существует несколько классов антигипертензивных средств:  $\beta$ -адреноблокаторы, иАПФ, АРА II и антагонисты альдостерона. Также был синтезирован первый прямой ингибитор ренина – алискирен.

Устранить все негативные эффекты ангиотензина II в настоящий момент можно двумя способами – снижением активности АПФ и блокадой рецепторов 1-го типа к АII без нарушения синтеза АПФ. Первая цель достигается

применением иАПФ, которые почти за 30 лет изучения и успешного клинического применения стали «золотым» стандартом лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН), препаратами первого ряда в лечении АГ, в т. ч. и симптоматической, заболеваний почек и сахарного диабета [27]. Вторая задача успешно решается с помощью АРА II. И каждый раз возникает неизбежный вопрос: что лучше применять в конкретной клинической ситуации – иАПФ или АРА II? В связи с этим интересно сравнить эти две группы препаратов.

Каждая группа препаратов имеет свои плюсы и минусы. Уникальность иАПФ – в обеспечении двойного терапевтического эффекта: они ослабляют агрессивное воздействие ангиотензина II (прессорное звено) и усиливают защитное действие брадикинина (депрессорное звено). Однако именно брадикининовый механизм действия иАПФ, играющий важную роль в ремоделировании сердца и сосудов, лежит в основе возникновения кашля (у 5–7 % пациентов, длительно получающих иАПФ), что иногда является причиной прекращения лечения [40, 41].

Известно, что иАПФ не могут полностью подавить избыточную активность РААС, т.к. до 70-80% ангиотензина II синтезируется в органах и тканях без участия ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) с помощью других ферментов (химаза, катепсин и т.д.), а при лечении иАПФ синтез ангиотензина II может переключаться с АПФ-зависимого пути на химазный. Это объясняет возможность феномена "ускользания" антигипертензивного эффекта при лечении иАПФ, особенно на фоне высокосолевого диеты и служит обоснованием для применения препаратов, подавляющих активность ангиотензина II, независимо от пути его образования. Помимо этого, иАПФ влияют на деградацию брадикинина, что с одной стороны усиливает их антигипертензивный эффект, а с другой приводит к развитию побочных эффектов (сухой кашель и ангионевротический отек) [42].



Антигипертензивный эффект АРА II не зависит от активности РААС, пола и возраста пациента. У АРА II нет феномена "ускользания" эффекта, т.к. их действие не зависит от пути образования ангиотензина II.

АРА II, имея сходный механизм действия с иАПФ, также могут влиять на процессы ремоделирования левого желудочка у больных с острым инфарктом миокарда (ИМ). Однако АРА II не влияют на метаболизм брадикинина, с которым связывают многие положительные эффекты иАПФ, в частности, органопротекторный. Хотя предполагается, что возможно через стимуляцию AT<sub>2</sub> рецепторов АРА II способны обеспечить дополнительные терапевтические эффекты, в том числе органопротекторное. В последние годы стало известно, что AT<sub>2</sub>-рецепторы экспрессируют лишь при повреждении, например при инфаркте миокарда и ХСН. Экспериментально установлено, что при блокаде рецепторов AT<sub>1</sub> действие ангиотензина II на интактные рецепторы AT<sub>2</sub> усиливается, поскольку его продукция при блокаде рецепторов AT<sub>1</sub> возрастает компенсаторно. Возможно, при применении АРА II через AT<sub>2</sub> рецепторы происходит активация репаративных процессов в тканях и угнетение ремоделирования с патологической пролиферацией соединительнотканых структур [43].

Самые важные преимущества АРА II: лучшая переносимость, обусловленная отсутствием влияния на образование брадикинина; стабильное и более продолжительное угнетение ангиотензина II и альдостерона; дополнительные положительные эффекты, связанные со стимуляцией рецепторов к ангиотензину второго типа; способность блокировать альтернативные пути трансформации ангиотензина I в ангиотензин II; отсутствие влияния на гематокрит; урикозурический эффект (у отдельных препаратов).

Главные отличительные черты АРА II – высокая безопасность и малое число побочных эффектов, сравнимое с плацебо, из-за отсутствия влияния на распад брадикинина. Отсутствие кашля и ничтожно малое количество аллергических реакций являются безусловным преимуществом сартанов по сравнению с иАПФ [2, 18, 40].

## 4.2. Особенности клинического применения препаратов, влияющих на РААС

Для анализа клинической эффективности и условий рационального использования иАПФ и АРА II применяли известные базы данных ДМ: Cochrane Library, Trip Database и PubMed. Данные базы содержат систематизированную первичную или вторичную информацию по определенному клиническому вопросу: эффективности и безопасности различных медицинских технологий [45].

Результаты анализа доказательной базы эффективности и безопасности иАПФ и АРА II представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1

№	Название исследования, год публикации	Полученные результаты клинических исследований, представленные в систематических обзорах
1.	ACE inhibitors and ARBs: One or the other - not both - for high-risk patients. 2009. [44]	<p><i>Цель.</i> Выяснить, может ли комбинация иАПФ и АРА II замедлить снижение функции почек.</p> <p><i>Выводы.</i> Нерационально назначать комбинацию иАПФ и АРА II для пациентов с высоким риском сосудистых явлений или нарушениями функции почек. Это приводит к большему количеству нежелательных явлений, чем иАПФ или только АРА II.</p>
2.	Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. 2020. [2, 45]	<p><i>Цель.</i> На основании сообщений из Китая и последующих доказательств того, что артериальная гипертензия может быть связана с повышенным риском смертности у госпитализированных пациентов с COVID-19, были выдвинуты гипотезы, предполагающие потенциальное неблагоприятное воздействие</p>

		<p>иАПФ или АРА II. Было высказано предположение, что эти широко используемые лекарства могут увеличить как риск заражения, так и тяжесть течения SARS-CoV2.</p> <p><i>Выводы.</i> Совет по гипертензии Европейского общества кардиологов хотел бы подчеркнуть отсутствие каких-либо доказательств, подтверждающих вредное воздействие иАПФ и АРА II в контексте вспышки пандемии COVID-19. Совет настоятельно рекомендует врачам и пациентам продолжать лечение, поскольку нет клинических или научных данных, позволяющих предположить, что применение иАПФ или АРА II следует прекратить из-за инфекции COVID-19.</p>
3.	<p>Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate for treatment of ACE-inhibitor induced angioedema. 2023. [46]</p>	<p><i>Цель.</i> Ангионевротический отек, вызванный иАПФ, преимущественно поражает верхние отделы пищеварительного тракта. Поскольку ангионевротический отек, вызванный ACEi, опосредуется брадикинином, терапевтический ответ на антигистаминные препараты и глюкокортикоиды остается неудовлетворительным. При наследственном ангионевротическом отеке, опосредованном брадикинином, ингибитор C1-эстеразы (C1INH) является эффективным и одобренным лечением в течение многих лет. Нашей целью было оценить терапевтический эффект C1INH при ангионевротическом отеке, вызванном иАПФ.</p>

		<p><i>Выводы.</i> В контексте применения стероидов и антигистаминных препаратов С11NH уступал в лечении ангионевротического отека, вызванного иАПФ, по сравнению с плацебо.</p>
4.	<p>Do ACE inhibitors or ARBs help prevent kidney disease in patients with diabetes and normal BP? 2017. [47]</p>	<p><i>Цель.</i> Выяснить, помогают ли ингибиторы АПФ или БРА предотвратить заболевание почек у пациентов с диабетом и нормальным АД?</p> <p><i>Выводы.</i> Основанный на доказательствах ответ: да – для иАПФ, нет – для АРА II. У нормотензивных пациентов с диабетом 1 и 2 типа терапия иАПФ снижает риск развития диабетической нефропатии, определяемой как впервые выявленная микроальбуминурия или макроальбуминурия, на 18% ([SOR]: С, метаанализ рандомизированных исследований). контролируемые испытания). Лечение иАПФ снижает смертность от всех причин на 16% у пациентов с диабетом, включая пациентов с АГ и без нее. Пациенты, получающие иАПФ, имеют повышенный риск развития кашля (SOR: А, meta-analysis of RCTs). Терапия АРА II не снижает риск развития заболевания почек у нормотензивных пациентов с диабетом 2 типа (SOR: А, meta-analysis of RCTs, доказательства, ориентированные на заболевание); он также не снижает смертность от всех причин у пациентов с АГ или без нее (SOR: А, meta-analysis of RCTs).</p>
5.	<p>Long-term changes of</p>	<p>ИАПФ и АРА II широко применяются в терапии</p>

	<p>renal function in relation to ace inhibitor/angiotensin receptor blocker dosing in patients with heart failure and chronic kidney disease. 2016. [48]</p>	<p>хронической сердечной недостаточности (ХСН). Однако боязнь ухудшения функции почек может ограничивать повышение дозы у пациентов с сопутствующей хронической болезнью почек (ХБП).</p> <p>У пациентов с систолической сердечной недостаточностью и стабильной ХБП III/IV стадии ни продолжение приема высоких доз иАПФ/АРА II, ни повышение их не были связаны с неблагоприятными изменениями функции почек в долгосрочной перспективе. И наоборот, снижение дозы не было связано с улучшением скорости клубочковой фильтрации. Применение высоких доз иАПФ/АРА II и повышение их у пациентов с ХСН и ХБП III/IV может быть целесообразным.</p>
6.	<p>Blood pressure lowering efficacy of angiotensin receptor blockers for primary hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008. [49]</p>	<p>АРА II назначают при АГ, поэтому важно определить и сравнить их влияние на артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений и синдром отмены из-за побочных эффектов (WDAE).</p> <p><i>Цель.</i> Оценка дозозависимой эффективности снижения систолического и/или диастолического АД АРА II по сравнению с плацебо при лечении первичной гипертензии.</p> <p><i>Выводы.</i> Данные этого обзора свидетельствуют об отсутствии клинически значимых различий в снижении АД между различными АРА II. Ангиипертензивный эффект АРА II не</p>

		отличается от такового у иАПФ. Величина среднего минимального снижения АД для АРА II в максимально рекомендуемых дозах и выше составляет -8/-5 мм рт.ст. Кроме того, от 60 до 70% минимального антигипертензивного эффекта достигается при использовании рекомендуемых начальных доз.
7.	Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006. [50]	<p>ИАПФ и АРА II считаются одинаково эффективными для пациентов с диабетической болезнью почек (ДБП).</p> <p><i>Цель.</i> Оценить пользу и вред иАПФ и АПРА у пациентов с ДБП.</p> <p><i>Выводы.</i> Хотя преимущества иАПФ для выживаемости у пациентов с ДБП известны, относительное влияние иАПФ на выживаемость неизвестно из-за отсутствия адекватных прямых сравнительных исследований. В плацебо-контролируемых исследованиях было обнаружено, что только иАПФ (в максимально переносимой дозе, но не в более низких так называемых почечных дозах) значительно снижают риск смертности у пациентов с ДБП. Почечные профили и профили токсичности этих двух групп препаратов существенно не различались.</p>
8.	Angiotensin receptor blockers for heart failure. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012.	Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) широко распространена во всем мире. АРА II широко назначают при ХСН, хотя их роль противоречива.

	[51]	<p><i>Цель.</i> Оценить пользу и вред АРА II по сравнению с ингибиторами иАПФ или плацебо в отношении смертности, заболеваемости и отказов от лечения из-за побочных эффектов у пациентов с симптоматической СН и систолической дисфункцией левого желудочка или сохраненной систолической функцией.</p> <p><i>Выводы.</i> У пациентов с симптоматической СН и систолической дисфункцией или с сохраненной фракцией выброса АРА II по сравнению с плацебо или иАПФ не снижают общую смертность или заболеваемость. АРА II переносятся лучше, чем иАПФ, но, по-видимому, не так безопасны и хорошо переносятся, как плацебо, с точки зрения побочных эффектов. Добавление АРА II в комбинации с иАПФ не снижает общую смертность или общее количество госпитализаций, но увеличивает число случаев отмены из-за побочных эффектов по сравнению с одним иАПФ.</p>
9.	Effects of ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers on inflammation. 2012. [52]	<p><i>Цель.</i> Роль воспаления в ССЗ и прежде всего в АГ сложна. Несколько исследований подтверждают, что активация РААС за счет увеличения продукции ангиотензина II тесно связана с локальным сосудистым воспалением. Помимо антигипертензивного эффекта, целью было обнаружить дополнительные эффекты иАПФ и АРА II. Учитывая провоспалительные эффекты</p>

		<p>ангиотензина II и альдостерона, иАПФ и АРА II способны уменьшать воспаление сосудов и сердечно-сосудистый риск, как было предложено в крупных клинических испытаниях у пациентов с гипертензией и диабетом.</p> <p><i>Результаты.</i> Не обнаружено убедительных доказательств того, что иАПФ снижают уровни основных воспалительных маркеров в плазме на моделях гипертензии. Результаты, полученные в исследованиях с использованием АРА II, кажутся более однозначными для подтверждения, хотя в значительной степени это противовоспалительный эффект препаратов, блокирующих рецептор ангиотензина I.</p>
10	<p>Renin-Angiotensin System Inhibition in Advanced Chronic Kidney Disease. 2022. [53]</p>	<p>ИАПФ и АРА II замедляют прогрессирование хронического заболевания почек легкой или средней степени тяжести. Однако результаты некоторых исследований позволяют предположить, что прекращение приема ингибиторов РААС у пациентов с прогрессирующим хроническим заболеванием почек может увеличить скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) или замедлить ее снижение.</p> <p><i>Выводы.</i> Среди пациентов с далеко зашедшим и прогрессирующим хроническим заболеванием почек прекращение приема ингибиторов РААС не было связано со значительными межгрупповыми различиями в долгосрочной скорости снижения рСКФ.</p>



Поиск новых высокоэффективных классов лекарственных препаратов является важнейшей задачей клинической фармакологии. При этом необходимо учитывать все плюсы и минусы данного класса лекарственных препаратов.

Таким образом, по данным 10 систематических обзоров установлено, что обе группы препаратов, влияющих на РААС, являются одними из наиболее эффективных и безопасных групп ЛС для лечения АГ и других заболеваний ССС. Значимым достижением последнего времени необходимо признать широкое внедрение в клиническую практику АРА II, которые занимают одно из лидирующих мест среди препаратов, обеспечивающих контроль за течением сердечно-сосудистой патологии. Показания к назначению АРА II существенно расширились и во многом совпадают с таковыми для иАПФ. Лучшая переносимость пациентами АРА II, по сравнению с иАПФ также способствует более широкому их применению при ССЗ, приближая их к «золотому» стандарту лечения.

#### **Выводы к главе 4**

Оригинальность препаратов иАПФ заключается в том, что они впервые предоставили возможность активно вмешиваться в ферментативные процессы, происходящие в РААС. ИАПФ блокируют активность одного из ключевых ферментов РААС, что способствует превращению неактивного ангиотензина I в высокоактивный ангиотензин II. В настоящее время иАПФ считаются золотым стандартом в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. ИАПФ хорошо переносятся, так как не имеют метаболических побочных эффектов по сравнению с  $\beta$ -адреноблокаторами и диуретиками. Однако установлено, что образование ангиотензина II происходит и с участием других ферментов, на которые ингибиторы АПФ не влияют. В этом случае целесообразно воздействовать непосредственно на рецепторы ангиотензина II, блокируя их. Физиологические эффекты ангиотензина II реализуются через стимуляцию рецепторов 1-го типа (AT1) - вазоконстрикцию, усиление реабсорбции натрия в почечных канальцах, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и

утолщение стенок артерий, гипертрофию миокарда и др. для предотвращения этого негативного эффекта, особенно при наличии противопоказаний к применению иАПФ, используют АРА II, которые избирательно блокируют АТ1-рецепторы.

## ВЫВОДЫ

1. На основании данных литературы установлено, что ингибиторы АПФ (иАПФ) и антагонисты ангиотензиновых рецепторов (АРА II) являются препаратами первого выбора для лечения гипертонической болезни и других сердечно-сосудистых заболеваний.
2. Ассортимент ингибиторов АПФ и АРА II составляет более половины номенклатуры препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), зарегистрированных в Марокко. На фармацевтическом рынке Марокко зарегистрировано 11 международных непатентованных наименований ингибиторов АПФ и 7 международных непатентованных наименований АРА II. На рынке имеется 44 торговых наименования ингибиторов АПФ и 80 торговых наименований АРА II.
3. Лидерами рынка иАПФ являются препараты рамиприла (13 торговых наименований) и периндоприла (12 торговых наименований). Из АРА II наиболее представлены препараты лозартана (28 торговых наименований) и ирбесартана (26 торговых наименований).
4. Ассортимент препаратов отечественных производителей составляет 56,8% и 67,5% соответственно от общего количества лекарственных средств этих групп на рынке.
5. С точки зрения доказательной медицины иАПФ и АРА II не имеют существенных различий в фармакодинамике, в частности, в выраженности антигипертензивного эффекта. Главная особенность АРА II – высокая безопасность и малое число побочных эффектов, сравнимое с плацебо.
6. Сегодня нет однозначного ответа на вопрос об абсолютных преимуществах какой-либо из данных групп препаратов. Каждая группа имеет свои достоинства и недостатки. Безусловно то, что иАПФ и АРА II в настоящее время являются одними из наиболее эффективных и востребованных антигипертензивных лекарственных средств.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Prosser H.C.G., Azzam O., Schlaich M.P. Resistant Hypertension: Which Agent? *Heart Lung Circ.* 2018. Vol. 27(8). P. 911-916.
2. Schuett K., Marx N., Lehrke M. The Cardio-Kidney Patient: Epidemiology, Clinical Characteristics and Therapy. *Circ Res.* 2023. Vol. 132(8). P. 902-914. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.122.321748.
3. Клінічна фармація : підруч. для студ. вищ. навч. закл. / за ред. В.П. Черних, І.А. Зупанця, І.Г. Купновицької. Вид. : НФаУ : Золоті сторінки, 2013, 912 с.
4. Барсуков А.В., Васильева И.А., Каримова А.М. Артериальная гипотензия (актуальные вопросы диагностики и профилактики и лечения). СПб.: ЭЛБИ. 2012. 144 с.
5. Дроговоз С.М., Штрыголь С.Ю., Щекина Е.Г., Матвеева Е.В., Волощук Н.И., Тржецинский С.Д., Заморский И.И., Олещук А.М., Подплетняя Е.А., Штробля А.Л., Иванчик Л.Б., Дроговоз В.В. Фармакология в помощь студенту, провизору и врачу: Учебник-справочник. Харьков: Титул, 2018, 640 с.
6. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018. Vol. 7. e13.
7. Справочник лекарственных препаратов Компендиум. <https://compendium.com.ua>. – доступ свободный.
8. Викторов А.П. Безопасность применения сердечно-сосудистых средств. *Раціональна фармакотерапія.* 2008, № 2-1. С. 4-8.
9. Jurić D., Pavličević I., Marušić A., Malički M., Buljan I., Šarotić V., Mrduljaš-Đujić N., Komparak A., Vujević M., De Micheli-Vitturi D., Šušnjar P., Puljiz T., Jerčić M., Leskur D., Marušić M. Effectiveness of treatment of newly diagnosed hypertension in family medicine practices in South Croatia. *BMC Fam Pract.* 2019. Vol. 20(1). P. 10.

10. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2017. Vol. 70. P. 776-80.
11. Sealey J.E., Blumenfeld J.D. Renin-Angiotensin System Inhibition in Advanced CKD. *N Engl J Med*. 2023. Vol. 388(15). P. 1437. doi: 10.1056/NEJMc2302340.
12. Epstein B.J., Leonard P.T., Shah N.K. The evolving landscape of RAAS inhibition: from ACE inhibitors to ARBs, to DRIs and beyond. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012. Vol. 10(6). P. 713-25. doi: 10.1586/erc.12.63.
13. Pál L., Kalina A. New strategy in the treatment of hypertension: inhibition of renin-angiotensin-aldosterone system with renin inhibitor. *Orv Hetil*. 2009. Vol. 147(17). P. 785-789.
14. Mason R. P. Optimal therapeutic strategy for treating patients with hypertension and atherosclerosis: focus on olmesartan medoxomil. *Vasc Health Risk Manag*. 2011. Vol. 7. P. 405-416.
15. Kasal D. A., Schiffrin E. L. Angiotensin II, aldosterone, and anti-inflammatory lymphocytes: interplay and therapeutic opportunities. *Int J Hypertens*. 2012. P. 829786.
16. Nakayama T., Mitsuno R., Azegami T., Sato Y., Hayashi K., Itoh H. A systematic review and meta-analysis of the clinical impact of stopping renin-angiotensin system inhibitor in patients with chronic kidney disease. *Hypertens Res*. 2023 Mar 28. doi: 10.1038/s41440-023-01260-8.
17. Endo K., Hayashi K., Hara Y., Miyake A., Takano K., Horikawa T., Yoshino K., Sakai M., Kitamura K., Ito S., Imai N., Fujitani S., Suzuki T. Impact of early initiation of renin-angiotensin blockade on renal function and clinical outcomes in patients with hypertensive emergency: a retrospective cohort study. *BMC Nephrol*. 2023. Vol. 24(1). P. 68. doi: 10.1186/s12882-023-03117-1.

18. Campbell D.J. Endogenous angiotensin II levels and the mechanism of action of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor type 1 antagonists. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl.* 1996. Vol. 3. P. S125-31.
19. Huang M.L., Li X., Meng Y., Xiao B., Ma Q., Ying S.S., Wu P.S., Zhang Z.S. Upregulation of angiotensin-converting enzyme (ACE) 2 in hepatic fibrosis by ACE inhibitors. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2010. Vol. 37(1). P. e1-6. doi: 10.1111/j.1440-1681.2009.05302.x.
20. Brown N.J., Vaughan D.E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation.* 1998. Vol. 97(14). P. 1411-1420. doi: 10.1161/01.cir.97.14.1411.
21. Silva I.V.G., de Figueiredo R.C., Rios D.R.A. Effect of Different Classes of Antihypertensive Drugs on Endothelial Function and Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2019. Vol. 20(14). P. 3458. doi: 10.3390/ijms20143458.
22. Philip Braude, Ben Carter, Roxanna Short, Arturo Vilches-Moraga, Alessia Verduri, Lyndsay Pearce, Angeline Price, Terence J Quinn, Michael Stechman, Jemima Collins, Eilidh Bruce, Alice Einarsson, Frances Rickard, Emma Mitchell, Mark Holloway, James Hesford, Fenella Barlow-Pay, Enrico Clini Phyo Kyaw Myint, Susan Moug, Kathryn McCarthy, Jonathan Hewitt. The influence of ACE inhibitors and ARBs on hospital length of stay and survival in people with COVID-19. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020. Vol. 31. P. 100660. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100660. Epub 2020 Oct 15.
23. Ingelfinger J.R. Discontinuation of RAS Inhibitors in Advanced CKD - Has Equipoise Occurred? *N Engl J Med.* 2022. Vol. 387(22). P. 2083-2084. doi: 10.1056/NEJMe2214315.
24. Düsing R., Sellers F. ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers and direct renin inhibitors in combination: a review of their role after the ONTARGET trial. *Curr Med Res Opin.* 2009. Vol. 25(9). P. 2287-2301. doi: 10.1185/03007990903152045.
25. Howes L.G., Christie N. Angiotensin receptor antagonists and ACE inhibitors. *Aust Fam Physician.* 1998. Vol. 27(10). P. 914-917, 919-921.

26. Bhandari S., Ives N., Brettell E.A., Valente M., Cockwell P., Topham P.S., Cleland J.G., Khwaja A., El Nahas M. Multicentre randomized controlled trial of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker withdrawal in advanced renal disease: the STOP-ACEi trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2016. Vol. 31(2). P. 255-261. doi: 10.1093/ndt/gfv346.
27. Podar T., Tuomilehto J. The role of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists in the management of diabetic complications. *Drugs*. 2002. Vol. 62(14). P. 2007-2012. doi: 10.2165/00003495-200262140-00001.
28. Qiao Y., Shin J.I., Chen T.K., Inker L.A., Coresh J., Alexander G.C., Jackson J.W., Chang A.R., Grams M.E. Association Between Renin-Angiotensin System Blockade Discontinuation and All-Cause Mortality Among Persons With Low Estimated Glomerular Filtration Rate. *JAMA Intern Med*. 2020. Vol. 180(5). P. 718-726. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0193.
29. Culley C.M., DiBridge J.N., Wilson G.L. Off-Label Use of Agents for Management of Serious or Life-threatening Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor-Induced Angioedema. *Jr. Ann Pharmacother*. 2016. Vol. 50(1). P. 47-59. doi: 10.1177/1060028015607037.
30. Sørensen A.M., Christensen S., Jonassen T.E., Andersen D., Petersen J.S. Teratogenic effects of ACE-inhibitors and angiotensin II receptor antagonists. *Ugeskr Laeger*. 1998. Vol. 160(10). P. 1460-1464.
31. Arao T, Okada Y, Mori H. et al. Antihypertensive and methabolic effects of high-dose olmesartan and telmisartan in type 2 diabetes patients with hypertension. *Endocr J*. 2013. Vol. 92(8). P. 118-123.
32. Zui Zou, Hong B Yuan, Bo Yang, Fengying Xu, Xiao Y Chen, Guan J Liu, Xue Y Shi. Perioperative angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers for preventing mortality and morbidity in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016. Issue 1. Art. No.: CD009210. DOI: 10.1002/14651858.CD009210.pub2.

33. Silance P.G. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and/or angiotensin II receptors antagonists in the treatment of arterial hypertension. *Rev Med Brux.* 2003. Vol. 24(4). P. A253-256.
34. Izzo J.L., Moser M. Clinical impact of renin-angiotensin system blockade: angiotensin-converting enzyme inhibitors vs. angiotensin receptor antagonists. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2002. Vol. 4(6 Suppl 2). P. 11-19, 31. doi: 10.1111/j.1524-6175.2002.01361.x.
35. Brunner H.R., Nussberger J., Waeber B. Dose-response relationships of ACE inhibitors and angiotensin II blockers. *Eur Heart J.* 1994. 15 Suppl. D:123-8. doi: 10.1093/eurheartj/15.suppl\_d.123.
36. Braunwald E. The path to an angiotensin receptor antagonist-neprilysin inhibitor in the treatment of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2015. Vol. 65(10). P. 1029-41. doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.033.
37. Punzi H. A., Lewin A., Li W. Efficacy/safety of olmesartan medoxomil vs. losartan potassium in naive versus previously treated subjects with hypertension. *Adv Ther.* 2012. Vol. 29 (6). P. 524-537.
38. Справочник лекарственных препаратов Марокко (<https://medicament.ma/>).
39. Minatoguchi S., Aoyama T, Kawai N. Comparative effect of candesartan and amlodipine and effect of switching from valsartan, losartan, telmisartan and olmesartan to candesartan on early morning hypertension and heart rate. *Blood Press.* 2013 Jan 18.
40. Cruden N.L., Newby D.E. Angiotensin antagonism in patients with heart failure: ACE inhibitors, angiotensin receptor antagonists or both? *Am J Cardiovasc Drugs.* 2004. Vol. 4(6). P. 345-53. doi: 10.2165/00129784-200404060-00002.
41. Levens N.R., de Gasparo M., Wood J.M., Bottari S.P. Could the pharmacological differences observed between angiotensin II antagonists and inhibitors of angiotensin converting enzyme be clinically beneficial? *Pharmacol Toxicol.* 1992. Vol. 71(4). P. 241-249. doi: 10.1111/j.1600-0773.1992.tb00977.x.



42. Messerli F.H. Vasodilatory edema: a common side effect of antihypertensive therapy. *Curr Cardiol Rep.* 2002. Vol. 4. P. 479-482.
43. Philipp T., Smith T.R., Glazer R. Two multicenter, 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipine and valsartan in combination and as monotherapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin Ther.* 2007. Vol. 29. P. 563-580.
44. Shamita Misra, MD James J. Stevermer. ACE inhibitors and ARBs: One or the other-not both-for high-risk patients. *Journal of family practice.* 2009. Vol. 58, No 1. P. 24-27.
45. БАЗА ДАНИХ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ. Фармацевтична енциклопедія. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1822/baza-danix-dokazovoi-medicini>.
46. Ulrich Strassen, Murat Bas, Magdalena Wirth, Markus Wirth, Moritz Gröger, Klaus Stelter, Stefan Volkenstein, Victoria Kehl, Georg Kojda, Thomas K Hoffmann, Janina Hahn, Susanne Trainotti, Jens Greve Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate for treatment of ACE-inhibitor induced angioedema. *Am J Emerg Med.* 2023. Vol. 64. P. 121-128.
47. Trietley Gregory S., Wilson Stephen A., Chaudhri Parul, Payette Nicole. Do ACE inhibitors or ARBs help prevent kidney disease in patients with diabetes and normal BP? *The journal of family practice.* 2017. Vol. 66, No 4. P. 257-263.
48. Hanna Fröhlich, Christoph Nelges, Tobias Täger, Vedat Schwenger, Rita Cebola, Johannes Schnorbach, Kevin M. Goode, Syed Kazmi, Hugo A. Katus, John G. F. Cleland, Andrew L. Clark, Lutz Frankenstein. Long-term changes of renal function in relation to ace inhibitor/angiotensin receptor blocker dosing in patients with heart failure and chronic kidney disease. *Am Heart J.* 2016. Vol.178. P. 28-36. doi: 10.1016/j.ahj.2016.03.024.
49. Heran B.S, Wong M.M.Y., Heran I.K., Wright J.M. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin receptor blockers for primary hypertension. *Cochrane*

*Database of Systematic Reviews*. 2008. Iss. 4. Art. No.: CD003822. DOI: 10.1002/14651858.CD003822.pub2.

50. Strippoli G.F.M, Bonifati C., Craig M.E., Navaneethan S.D., Craig J.C. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006. Iss. 4. Art. No.: CD006257. DOI: 10.1002/14651858.CD006257.
51. Heran B.S., Musini V.M., Bassett K., Taylor R.S., Wright J.M. Angiotensin receptor blockers for heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012, Iss. 4. Art. No.: CD003040. DOI: 10.1002/14651858.CD003040.pub2.
52. Di Raimondo, A. Tuttolomondo, C. Buttà, S. Miceli, G. Licata, A. Pinto. Effects of ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers on inflammation. *Curr Pharm Des*. 2012. Vol. 18(28). P. 4385-4413. doi: 10.2174/138161212802481282.
53. Sunil Bhandari, Samir Mehta, Arif Khwaja, John G.F. Cleland, Natalie Ives, Elizabeth Brettell, Marie Chadburn, Paul Cockwell. Renin-Angiotensin System Inhibition in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2022. Vol. 387(22). P. 2021-2032. doi: 10.1056/NEJMoa2210639.

## **ПРИЛОЖЕНИЯ**

**ANALYSIS OF THE ASSORTMENT OF DRUGS AFFECTING  
RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM  
ON THE PHARMACEUTICAL MARKET OF MOROCCO**

Elbahaji Raihana, Belik H.V.

Scientific supervisor: Shchokina K.G.

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

[acya@ukr.net](mailto:acya@ukr.net)

**Introduction.** Arterial hypertension (AH) is one of the most common diseases. More than 1.5 billion people worldwide suffer from this disease. Arterial hypertension is a risk for the appearance in patients of coronary disease, myocardial infarction, development of heart failure, disorders of blood circulation in the brain. 50% of all mortality from cardiovascular diseases is caused by arterial hypertension.

The arsenal of drugs used to treat hypertension is quite large and is constantly updated. As first-line antihypertensive drugs, i.e., the means of choice for the treatment of patients with hypertension, 5 main classes of antihypertensive drugs are used: angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors); angiotensin II receptor antagonists (ARA II); calcium antagonists;  $\beta$ -adrenoblockers; diuretics (thiazide and thiazide-like).

The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is one of the main regulators of vascular tone, water and electrolyte balance, and blood pressure (BP). It has been proven that inhibition of the RAAS with drugs that block the formation or action of angiotensin II causes a significant decrease in blood pressure in most patients with hypertension. Drugs that inhibit the activity of the RAAS (ACE inhibitors and ARA II) are currently one of the most effective and safe antihypertensive drugs.

The originality of ACE inhibitor drugs lies in the fact that for the first time they provided the opportunity to actively interfere with the enzymatic processes occurring in the RAAS. ACE inhibitors block the activity of one of the key enzymes of the RAAS, which promotes the conversion of inactive angiotensin I into highly active angiotensin II. Currently, ACE inhibitors are considered the gold standard in the treatment of cardiovascular diseases. ACE inhibitors are well tolerated, as they do not have metabolic side effects compared to  $\beta$ -adrenoblockers and diuretics. However, it has been established that the formation of angiotensin II also occurs with the participation of other enzymes that are not affected by ACE inhibitors. In this case, it is advisable to act directly on angiotensin II receptors by blocking them. The physiological effects of angiotensin II are realized through stimulation of type 1 (AT1) receptors - vasoconstriction, an increase in sodium reabsorption in the renal tubules, proliferation of vascular smooth muscle cells and thickening of arterial walls, myocardial hypertrophy, etc. In order to prevent this negative effect, especially in the presence of contraindications to the use of ACE inhibitors, use ARA II, which selectively block AT1 receptors.

## ПРОДОЛЖ. ПРИЛОЖЕНИЯ А

**Aim.** Analyze the assortment of drugs affecting renin-angiotensin-aldosterone system registered in Morocco as of March 2023.

**Materials and methods.** To analyze the assortment of ACE inhibitors and ARA II registered in Morocco, as of March 2023, the state register of medicinal products of Morocco was used.

**Results and discussion.** The obtained results showed that the studied drugs registered in Morocco according to the ATC classification belong to group C09 Drugs affecting renin-angiotensin-aldosterone system. As of March 2023, 11 international non-proprietary names (INNs) of ACE inhibitors and 7 INNs of ARA II were registered on the pharmaceutical market of Morocco. There are 44 trade names of ACE inhibitors and 80 trade names ARA II of on the Morocco market. This represents more than half (51.7%) of all cardiovascular drugs registered in Morocco.

Among the registered ACE inhibitors, 56.8% are drugs of Morocco manufacturers, 43.2% are foreign drugs. Among the registered ARA II, 67.5% are drugs of Morocco manufacturers, 32.5% are foreign drugs. Servier Maroc Sa is the leader in the production of ACE inhibitors in Morocco. Among foreign companies, SteriPharm Pharmazeutische Produkte GmbH (Germany) and East Africa Pharma Healthcare Show (Tanzania) are leaders. Cooper Pharma manufactures the largest number of ARA II drugs in Morocco. Sun Pharmaceutical Industries (India) is the largest foreign manufacturer of drugs in this group.

The drugs affecting renin-angiotensin-aldosterone system are presented on the market only in peroral medicinal forms. We have 4 medicinal forms of ACE inhibitors: tablets, dispersible tablets, capsules, granules. And there are 3 forms of ARA II: tablets, dragee, granules. Tablets are the most common medicinal form of ACE inhibitors. Granules are the most common medicinal form of ARA II.

**Conclusions.** The range of drugs affecting renin-angiotensin-aldosterone system on the modern pharmaceutical market of Morocco is quite wide. 11 international non-proprietary names of ACE inhibitors and 7 international non-proprietary names of ARA II were registered on the pharmaceutical market of Morocco. There are 44 trade names of ACE inhibitors and 80 trade names ARA II of on the Moroccan market. The range of ACE inhibitors and ARA II is more than half of the range of drugs for the treatment of diseases of the cardiovascular system registered in Morocco. This confirms the leading position of these groups of drugs in the treatment of cardiovascular diseases. Domestically produced ACE inhibitors and ARA II dominate the Moroccan market. Their range is 56.8% and 67.5%, respectively, of the total number of medicines on the market. Thus, it can be assumed that drug consumers prefer domestic drugs.



## СЕРТИФІКАТ УЧАСНИКА

Цим засвідчується, що

**Elbahaji Raihana, Belik Halina**  
**Scientific supervisor: Shchokina K.G.**

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

**Shchokina K.G., Elbahaji Raihana, Belik H.V.**

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

**Analysis of the assortment of antihypertensive drugs in Morocco and their comparative pharmacological characteristics**

**Introduction.** Cardiovascular diseases are the leading cause of death worldwide. Since 2000, the number of deaths from cardiovascular diseases has increased by more than 2 million and in 2019 reached almost 9 million. Arterial hypertension is the most common disease of the cardiovascular system. The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is one of the main regulators of vascular tone, water and electrolyte balance and blood pressure. It has been proven that the inhibition of RAAS activity by drugs that block the formation or action of angiotensin II causes a significant decrease in blood pressure in most patients with arterial hypertension. Drugs that inhibit the activity of the RAAS, namely angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors) and angiotensin II receptor antagonists (ARA II), are currently one of the most effective antihypertensive agents.

**Aim of the study.** To analyze the assortment of ACE inhibitors and ARA II in the pharmaceutical market of Morocco, compare their effectiveness and safety, and evaluate the possibilities of their combined use.

**Materials and methods.** We conducted an analysis of the pharmaceutical market of antihypertensive drugs in Morocco to determine the place of ACE inhibitors and ARA II in its structure. We have given a comparative pharmacological characteristics of ACE inhibitors and ARA II. Based on the data of evidence-based medicine, we found out the clinical efficacy and safety of ACE inhibitors and ARA.

We used marketing analysis methods, method of system approach and system analysis in our work. To analyze the clinical effectiveness and conditions of rational use of иАПФ и АРА II, well-known databases were used: Cochrane Library, Trip Database, and PubMed. These databases contain systematized primary or secondary information on a specific clinical issue: the effectiveness and safety of various medical technologies.

## ПРОДОЛЖ. ПРИЛОЖЕНИЯ В

**Results.** Based on the results of the work, it was found that the pharmaceutical market of Morocco registered 11 international generic names of ACE inhibitors and 7 international generic names of ARA II. There are 44 brand names of ACE inhibitors and 80 brand names of ARA II on the Moroccan market. The ACE inhibitors market leaders are ramipril (13 trade names) and perindopril (12 trade names). Of ARA II, the most represented drugs are losartan (28 trade names) and irbesartan (26 trade names). It can be assumed that consumers prefer domestic drugs. Their range is 56.8% and 67.5%, respectively, of the total number of medicines of these groups on the market.

ACE inhibitors block the activity of one of the key enzymes of the RAAS, which contributes to the conversion of inactive angiotensin I into highly active angiotensin II. ACE inhibitors are well tolerated, as they do not have metabolic side effects compared to  $\beta$ -blockers and diuretics. However, it has been established that the formation of angiotensin II also occurs with the participation of other enzymes, which are not affected by ACE inhibitors. In this case, it is advisable to act directly on the angiotensin II receptors, blocking them.

Also, on the basis of evidence-based medicine data, a comparative characteristic of the efficacy and safety of these groups of drugs is given. From the point of view of evidence-based medicine, ACE inhibitors and ARAs do not have significant differences in the severity of the antihypertensive effect. The main distinguishing features of ARA II are high safety and a small number of side effects, comparable to placebo, due to the lack of influence on the breakdown of bradykinin. The absence of cough and a small number of allergic reactions are an absolute advantage of sartans compared to ACE inhibitors.

**Conclusions.** Today there is no unequivocal answer to the question about the absolute benefits of any of these groups of drugs. Each group has its own advantages and disadvantages. There is no doubt that ACE inhibitors and ARA II are currently one of the most effective and popular antihypertensive drugs.





## Національний фармацевтичний університет

Кафедра управління та забезпечення якості у фармації

СЕРТИФІКАТ № 47



### Ельбахаджи Райхана

учасника I Науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю  
«Актуальні проблеми якості, менеджменту і економіки  
у фармації і охороні здоров'я»

19 травня 2023 року, м. Харків

Оргкомітет засвідчує, що отримувач (ка) прийняв (ла) активну участь в обговоренні актуальних питань за темою конференції (обсяг 15 годин – 0,5 кредита ECTS) і набув (ла) відповідних компетентностей:

- здатність опанувати сучасні підходи управління якістю та соціально-економічними процесами в закладах охорони здоров'я та фармацевтичних організаціях;
- здатність діяти на основі етичних міркувань та мотивів;
- здатність до саморозвитку, навчання впродовж життя та ефективного самоменеджменту.

В.о. Ректора Національного  
фармацевтичного університету



Алла КОТВИЦЬКА

**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 2022года**

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

**Райханы ЭЛЬБАХАДЖИ**

1. Тема квалификационной работы: «Анализ ассортимента антигипертензивных препаратов в Марокко и их фармакологическая характеристика»,  
руководитель квалификационной работы: Екатерина ЩЕКИНА, д.фарм.н., профессор,  
утвержденный 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: квалификационная работа посвящена анализу ассортимента антигипертензивных препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, на фармацевтическом рынке Марокко, и их сравнительной характеристике. Работа состоит из введения, основной части (обзор литературы, материалы и методы, собственное исследование), заключения, списка литературных источников).
4. Содержание расчетно-пояснительной записки (перечень вопросов, которые необходимо разработать): анализ отечественной и зарубежной литературы по данной тематике; теоретическое обоснование актуальности и целесообразности оптимизации фармакотерапии заболеваний сердечно-сосудистой системы посредством сравнительного анализа двух основных групп антигипертензивных препаратов; исследование и анализ ассортимента препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, в Марокко; их сравнительная характеристика; анализ полученных результатов по выбору наиболее эффективных и безопасных препаратов для лечения гипертонической болезни.
5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):  
таблиц – 4 , рисунков – 2.

6. Консультанты разделов квалификационной работы

Раздел	Имя, ФАМИЛИЯ, должность консультанта	Подпись, дата	
		задание выдал	задание принял
1	Екатерина Щекина, профессор заведения высшего образования кафедры фармакологии и фармакотерапии	Катерина ЩЕКИНА, 21.09.2022	Райхана ЭЛЬБАХАДЖИ, 21.09.2022
2	Екатерина Щекина, профессор заведения высшего образования кафедры фармакологии и фармакотерапии	Катерина ЩЕКИНА, 21.09.2022	Райхана ЭЛЬБАХАДЖИ, 21.09.2022
3	Екатерина Щекина, профессор заведения высшего образования кафедры фармакологии и фармакотерапии	Катерина ЩЕКИНА, 21.09.2022	Райхана ЭЛЬБАХАДЖИ, 21.09.2022
4	Екатерина Щекина, профессор заведения высшего образования кафедры фармакологии и фармакотерапии	Катерина ЩЕКИНА, 21.09.2022	Райхана ЭЛЬБАХАДЖИ, 21.09.2022

7. Дата выдачи задания: «21» сентября 2022 года.

**КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН**

№ з/п	Название этапов квалификационной работы	Срок выполнения этапов квалификационной работы	Примечание
1	Поиск, анализ источников литературы и написание обзора литературы	Декабрь 2022	<b>выполнено</b>
2	Проведение исследований	Январь-февраль 2023	<b>выполнено</b>
3	Написание и подготовка рукописи квалификационной работы	Март-апрель 2023	<b>выполнено</b>
4	Сдача окончательного варианта работы научному руководителю и получение от него обратной связи	Апрель 2023	<b>выполнено</b>
5	Оформление работы и сопроводительных документов и подача в экзаменационную комиссию НФаУ	Апрель 2023	<b>выполнено</b>

Соискатель высшего образования

\_\_\_\_\_ Райхана ЭЛЬБАХАДЖИ

Руководитель квалификационной работы

\_\_\_\_\_ Екатерина ЩЕКИНА

**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>				
Ельбахаджі Раїхана	Аналіз асортименту антигіпертензивних препаратів в Марокко та їх фармакологічна характеристика	Analysis of the assortment of antihypertensive drugs in Morocco and their pharmacological characteristics	Проф. Щокіна К.Г.	Проф. Сахарова Т.С.

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**

№ 112584 від « 25 » квітня 2023 р.

Проаналізувавши випускню кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти денної форми навчання Ельбаходжі Раїхана, 5 курсу, \_\_\_\_\_ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Аналіз асортименту антигіпертензивних препаратів в Марокко та їх фармакологічна характеристика / Analysis of the assortment of antihypertensive drugs in Morocco and their pharmacological characteristics», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіювання).

**Голова комісії,  
професор**



**Інна ВЛАДИМИРОВА**

**3%**

**27%**

## ОТЗЫВ

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

**Райханы ЭЛЬБАХАДЖИ**

**на тему: «Анализ ассортимента антигипертензивных препаратов в Марокко и их фармакологическая характеристика»**

**Актуальность темы.** Проблема фармакологической коррекции заболеваний сердечно-сосудистой системы является актуальной проблемой современной медицины. На сегодняшний день они занимают первое место в структуре заболеваемости. Наиболее распространенным кардиоваскулярным заболеванием является артериальная гипертензия. Известно, что одним из основных регуляторов тонуса сосудов, водно-электролитного баланса и артериального давления является ренин-ангиотензин-альдостероновая система. Ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II в настоящее время являются одними из наиболее эффективных и безопасных антигипертензивных средств.

И каждый раз возникает вопрос выбора. В связи с этим актуальным является сравнительная характеристика данных групп препаратов, что позволит оптимизировать терапию заболеваний сердечно-сосудистой системы. Анализ ассортимента ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II на фармацевтическом рынке Марокко и их сравнительная фармакологическая характеристика проведены магистрантом кафедры Райханой ЭЛЬБАХАДЖИ в квалификационной работе.

**Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность.** Выводы и рекомендации, сформулированные в квалификационной работе, соответствуют поставленным задачам исследования. Полученные выводы имеют практическую ценность для фармацевтов и практикующих врачей для

оптимизации терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы за счет рационального выбора наиболее эффективных и безопасных антигипертензивных препаратов. Полученные результаты исследований освещены автором в 2 тезисах научно-практических конференций.

**Оценка работы.** По актуальности, структуре, современным методологическим подходам, научному уровню, объему проведенных исследований квалификационная работа Райханы ЭЛЬБАХАДЖИ отвечает требованиям, предъявляемым к квалификационным работам.

**Общий вывод и рекомендации о допуске к защите.** Квалификационная работа соискателя высшего образования Райханы ЭЛЬБАХАДЖИ выполнена в полном объеме. По своей актуальности, методическому уровню, теоретическому и практическому значению, объемом выполненных исследований она отвечает требованиям и может быть представлена к защите в Экзаменационную комиссию Национального фармацевтического университета на получение образовательно-квалификационного уровня магистра.

Научный руководитель \_\_\_\_\_ Екатерина ЩЕКИНА

"3" апреля 2023 г.

**РЕЦЕНЗИЯ**

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

**Райханы ЭЛЬБАХАДЖИ**

**на тему: «Анализ ассортимента антигипертензивных препаратов в Марокко и их фармакологическая характеристика»**

**Актуальность темы.** Нарушения сердечно-сосудистой системы занимают одно из ведущих мест среди всех заболеваний в мире. Лидером среди кардиоваскулярных заболеваний является гипертоническая болезнь. Препаратами первого выбора для лечения гипертензии сегодня являются препараты, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему – ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II. Эти препараты схожи по фармакодинамике и основным аспектам механизма действия. В этой связи актуальным является их сравнительная характеристика и решение вопроса выбора препарата в конкретной клинической ситуации, что позволит усовершенствовать терапию заболеваний сердечно-сосудистой системы.

**Теоретический уровень работы.** В представленной на рецензию работе автором разработан большой объем научных источников по соответствующей тематике.

Впервые проведен анализ ассортимента антигипертензивных препаратов и доли препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, на фармацевтическом рынке Марокко. Автором работы проведена сравнительная характеристика, а также оценка эффективности и безопасности ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II. Полученные результаты позволили сделать выводы о выборе антигипертензивных препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, в клинической практике. Выводы, сделанные автором, и положения



квалификационной работы основываются на достаточном количестве наблюдений.

**Предложения автора по теме исследования.** Автором на основе полученных результатов подтверждено то, что препараты, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, в настоящее время являются одними из наиболее эффективных и востребованных антигипертензивных лекарственных средств.

**Практическая ценность выводов, рекомендаций и их обоснованность.** Полученные результаты могут использоваться фармацевтами и врачами для оптимизации фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний.

**Недостатки работы.** В работе встречаются единичные грамматические и пунктуационные ошибки, неудачные стилистические обороты. Однако в целом отмеченные замечания не уменьшают научной и практической ценности рецензируемой квалификационной работы.

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

Рецензент \_\_\_\_\_

и. о. зав. каф. клинической  
фармакологии и клинической фармации,  
проф. Татьяна САХАРОВА

"7" 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., проф. Щокіна К.Г., 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. Савохіна М.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 Ельбахаджі Раїхану зі звітом про проведену наукову діяльність за темою кваліфікаційної роботи: «Аналіз асортименту антигіпертензивних препаратів в Марокко та їх фармакологічна характеристика».

**УХВАЛИЛИ:**

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

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

Штриголь С.Ю.

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

Кононенко А.В.

## НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

### ПОДАННЯ ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Направляється здобувач вищої освіти Раїхана ЕЛЬБАХАДЖІ до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Фармація на тему: «Анализ ассортимента антигипертензивных препаратов в Марокко и их фармакологическая характеристика»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

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

#### Висновок керівника кваліфікаційної роботи

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

Керівник кваліфікаційної роботи

\_\_\_\_\_

Катерина ЩОКІНА

“3” квітня 2023 року

#### Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувач вищої освіти Раїхана ЕЛЬБАХАДЖІ 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

« \_\_\_\_ » июня 2023 г.

С оценкой \_\_\_\_\_

Председатель Экзаменационной комиссии,  
доктор фармацевтических наук, профессор

\_\_\_\_\_ /