

АРТЕРИАЛ ГИПЕРТЕНЗИЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯСИНИ МАҚБУЛЛАШТИРИШНИНГ ЗАМОНАВИЙ ЁНДАШУВЛАРИ: КОМБИНАЦИЯЛАНГАН ТЕРАПИЯНИНГ САМАРАДОРЛИГИ, ХАВФСИЗЛИГИ ВА БЕМОРЛАР СОДИҚЛИГИНИ БАҲОЛАШ

Мурадова Райила Рустамовна

ORCID ID: 0000-0001-9202-0479

Самарқанд давлат тиббиёт университети, Клиник фармакология кафедраси ассистенти,
Самарқанд, Ўзбекистон Республикаси

АННОТАЦИЯ

Артериал гипертензия юрак-қон томир касалликларининг олдини олиш мумкин бўлган энг йирик сабабидир, аммо жаҳон миқёсида беморларнинг фақат кичик қисмида артериал босим назорат остида. Мақолада комбинацияланган терапиянинг самарадорлиги, хавфсизлиги ва даволашга содиқликка таъсири клиник-фармакологик жиҳатдан баҳоланган. QUARTET тадқиқотида тўрт компонентли паст дозали ягона таблетка 12 ойда артериал босим назоратига эришиш улушини монотерапияга нисбатан 62% дан 81% гача оширгани кўрсатилган. Бир таблеткали комбинацияларнинг содиқликдаги устунлиги, синф ичидаги ножўя реакциялар ва рецептлар каскадининг олдини олиш чоралари кўриб чиқилган.

Калит сўзлар: артериал гипертензия; комбинацияланган терапия; ягона таблетка; даволашга содиқлик; QUARTET; ножўя дори реакциялари; рецептлар каскади; артериал босим назорати.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОПТИМИЗАЦИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ, БЕЗОПАСНОСТИ И ПРИВЕРЖЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ К КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Мурадова Райила Рустамовна

Ассистент кафедры клинической фармакологии, Самаркандский государственный медицинский
университет, Самарканд, Республика Узбекистан

АННОТАЦИЯ

Артериальная гипертензия остаётся крупнейшей предотвратимой причиной сердечно-сосудистых заболеваний, однако контроля артериального давления во всём мире достигает лишь небольшая доля пациентов. В статье проведена клинико-фармакологическая оценка эффективности, безопасности и влияния комбинированной терапии на приверженность. В исследовании QUARTET однократный приём четырёхкомпонентной таблетки в низких дозах увеличил долю пациентов с контролем давления через 12 месяцев с 62% до 81% по сравнению с монотерапией. Рассмотрены преимущества фиксированных комбинаций в отношении приверженности, класс-специфические нежелательные реакции и меры профилактики каскада назначений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; комбинированная терапия; фиксированная комбинация; приверженность; QUARTET; нежелательные лекарственные реакции; каскад назначений; контроль давления.

CONTEMPORARY APPROACHES TO OPTIMIZING PHARMACOTHERAPY OF ARTERIAL HYPERTENSION: CLINICAL PHARMACOLOGICAL ASSESSMENT OF EFFICACY, SAFETY AND ADHERENCE TO COMBINATION THERAPY

Muradova Rayila Rustamovna

Assistant, Department of Clinical Pharmacology, Samarkand State Medical University, Samarkand,
Republic of Uzbekistan

ABSTRACT

Arterial hypertension remains the largest preventable cause of cardiovascular disease, yet only a small proportion of patients worldwide achieve blood pressure control. This article provides a clinical pharmacological assessment of the efficacy and safety of combination therapy and of its effect on adherence. In the QUARTET trial a single low-dose quadruple pill increased the proportion of patients with blood pressure control at 12 months from 62% to 81% compared with monotherapy. The adherence advantage of single-pill combinations, class-specific adverse reactions and measures to prevent the prescribing cascade are examined.

Keywords: arterial hypertension; combination therapy; single-pill combination; adherence; QUARTET; adverse drug reactions; prescribing cascade; blood pressure control.

КИРИШ

Артериал гипертензия дунё бўйича ўлимнинг олдини олиш мумкин бўлган етакчи омилларидан биридир. 1990–2019 йиллар учун глобал таҳлил гипертензия билан яшовчилар сони кескин ортганини, шу билан бирга даволанаётган ва босими назорат остида бўлганлар улуши кўплаб мамлакатларда паст бўлиб қолаётганини кўрсатди [1].

Клиник-фармакологик нуқтаи назардан асосий муаммо препаратлар етишмаслиги эмас: самарадорлиги исботланган беш синф мавжуд ва улар арзон. Асосий чекловчи омиллар — терапевтик инертлик, монотерапиянинг етарли эмаслиги ва даволашга содиқликнинг пастлигидир. Ушбу мақоланинг мақсади — комбинацияланган терапиянинг самарадорлиги ва хавфсизлигини баҳолаш ҳамда содиқликни ошириш стратегияларини асослашдан иборат.

МАТЕРИАЛ ВА МЕТОДЛАР

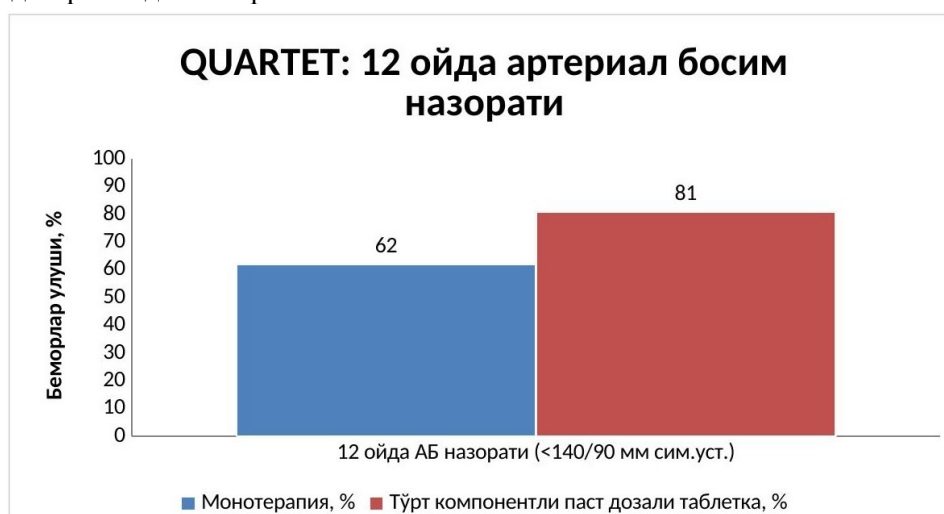
Иш таҳлилий шарҳ шаклида бажарилган. Қидирув PubMed/MEDLINE, Cochrane Library ва Scopus базаларида «hypertension combination therapy», «single-pill combination adherence», «blood pressure control», «antihypertensive adverse effects» калит сўзлари бўйича амалга оширилган. Устуворлик рандомизацияланган назоратли тадқиқотлар, мета-таҳлиллар ва профессионал жамиятларнинг амалдаги қўлланмаларига берилган.

НАТИЖАЛАР ВА МУҲОКАМА

Монотерапиядан комбинацияланган терапияга ўтиш

Монотерапиянинг чекланганлиги фармакологик асосга эга: битта механизмни блокировка қилиш компенсатор механизмларни фаоллаштиради. 42 та тадқиқот ва 11 000 дан ортиқ иштирокчини қамраб олган мета-таҳлил икки препаратни паст дозада бирлаштириш битта препарат дозасини икки баравар оширишдан анча самаралироқ эканини кўрсатди [2]. Шу сабабли замонавий қўлланмалар терапияни аксарият беморларда дарҳол икки компонентли комбинациядан бошлашни тавсия этади [3, 4, 5].

QUARTET тадқиқоти ушбу тамойилни энг ёрқин тарзда намоён этди: тўртта препаратнинг чорак дозасини ўз ичига олган ягона таблетка билан даволашни бошлаш стандарт дозадаги монотерапияга нисбатан 12 ойда артериал босим назоратига эришиш улушини сезиларли оширди [6]. Натижалар 1-диаграммада келтирилган.



1-диаграмма. QUARTET тадқиқотида 12 ойда артериал босим назоратига эришган беморлар улуши.

Асосий синфларнинг қиёсий тавсифи

Синф танлаш ҳамроҳ касалликлар ва ножўя реакциялар профилига боғлиқ. Умумлаштирилган маълумотлар 1-жадвалда келтирилган.

1-жадвал

Асосий антигипертензив синфларнинг клиник-фармакологик тавсифи

Синф	Афзал қўлланиш ҳолатлари	Асосий ножўя реакциялар	Амалий изохлар
ААФ ингибиторлари	Юрак етишмовчилиги,	Куруқ йўтал, гиперкалиемия,	Йўтал юзага келса — АРБ га алмаштириш;

	диабетик нефропатия, миокард инфарктидан кейин	ангионевротик шиш, креатининнинг ортиши	ҳомиладорликда мутлақо ман этилади
Ангиотензин рецепторлари блокаторлари (АРБ)	ААФ ингибиторларига чидамсизлик, диабет, нефропатия	Гиперкалиемия, буйрак функциясининг пасайиши	ААФ ингибитори билан бирга қўлланмайди
Кальций каналлари блокаторлари (дигидропиридинлар)	Кекса ёш, изоляцияланган систолик гипертензия	Оёқ шиши, бош оғриғи, юзнинг қизариши, тахикардия	Шиш дозага боғлиқ; уни диуретик билан эмас, РААС блокатори билан бирга қўллаб камайтиради
Тиазидга ўхшаш диуретиклар (индапамид, хлорталидон)	Изоляцияланган систолик гипертензия, юрак етишмовчилиги	Гипокалиемия, гипонатриемия, гиперурикемия, гипергликемия	Электролитлар ва креатининни назорат қилиш
Бета-адреноблокаторлар	Ишемик касаллик, юрак етишмовчилиги, тахикардиялар	Брадикардия, толиқиш, бронхоспазм, метаболик таъсирлар	Асоратсиз гипертензияда биринчи қатор эмас
Ягона таблеткадаги комбинациялар	Аксарият беморларда бошланғич терапия сифатида	Профил компонентлар билан белгиланади	Таблеткалар сонини камайтириб содиқликни оширади

Даволашга содиқлик — назоратнинг ҳал қилувчи омили

Тайинланган ва аслида қабул қилинган терапия ўртасидаги фарқ артериал босим назоратидаги муваффақиятсизликнинг асосий сабабларидан биридир. Содиқликнинг паст даражаси касалхонага ётқизиш, юрак-қон томир ҳодисалари ва ҳаражатларнинг ортиши билан боғлиқлиги кўрсатилган [7]. Ягона таблеткадаги комбинациялар ва алоҳида препаратларни таққослаган тизимли шарҳ ва мета-таҳлил ягона таблетка фойдасига содиқликнинг ишончли устунлигини аниқлади [8].

Амалий чоралар қуйидагилардан иборат: қабул кратлигини кунига бир мартагача камайтириш, ягона таблеткали комбинацияларга устунлик бериш, уй шароитида босимни ўлчашга ўргатиш, ножўя реакциялар ҳақида олдиндан тушунтириш ва ҳар бир қабулда содиқликни очиқ, айбламайдиган тарзда сўраш. Терапевтик инертликни енгил хам муҳим: мақсадга эришилмаган ҳолда терапияни кучайтирмаслик — назоратсизликнинг мустақил сабабидир [3].

Хавфсизлик ва рецептлар каскади

Антигипертензив терапиянинг ножўя реакциялари кўпинча янги касаллик деб талқин қилинади ва навбатдаги дори тайинланишига олиб келади — бу механизм биринчи марта 1997 йилда рецептлар каскади сифатида тавсифланган [9]. Энг типик мисол — дигидропиридин келтириб чиқарган оёқ шишига диуретик тайинлаш, бу эса гипокалиемия ва йиқилишларга олиб келади. Тўғри ечим — дозани камайтириш ёки РААС блокатори билан комбинация. Кекса беморларда қўшимча хавф омили полипрагмазия ва потенциал жиддий дори ўзаро таъсирларидир [10], айрим препаратлар эса кексаларда номақбул сифатида белгиланган [11].

Мақсадли даражалар масаласида SPRINT тадқиқоти интенсив назорат (систолик босим < 120 мм сим.уст.) юрак-қон томир ҳодисалари ва умумий ўлимни камайтиришини кўрсатди, аммо гипотензия, синкопе ва ўткир буйрак шикастланиши каби ножўя ҳодисалар частотаси ортди [12]. Бу натижа мақсадни ҳар бир бемор учун индивидуал белгилаш зарурлигини тасдиқлайди.

Амалий тавсиялар

Даволашни аксарият беморларда паст дозали икки компонентли ягона таблеткадан бошлаш мақсадга мувофиқ. Мақсадга эришилмаса, дозани ошириш ёки учинчи компонент қўшиш 4–6 ҳафтадан кечиктирилмаслиги керак. Тайинлашда ҳамроҳ касалликлар ҳисобга олинади; ҳомиладорликда РААС блокаторлари истисно қилинади. Ҳар бир қабулда босим, электролитлар (диуретик ва РААС блокатори

қўлланганда), содиклик ва ножўя реакциялар баҳоланади. Янги алоҳат пайдо бўлганда биринчи навбатда дори сабаби кўриб чиқилади. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилотининг қўлланмаси ресурси чекланган тизимлар учун содалаштирилган даволаш алгоритмларини тавсия этади [13], бу эса бирламчи бўғин учун айниқса қулай ва дори хавфсизлиги бўйича глобал ташаббус тамойилларига мос келади [14].

ХУЛОСА

Артериал гипертензияни назорат қилишдаги асосий тўсиқ янги препаратларнинг йўқлиги эмас, балки мавжуд воситалардан тўлиқ фойдаланилмаслигидир. Комбинацияланган терапия фармакологик жиҳатдан асосли: паст дозадаги икки препарат битта препарат дозасини икки барабар оширишдан самаралироқ, QUARTET тадқиқотида эса тўрт компонентли паст дозали ягона таблетка назоратга эришиш улушини 62% дан 81% гача оширди. Ягона таблеткали комбинациялар содикликни ишончли оширади, содиклик эса назоратнинг ҳал қилувчи омилidir. Хавфсизликни таъминлашда синфга хос ножўя реакцияларни билиш, рецептлар каскадининг олдини олиш ва мақсадли босим даражасини индивидуал белгилаш зарур. Ушбу чоралар биргаликда амалга оширилганда гипертензия назорати эмпирик амалиётдан ўлчанадиган ва такрорланадиган клиник жараёнга айланади.

Фойдаланилган адабиётлар

1. NCD Risk Factor Collaboration. (2021). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: A pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *The Lancet*, 398(10304), 957–980. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1)
2. Wald, D. S., Law, M., Morris, J. K., Bestwick, J. P., & Wald, N. J. (2009). Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: Meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *American Journal of Medicine*, 122(3), 290–300. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.09.038>
3. McEvoy, J. W., McCarthy, C. P., Bruno, R. M., Brouwers, S., Canavan, M. D., Ceconi, C., Christodorescu, R. M., Daskalopoulou, S. S., Ferro, C. J., Gerds, E., Hanssen, H., Harris, J., Lauder, L., McManus, R. J., Molloy, G. J., Kazakou, P., Rodilla, E., Rottbauer, W., Vaisse, B., ... Volterrani, M. (2024). 2024 ESC guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *European Heart Journal*, 45(38), 3912–4018. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178>
4. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., de Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S. E., Kreutz, R., Laurent, S., ... Desormais, I. (2018). 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 39(33), 3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
5. Whelton, P. K., Carey, R. M., Aronow, W. S., Casey, D. E., Collins, K. J., Dennison Himmelfarb, C., DePalma, S. M., Gidding, S., Jamerson, K. A., Jones, D. W., MacLaughlin, E. J., Muntner, P., Ovbiagele, B., Smith, S. C., Spencer, C. C., Stafford, R. S., Taler, S. J., Thomas, R. J., Williams, K. A., ... Wright, J. T. (2018). 2017 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. *Hypertension*, 71(6), e13–e115. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000065>
6. Chow, C. K., Atkins, E. R., Hillis, G. S., Nelson, M. R., Reid, C. M., Schlaich, M. P., Hay, P., Rogers, K., Billot, L., Burke, M., Chalmers, J., Neal, B., Patel, A., Usherwood, T., Webster, R., & Rodgers, A. (2021). Initial treatment with a single pill containing quadruple combination of quarter doses of blood pressure medicines versus standard dose monotherapy in patients with hypertension (QUARTET): A phase 3, randomised, double-blind, active-controlled trial. *The Lancet*, 398(10305), 1043–1052. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01922-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01922-X)
7. Burnier, M., & Egan, B. M. (2019). Adherence in hypertension: A review of prevalence, risk factors, impact, and management. *Circulation Research*, 124(7), 1124–1140. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313220>
8. Parati, G., Kjeldsen, S., Coca, A., Cushman, W. C., & Wang, J. (2021). Adherence to single-pill versus free-equivalent combination therapy in hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Hypertension*, 77(2), 692–705. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15781>
9. Rochon, P. A., & Gurwitz, J. H. (1997). Optimising drug treatment for elderly people: The prescribing cascade. *BMJ*, 315(7115), 1096–1099. <https://doi.org/10.1136/bmj.315.7115.1096>
10. Guthrie, B., Makubate, B., Hernandez-Santiago, V., & Dreischulte, T. (2015). The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: Population database analysis 1995–2010. *BMC Medicine*, 13, 74. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0322-7>

11. American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. (2023). American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. Journal of the American Geriatrics Society, 71(7), 2052–2081. <https://doi.org/10.1111/jgs.18372>
12. SPRINT Research Group. (2015). A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. New England Journal of Medicine, 373(22), 2103–2116. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511939>
13. World Health Organization. (2021). Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240033986>
14. World Health Organization. (2017). Medication without harm: WHO global patient safety challenge. World Health Organization. <https://www.who.int/initiatives/medication-without-harm>