

## Сравнение регуляторных показателей ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II в разных странах

Айзяра Фаниловна Гараева<sup>1</sup>, Айрат Усманович Зиганшин<sup>2</sup>,  
Лилия Евгеньевна Зиганшина<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия;

<sup>2</sup>Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия

### Реферат

**Цель.** Проведение количественного и качественного анализа показателей регистрации лекарственных препаратов двух групп — ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II в Российской Федерации в сравнении с таковыми ведущих лекарственных регуляторов.

**Методы.** Весь перечень существующих на сегодняшний день препаратов групп ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II в соответствии с международной анатомо-терапевтическо-химической классификацией лекарств был проанализирован по количественным и качественным характеристикам в четырёх национальных регуляторах лекарственных средств: Государственном реестре лекарственных средств Российской Федерации, Американском регуляторе лекарственных средств — Food and Drug Administration, Европейском агентстве по лекарственным средствам — European Medicines Agency, Австралийском регуляторе лекарственных средств — Therapeutic Goods Administration.

**Результаты.** Установлено, что по числу зарегистрированных международных непатентованных наименований и по числу торговых наименований по группе ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента лидером является Государственный реестр лекарственных средств РФ, а по группе блокаторов рецепторов ангиотензина II лидирует Therapeutic Goods Administration. На территории РФ из группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента зарегистрированы в наибольшем числе торговых наименований лизиноприл, каптоприл, периндоприл, эналаприл, а из группы блокаторов рецепторов ангиотензина II — лозартан и валсартан. Пример лучшей практики представляет европейский регулятор European Medicines Agency с наименьшим числом зарегистрированных международных непатентованных и торговых наименований. При качественном анализе показателей регистрации ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II, разрешённых показаний к применению, мы выявили, что в РФ разрешено наибольшее число показаний к применению и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, и блокаторов рецепторов ангиотензина II в сравнении с таковыми ведущих лекарственных регуляторов. Пример лучшей практики по этому критерию представляет европейский регулятор — European Medicines Agency. Исходя из представления о том, что все международные непатентованные наименования в каждой анализируемой фармакологической группе являются лекарствами категории «я тоже», отечественному регулятору рекомендуется сокращение числа регистрационных позиций и тщательное рассмотрение доказательств эффективности при одобрении показаний к применению.

**Вывод.** В Государственном реестре лекарственных средств РФ по сравнению с тремя зарубежными регуляторами лекарственных препаратов представлено наибольшее число международных непатентованных и торговых наименований ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, а также показаний к применению препаратов как группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, так и группы блокаторов рецепторов ангиотензина II.

**Ключевые слова:** ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, рациональное использование лекарств, регуляция обращения лекарств.

**Для цитирования:** Гараева А.Ф., Зиганшин А.У., Зиганшина Л.Е. Сравнение регуляторных показателей ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II в разных странах. *Казанский мед. ж.* 2018; 99 (4): 671–677. DOI: 10.17816/KMJ2018-671.

## Comparison of registration parameters of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers in different countries

A.F. Garaeva<sup>1</sup>, A.U. Ziganshin<sup>2</sup>, L.E. Ziganshina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia

### Abstract

**Aim.** Conduction of quantitative and qualitative analysis of registration parameters of medications of two groups — angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers in Russian Federation compared to those of leading drug regulators.

**Methods.** The whole list of currently existing angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers according to international Anatomical Therapeutic Chemical Classification of drugs was analyzed by quantitative and qualitative characteristics in four national drug regulators: State drug register of the Russian Federation, American drug regulator — Food and Drug Administration, European Medicines Agency, and Australian drug regulator — Therapeutic Goods Administration.

**Results.** It was found that by the number of registered international nonproprietary names and by the number of trade names in the group of angiotensin converting enzyme inhibitors the leading position is taken by State drug registry of the RF, and in the group of angiotensin II receptor blockers Therapeutic Goods Administration is leading. On the territory of Russian Federation among angiotensin converting enzyme inhibitors, lisinopril, captopril, perindopril and enalapril are registered in the highest numbers of trade names, and among angiotensin II receptor blockers — losartan and valsartan. The example of the best practice is presented by European Medicines Agency with the lowest number of registered international nonproprietary and trade names. The qualitative analysis of registration parameters of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers (accepted indications) revealed that in RF the highest number of indications for both angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers is accepted compared to those of the leading drug regulators. The example of the best practice by this criterion is presented by the European regulator — European Medicines Agency. Based on the understanding that all international nonproprietary names in every analyzed pharmacological group are medications of the «me too» category, the decrease of the number of registration positions by national regulator and thorough analysis of evidence of effects are recommended when approving indications.

**Conclusion.** In the official state drug registry of RF compared to three foreign drug regulators, the highest number of international nonproprietary names and trade names of angiotensin converting enzyme inhibitors are presented as well as indications for both angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers.

**Keywords:** angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, rational use of drugs, regulation of drug circulation.

**For citation:** Garaeva A.F., Ziganshin A.U., Ziganshina L.E. Comparison of registration parameters of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers in different countries. *Kazan medical journal*. 2018; 99 (4): 671–677. DOI: 10.17816/KMJ2018-671.

Фармацевтический рынок — один из самых высокодоходных и быстрорастущих секторов мировой экономики [1]. По этой причине его регуляция и национальная лекарственная политика крайне важны для здоровья граждан страны, её экономики и лекарственной безопасности. Сфера обращения и регулирования лекарственных средств представляет собой сложную систему, структурные компоненты которой находятся в постоянном взаимодействии с различными сферами жизнедеятельности человека.

При регистрации (допуске на рынок) лекарства должны соответствовать трём критериям: (1) быть эффективными, то есть проявлять заявленный производителем фармакологический

эффект, (2) безопасными и (3) гарантированного качества. Однако этого недостаточно для того, чтобы лекарства приносили пользу здоровью людей; критически важно, чтобы их использование было рациональным.

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, принятому на международной конференции в Найроби (Кения) в 1985 г., «Рациональное использование лекарств требует того, чтобы пациенты получали лечение, соответствующее их клиническим потребностям, в дозах, которые отвечают их индивидуальным особенностям, в течение адекватного периода времени и по самой низкой цене для них и для общества» [2]. Для этого необходимы доказательные сведения

о сравнительной эффективности лекарств одной группы, об их сравнительной безопасности, а также результаты независимой оценки фармакоэкономических аспектов их применения, анализ оптовых и розничных цен.

В свою очередь суждения о качестве, безопасности и эффективности лекарственных средств должны иметь научную базу. Существует несколько общих и конкретных факторов, способствующих эффективному регулированию лекарств: политическая воля, доступность лекарств, общественная поддержка регулирования лекарств, эффективное сотрудничество между национальными регулирующими органами и другими государственными учреждениями, правоохранительными органами (например, таможней и полицией), а также квалифицированные и опытные фармацевтические, медицинские работники и другие специалисты [3, 4].

На сегодняшний день создано и внедрено в практику огромное количество лекарственных препаратов, которые могут как излечить, так и ухудшить состояние пациента [5]. Лекарственные средства могут быть оригинальными или представлять собой дженерики (брендированные дженерики и препараты «me-too»). Особенно интересна и до сих пор не совсем понятна отечественным регуляторам категория препаратов «me-too» («я тоже»), которые представляют собой соединения одной и той же фармакологической группы с уже известной структурой, различающиеся минимальными её модификациями без сколько-нибудь значимой дополнительной клинической пользы в отношении исходов для пациентов и системы здравоохранения [6].

Несмотря на существующий избыток лекарственных средств на рынке, он никоим образом не улучшил качество медицинской помощи [7]. Основной барьер для рационального использования лекарств — их продвижение производителями. Известно, что продвижение лекарств связано с серьёзными проблемами нерационального применения лекарств [8]. Золотое правило продвижения — выделить преимущества продукта — зачастую находит своё отражение на фармрынке именно в указаниях на инновации, оригинальность, дополнительную терапевтическую ценность лекарственного средства — независимо от того, есть они на самом деле или их нет [9].

Неэтичное продвижение лекарств вводит в заблуждение как профессионалов здравоохранения, так и широкую общественность [6]. Дезинформация возможна в виде расширения

показаний или преувеличения эффективности, преуменьшения серьёзности или частоты побочных реакций. Инструкции по медицинскому применению препарата в настоящее время являются единственным официальным документом, к которому обращаются как для выбора лекарства конкретному пациенту и подбора дозы, так и в случае возможных судебных разбирательств.

К сожалению, в настоящее время в нашей стране за разработку инструкций по медицинскому применению несут ответственность производители лекарств. Российский регулятор, Министерство здравоохранения РФ, утверждает и размещает на сайте готовые инструкции. По этой причине инструкции на одно и то же лекарственное средство [по международному непатентованному наименованию (МНН)] от разных производителей могут различаться, несмотря на то обстоятельство, что в инструкциях по медицинскому применению лекарств должна присутствовать чётко выверенная доказанная информация о пользе и потенциальном вреде лекарств, обеспечивающая их рациональное использование. С научной точки зрения, такая информация должна быть общей для любых торговых наименований в рамках одного МНН и единой лекарственной формы.

Артериальная гипертензия — ключевой ведущий фактор риска развития инфаркта миокарда, инсульта, ишемической болезни сердца и других сердечно-сосудистых событий и осложнений [10]. Сердечно-сосудистые заболевания становятся основной причиной смерти людей во всём мире [11] и почти половины смертей населения России [12].

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) служат мощными и наиболее часто используемыми классами препаратов для лечения артериальной гипертензии [13]. В свете этого представляет интерес анализ регуляторной информации по применению этих двух групп лекарственных средств.

В связи с этим определена цель работы — количественный и качественный анализ показателей регистрации препаратов групп ИАПФ и БРА в Российской Федерации в сравнении с таковыми ведущих лекарственных регуляторов.

Нами был проанализирован весь перечень существующих на сегодняшний день препаратов групп ИАПФ и БРА в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения, АТС-DDD классификационной системой. Были проанализированы данные четырёх национальных регуляторов лекарственных средств.

1. Российский регулятор — Государственный реестр лекарственных средств РФ (ГРЛС) [14].

2. Американский регулятор лекарственных средств — Федеральная служба США, контролирующая производство, хранение и реализацию пищевых продуктов, лекарственных препаратов и косметических средств (FDA — от англ. Food and Drug Administration) [15].

3. Европейский регулятор лекарственных средств — Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМА — от англ. European Medicines Agency) [16].

4. Австралийский регулятор лекарственных средств — Управление по контролю оборота лекарственных средств и изделий медицинского назначения Австралии (TGA — от англ. Therapeutic Goods Administration) [17].

Мы проанализировали общее число зарегистрированных торговых наименований по каждому МНН в четырёх выбранных нами регуляторных платформах лекарственных средств. Было выявлено, что самое большое число препаратов группы ИАПФ зарегистрировано на территории РФ (135), самое меньшее — в Европе (27) (табл. 1). Лекарственные средства имидаприл, делаприл и темокаприл вовсе не зарегистрированы ни одним из регуляторов.

Мы посчитали число зарегистрированных препаратов (торговых наименований) каждого МНН ИАПФ и выявили, что в России лидируют лизиноприл (39) и каптоприл (26), в США — лизиноприл (15) и эналаприл (13), в Европе — периндоприл (18), в Австралии — лизиноприл (23) и рамиприл (19).

В группе БРА несколько иная ситуация: наибольшее число торговых наименований БРА зарегистрировано в Австралии (127), наименьшее — в Европе (8), тазосартан не зарегистрирован ни одним из регуляторов. На территории РФ наибольшее число разрешённых к применению торговых наименований имеют лозартан (27) и валсартан (14), в США — лозартан (21) и ирбесартан (19), в Австралии — ирбесартан (42) и телмисартан (36), в Европе лидирует ирбесартан (4).

Для большей наглядности мы посчитали число МНН в каждой анализируемой фармакологической группе, зарегистрированной этими регуляторами, и среднее число торговых наименований на МНН. В группе ИАПФ на территории РФ зарегистрировано 11 МНН с числом торговых наименований в среднем — 12, в FDA — 10 МНН со средним количеством торговых наименований 8, в TGA — 8 МНН со средним количеством 14.

Наименьшее число МНН зарегистрировано в ЕМА: всего 5 ИАПФ с числом торговых наименований в среднем — 6.

В группе БРА на территории РФ зарегистрировано 9 МНН со средним числом торговых наименований 8, в FDA — 8 МНН со средним числом торговых наименований 11, в TGA число МНН БРА было меньше — 7 МНН, а среднее число торговых наименований, напротив, было наибольшим по сравнению с другими регуляторами — 18. Как и в группе ИАПФ, в группе БРА наименьшее число МНН зарегистрировано в ЕМА (5) с наименьшим средним числом торговых наименований (2).

Таким образом, регистрационные показатели Европейского регулятора, вероятно, можно считать лучшей практикой, существующей на сегодня. Мы считаем, что представленный избыток лекарств из категории «me-too» («я тоже») требует пересмотра соответствующими регуляторами, так как препараты относятся к одной и той же фармакологической группе и не отличаются друг от друга по оказываемым клинически значимым эффектам и влиянию на исходы, важные для пациентов и системы здравоохранения [6, 18].

Второй этап нашей работы включал анализ инструкций по применению всех зарегистрированных исследуемых препаратов. Для получения актуальных инструкций мы проводили поиск в ГРЛС РФ и экстрагировали информацию из инструкций по числу показаний к применению по каждому зарегистрированному торговому наименованию. Вычисляли среднее значение (M) для каждого конкретного МНН. Качественный анализ включал проверку наличия доказательств эффективности каждого лекарства по каждому конкретному показанию на уровне золотого стандарта доказательств в здравоохранении — Кокрейновского систематического обзора.

Было обнаружено, что в инструкциях к лекарственным препаратам группы ИАПФ минимальное среднее значение числа показаний составляет 1 (спираприл — артериальная гипертензия) [14]. Максимальное среднее значение количества показаний, зарегистрированных в ГРЛС, составило 5 для каптоприла и рамиприла. В FDA максимальное число показаний — 4, зарегистрировано для каптоприла, в ЕМА — 4 показания для рамиприла и цилазаприла, в TGA — 4 показания для каптоприла и рамиприла. Таким образом, Россия (ГРЛС) лидирует по числу разрешённых показаний к применению ИАПФ.

**Таблица 1.** Число торговых наименований и разрешённых показаний к применению двух групп антигипертензивных препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации и ведущими зарубежными лекарственными регуляторами

№	Международное непатентованное наименование препарата	Число торговых наименований / среднее число разрешённых показаний к применению			
		ГРЛС, РФ	FDA, США	EMA, Европа	TGA, Австралия
<b>Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента</b>					
1	Беназеприл	—	10/1	—	—
2	Дилаприл	—	—	—	—
3	Зофеноприл	1/3	—	4/2	—
4	Имидаприл	—	—	—	—
5	Каптоприл	26/5	6/4	—	6/4
6	Квинаприл (хинаприл)	2/2	8/2	—	9/2
7	Лизиноприл	39/4	15/3	—	23/3
8	Моэксиприл	—	4/1	—	—
9	Периндоприл	20/4	4/2	18/3	14/3
10	Рамиприл	12/5	11/3	1/4	19/4
11	Спироприл	2/1	—	—	—
12	Темокаприл	—	—	—	—
13	Трандолаприл	1/2	6/2	—	13/2
14	Фозиноприл	11/2	6/2	—	7/2
15	Цилазаприл	1/2	—	3/4	—
16	Эналаприл	20/3	13/3	1/2	18/2
Итого		135/3,0	83/2,3	27/3,0	109/2,8
<b>Блокаторы рецепторов ангиотензина II</b>					
1	Азилсартан	1/1	1/1	1/1	—
2	Валсартан	14/3	14/3	1/3	8/3
3	Ирбесартан	7/2	19/4	4/2	42/2
4	Кандесартан	7/2	5/4	1/2	22/2
5	Лозартан	27/4	21/3	1/3	3/2
6	Олмесартан	3/1	13/1	—	15/1
7	Тазосартан	—	—	—	—
8	Телмисартан	11/4	16/2	—	36/3
9	Фимасартан	1/1	—	—	—
10	Эпросартан	1/1	2/1	—	1/1
Итого		72/2,1	91/2,4	8/2,2	127/2,0

Примечание: ГРЛС — Государственный реестр лекарственных средств РФ; FDA — Food and Drug Administration; EMA — European Medicines Agency; TGA — Therapeutic Goods Administration.

В качестве примера приводим показания для применения препарата каптоприл (каптоприл, ООО «Озон») [14]:

- артериальная гипертензия;
- реноваскулярная гипертензия;
- хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии);

- нарушение функции левого желудочка после перенесённого инфаркта миокарда при клинически стабильном состоянии;
- диабетическая нефропатия на фоне сахарного диабета 1-го типа (при альбуминурии более 30 мг/сут).

Среди торговых наименований группы БРА

минимальное среднее значение числа показаний среди всех проанализированных регуляторов составило 1 (азилсартан, олмесартан, фимасартан, эпросартан). Максимальное среднее значение числа показаний к применению составило 5 для телмисартана в ГРЛС (РФ) и 6 в TGA (Австралия).

Считаем важным подчеркнуть и то обстоятельство, что по некоторым показаниям к применению препаратов в ГРЛС невозможно было определить код заболевания по Международной классификации болезней. Приводим примеры для иллюстрации.

Показания для применения лозартана (лозартан, ООО «ПРАНАФАРМ») [14]:

- артериальная гипертензия;
- хроническая сердечная недостаточность (при неэффективности лечения ИАПФ);
- сахарный диабет 2-го типа с протеинурией (снижение риска развития гиперкреатинемии и протеинурии);
- снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка, проявляющееся совокупным снижением частоты сердечно-сосудистой смертности, инсульта и инфаркта миокарда.

Показания для применения препарата эналаприл-ТАД (эналаприл, ТАД Фарма ГмбХ) [14]:

- эссенциальная артериальная гипертензия;
- реноваскулярная артериальная гипертензия;
- хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии);
- профилактика развития клинически выраженной сердечной недостаточности у пациентов с бессимптомным нарушением функции левого желудочка (в составе комбинированной терапии);
- профилактика ишемической болезни сердца / коронарной ишемии у пациентов с дисфункцией левого желудочка.

Мы провели поиск в Библиотеке Кокрейн на предмет уровня доказательности показаний к применению, одобренных регуляторами для ИАПФ и БРА. Был найден Кокрейнский систематический обзор, посвященный эффективности ИАПФ при первичной артериальной гипертензии [18]. В этом обзоре было показано, что не существует клинически значимого различия по снижению уровня артериального давления между различными препаратами группы ИАПФ. Это подтверждает, что все препараты этой группы служат примером лекарств категории «я тоже», и нет смысла с позиций общественного здоровья регистрировать для применения в стране

столь большое число однотипных препаратов «я тоже».

Примером, на который, вероятно, следует ориентироваться, является Европейский регулятор ЕМА: зарегистрировано наименьшее число ИАПФ (5) с наименьшим средним числом торговых наименований (6). БРА были рекомендованы только при сердечной недостаточности, однако было показано, что они по сравнению с плацебо или ИАПФ не снижают общую смертность, заболеваемость, частоту госпитализаций, но увеличивают раннее выживание пациентов из исследований по причине побочных эффектов [19].

## ВЫВОДЫ

1. В России зарегистрировано наибольшее число международных непатентованных и торговых наименований ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II по сравнению с ведущими мировыми лекарственными регуляторами.

2. В России одобрено наибольшее число показаний к применению ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II по сравнению с ведущими мировыми лекарственными регуляторами.

3. Регистрационные показатели отечественного лекарственного регулятора подобны таковым американского регулятора (Food and Drug Administration) с превышением по большинству показателей.

4. Пример лучшей лекарственной практики представляет европейский регулятор (European Medicines Agency).

*Работа выполнена за счёт средств субсидии, выделенной в рамках государственной поддержки Казанского (Приволжского) федерального университета в целях повышения его конкурентоспособности среди ведущих мировых научно-образовательных центров.*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Доровской А.В. Сегменты мирового фармацевтического рынка: тенденции и противоречия развития. *БИЗНЕСИНФОРМ*. 2014; (9): 34–40. [Dorovskoy A.V. Segments of the world pharmaceutical market: trends and contradictions in development. *BIZNESINFORM*. 2014; (9): 34–40. (In Russ.)]
2. The rational use of drugs — report of the WHO Conference of experts, Nairobi 25–29 November 1985.

<http://apps.who.int/medicinedocs/en/rn/abstract/Js17054e> (access date: 28.08.2017).

3. Wirtz V.J., Hogerzeil H.V., Gray A.L. et al. Essential medicines for universal health coverage. *Lancet*. 2017; 389 (10067): 403–476. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31599-9.

4. Маличенко В.С. Международно-правовые механизмы обеспечения безопасности обращения лекарственных средств. *Евразийский юридический журнал*. 2014; (10): 71–75. [Malichenko V.S. International legal mechanisms ensuring security of medicines circulation. *Evrziskiy yuridicheskiy zhurnal*. 2014; (10): 71–75. (In Russ.)]

5. Сычёв Д.А. Полипрагматизация в клинической практике: проблема и решения. Учебное пособие. СПб.: ЦОП Профессия. 2016; 224 с. [Sychev D.A. *Polipragmatziya v klinicheskoy praktike: problema i resheniya*. Uchebnoye posobie. (Polypharmacy in clinical practice: the problem and solutions. Study guide.) Saint Petersburg: TsOP Professiya. 2016; 224 p. (In Russ.)]

6. Гётше П.К. Смертельно опасные лекарства и организованная преступность. Как «большая фарма» коррумпировала здравоохранение. Перевод с англ. Москва: ЭКСМО. 2016; 464 с. [Gotzsche P.K. *Deadly Medicines and Organised Crime: How Big Pharma Has Corrupted Healthcare*. London: Radcliffe Publishing; 2013. Russ. Ed.: Gotzsche P.K. *Smertel'no opasnye lekarstva i organizovannaya prestupnost'. Kak «bol'shaya farma» korrumpirovala zdravookhranenie*. Moscow: EKSMO. 2016; 464 p. (In Russ.)]

7. Зиганшина Л.Е., Ниязов Р.Р., Зиганшин А.У. Концепция основных лекарств и этические критерии Всемирной организации здравоохранения продвижения лекарств: история и уроки для развития отечественной фармацевтической отрасли. *Казанский мед. ж.* 2013; 94 (1): 95–100. [Ziganshina L.E., Niyazov R.R., Ziganshin A.U. The WHO concept of essential medicines and the who ethical criteria for medicinal drug promotion: history and lessons for domestic pharmaceutical sector. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013; 94 (1): 95–100. (In Russ.)]

8. Шайдуллина Л.Я. Рациональное использование лекарств: вклад в развитие систем здравоохранения. *Казанский мед. ж.* 2012; 93 (5): 803–806. [Shaydullina L.Ya. Rational use of medicines: contribution to the development of health systems. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2012; 93 (5): 803–806. (In Russ.)]

9. Вольская Е.А. О фармацевтических инновациях. *Ремедиум*. 2007; (12): 6–10. [Vol'skaya E.A. About pharmaceutical innovations. *Remedium*. 2007; (12): 6–10. (In Russ.)]

10. Frohlich E.D., Ventura N.O. *Hypertension: an atlas of investigation and management*. London: Clinical Publishing. 2008; 134 p.

11. Либби П. *Болезни сердца по Браунвальду: руководство по сердечно-сосудистой медицине*. Под ред. П. Либби и др. Пер. с англ., под общ. ред. Р.Г. Оганова. М.: Логосфера. 2010; (1): 576 с. [Libby P.P. et al. *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine*. 8th edition. Philadelphia: Elsevier Science. 2007. Russ. ed.: *Bolezni serdtsa po Braunval'du: rukovodstvo po serdechno-sosudistoy meditsine*. Ed. by R.G. Oganov. Moscow: Logosfera. 2010; (1): 576 p. (In Russ.)]

12. Белялов Ф.И. *Клинические рекомендации по кардиологии*. Пособие для врачей. Под ред. Ф.И. Белялова. Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГ-МАПО. 2014; 134 с. [Belyalov F.I. *Klinicheskie rekomendatsii po kardiologii*. Posobie dlya vrachey. (Clinical guidelines on cardiology. A manual for doctors.) Ed. by F.I. Belyalov. Irkutsk: RIO GBOU DPO IG-MAPO. 2014; 134 p. (In Russ.)]

13. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. и др. Клинические рекомендации: диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Кардиол. вестн.* 2015; 10 (1): 3–30. [Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Zhernakova Yu.V. et al. Clinical recommendations: diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Kardiologicheskiy vestnik*. 2015; 10 (1): 3–30. (In Russ.)]

14. Государственный реестр лекарственных средств РФ. <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (дата обращения: 09.10.2017). [State Register of Medicines of the Russian Federation. <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (access date: 09.10.2017). (In Russ.)]

15. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/> (access date: 09.10.2017).

16. European Medicines Agency. <http://www.ema.europa.eu/ema/> (access date: 09.10.2017).

17. Therapeutic Goods Administration. <http://www.tga.gov.au/> (access date: 09.10.2017).

18. Heran B.S., Wong M.M., Heran I.K., Wright J.M. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors for primary hypertension. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; (4): CD003823. DOI: 10.1002/14651858.CD003823.pub2.

19. Heran B.S., Musini V.M., Bassett K. et al. Angiotensin receptor blockers for heart failure. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (4): CD003040. DOI: 10.1002/14651858.CD003040.pub2.