



## **ОПТИМИЗАЦИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ БОЛЕЗНИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ БЛОКАТОРОМ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ И ИНГИБИТОРОМ АПФ.**

**Надилова Юлдуз Исомовна**

Ассистент кафедры факультетской и госпитальной терапии,  
нефрологии и гемодиализа №2

**Жаббаров Озимбой Отаханович**

**Бобошарипов Феруз Гофурович**

**Умарова Замира Фахриевна**

**Сайдалиев Рустам Сайдалиевич**

**Кодирова Шоира Абдурахмановна**

**Мирзаева Гулчехра Пайзуллаевна**

**Рахматов Аваз Маматович**

**Жуманазаров Султон Баходирович**

Ташкентской медицинской академии, Ташкент, Узбекистан

<https://doi.org/10.5281/zenodo.7676492>

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипотензивный эффект, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, комбинированная терапия.

Аннотация.

Гипертоническая болезнь — распространенное во всем цивилизованном мире заболевание сердечно-сосудистой системы. Это самая человеческая из всех болезней. Она характерна в первую очередь для тех людей, которые ведут очень насыщенный, напряженный, эмоциональный образ жизни. Распространенность АГ составляет 15-25%, а у лиц старше 65 лет она превышает 50%. У пациентов с АГ выявлено повышение общей смертности в 2-5 раз, а смертности от сердечно-сосудистых заболеваний - в 2-3 раза.

Несмотря на многообразие чётко сформулированных подходов к гипотензивной терапии, алгоритмов и схем, окончательное слово и основная ответственность лежит на лечащем враче, назначающем препараты, создающем общую схему лечения отдельного пациента с учетом его индивидуальных особенностей. Такой подход имеет огромную важность, потому что любой пациент – уникальный, имеет свои собственные свойства психики, образ жизни, не говоря уже о течении основного заболевания, и в частности – о патогенезе артериальной гипертензии (АГ).



Лечащему врачу необходимо учитывать все доступные для оценки факторы: анамнез пациента, индивидуальные особенности течения заболевания. При таком подробном изучении этиологии и патогенеза АГ. Лечащий врач должен руководствоваться современной информацией об эффективности лекарственных препаратов, подбирая наиболее значимые гипотензивные препараты, которые действуют именно на патогенетическом уровне, позволяя блокировать активность систем, ответственных за гипертонию. Выбираемый курс лечения должен дать врачу уверенность в том, что воздействие на факторы, приводящие к гипертензии, будет стабильным и действенным.

В настоящее время среди гипотензивных лекарственных препаратов наибольшей популярностью пользуются блокаторы кальциевых каналов (БКК) и средства, влияющие на систему ангиотензина.

Средства других групп имеют специфические ограничения, связанные с побочным действием или непосредственным фармакодинамическим механизмом [1]. Особенно сложно назначить безопасную и эффективную терапию пациентам с сопутствующими заболеваниями, для которых особенности действия (а тем более, нежелательные явления) препаратов могут оказаться камнем преткновения или даже представлять опасность для здоровья – например, назначение бета-блокаторов при хронических обструктивных заболеваниях лёгких. Оптимальный путь выбора лечения при серьёзной сопутствующей патологии – назначить средства, имеющие как можно более мягкое воздействие на системы организма, приводящие к снижению артериального давления – такие, как БКК, которые влияют прямо на тонус гладкой мускулатуры резистивных сосудов, расслабляя их и, тем самым, снижая артериальное давление, или ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), которые блокируют работу системы, играющей ключевую роль в патогенезе повышения артериального давления [2]. В начальной стадии АГ может быть достаточно монотерапии, однако у подавляющего большинства пациентов часто встаёт вопрос о назначении второго или даже третьего препарата. В этом случае рациональным решением оказываются комбинированные формы, что улучшает приверженность пациента к лечению, облегчает дозирование и контроль приёма, способствует синергизму назначенных лекарственных препаратов [3].



Комбинация антагониста кальция дигидропиридинового ряда и ИАПФ на сегодняшний день рассматривается как один из наиболее удачных вариантов.

Обладая синергизмом эффекта, они нормализуют даже высокую степень гипертонии. В случае тяжёлого резистентного течения заболевания (в довольно сложных ситуациях) к терапии добавляется диуретик, как было показано в недавнем обзоре Panjabi et al.

Авторы, исследовав различия в эффективности отдельного приёма лекарственных препаратов и их комбинации в выборке 16290 пациентов, пришли к однозначному выводу о необходимости применения комбинированных форм. Соотношение рисков неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений оказалось равным 0,76 – комбинированная терапия против приёма отдельных препаратов [4]. Если рассматривать комбинированный препарат, фармакокинетическое взаимодействие компонентов в котором обычно сведено к минимуму (или отсутствует), необходимо представлять себе этапы патогенеза АГ, на которые этот препарат действует.

Повышение уровня ренина является важнейшим фактором прогрессирования АГ. Даже если исходно причина этого заболевания не имела прямого отношения к почкам, их постоянное повреждение ведёт к активации ренин-ангиотензиновой системы и в последующем – к замыканию порочных кругов. Цепь превращений ангиотензиноген – ангиотензин I – ангиотензин II, в конечном итоге, вызывает мощную вазоконстрикцию, задержку натрия и воды, повышение артериального давления, образование отёков, ремоделирование миокарда. Среди препаратов, блокирующих эти влияния, широко известен эналаприл, классический ИАПФ, применяемый как гипотензивное средство первой линии. В последние годы он продемонстрировал новые плейотропные положительные свойства. Так, Silva et al. показали, что эналаприл способствует NO-зависимой вазодилатации, активируя эндотелиальную NO-синтазу (eNOS). Это влияние не зависело от генетических особенностей фермента [5].

В работе Sciaci et al., посвящённой влиянию ИАПФ на циркулирующие прогениторные клетки эндотелия у больных с АГ, обнаружено замедление повреждения стенки сосуда и роста соотношения интима-медиа сонных артерий. У пациентов с впервые установленной АГ и впервые назначенной терапией эналаприлом (20 мг/сут), было показано уменьшение



концентрации циркулирующих прогениторных эндотелиальных клеток, а также падение уровня маркёров свободнорадикального повреждения [6]. Velez et al. показано антиапоптотическое влияние эналаприла на миокард и возможный механизм такого действия. При моделировании АГ было выявлено, что ренин-ангиотензиновая система запускает апоптоз клеток миокарда при помощи кальмодулин протеинкиназа С опосредованного механизма.

Применение эналаприла существенно снижало активность этого механизма, как и активность апоптоза и скорость гипертрофии миокарда [7]. Важно отметить благоприятные эффекты эналаприла при сахарном диабете. В исследовании Ноque et al. выраженности протеинурии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа показано, что эналаприл достоверно более эффективно снижал соотношение креатинин/протеин мочи, нежели лозартан. Такие данные получены при приёме максимальных доз препаратов (40 мг эналаприла в сутки или 200 мг лозартана) после 16-недельного подбора терапии на фоне нормализации АД [8].

Другие антагонисты кальция и антагонисты рецепторов ангиотензина в данном исследовании подобного эффекта не показали [10]. Приведенные данные позволяют утверждать, что лерканидипин – БКК последнего поколения – обладает спектром дополнительных , которые позволяют врачу более эффективно проводить лечение АГ. Логически справедливое и патогенетически оправданное объединение ИАПФ – эналаприла и антагониста кальциевых каналов – лерканидипина позволяет использовать не только суммарный гипотензивный эффект, но и другие преимущества этих лекарственных препаратов.

Таким образом, кроме хорошо изученного гипотензивного действия, эналаприл обладает другими свойствами, выводящими его на новый уровень эффективности. Непосредственным активатором повышения общего периферического сопротивления сосудов, ключевого в патогенезе АГ, является кальций. Его вход в гладкие миоциты артерий через медленные кальциевые каналы, регулируемые рецепторами, управляет тонусом стенки сосуда, а, следовательно, степенью резистивности микроциркуляторного русла. Такой механизм имеет место при любом генезе АГ, поскольку регулирует непосредственное состояние артерии. Влияющими на этот механизм препаратами стали БКК L-типа (другие



типы каналов характерны для нервной системы). Среди последних гипотензивный эффект максимален у дигидропиридинов.

**Литература:**

1. Ma J., Lee K. – V., Stafford R. S. Changes in antihypertensive prescribing during USA outpatient visits for uncomplicated hypertension. *Hypertension*. 2006; 48: 846–52.
2. Исмоилов, И. М., Надирова, Ю. И., Рахматуллаева, Н. Т., Мадазимова, Д. Х., & Назарова, Н. О. (2020). АГРЕГАЦИОННАЯ ФУНКЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ. *Студенческий вестник*, (24-2), 65-66.
3. Холов, Х. А., Бобошарипов, Ф. Г., & Надирова, Ю. И. К. (2016). Оптимизация диагностики острого панкреатита. *Биология и интегративная медицина*, (6), 150-159.
4. Жаббаров, А. А., Аминова, Г. А., Мамбетова, Д. К., Сайдалиев, Р. С., Максудова, М. Х., Турсунова, Л. Д., ... & Надирова, Ю. И. (2023). ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ КАРДИОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ. *Models and methods in modern science*, 2(2), 83-84.
5. Каримов, А. А., Сайдалиев, Р. С., & Надирова, Ю. И. (2020). ВЛИЯНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ САКУБИТРИЛ/ВАЛСАРТАН У БОЛЬНЫХ ХСН. In *ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ В СОВРЕМЕННОЙ НАУКЕ* (pp. 14-18).
6. Аъзамхонов, А. А., Насриддинова, Н. Н., Максудова, М. Х., & Надирова, Ю. И. (2020). ИЗУЧЕНИЕ АСПЕКТОВ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ОСЛОЖНЕННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ. *Студенческий вестник*, (3-2), 66-67.
7. Надирова, Ю. И., & Нуриллаева, Н. М. (2019). РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА MTHFR С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА. In *Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования* (pp. 20-23).
8. Сайдалиев, Р. С., Ходжанова, Ш. И., Жуманазаров, С. Б., & Мирзаева, Г. Ф. (2023). Дополнительный Прием Предутала Mg У Пациентов С Острой И Хронической Сердечной Недостаточности. *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 4(1), 64-67.
9. Сапаева, З. А., Жабборов, О. О., Максудова, М. Х., Ходжанова, Ш. И., & Кадирова, Ш. А. (2019). Особенности суточного профиля артериального давления у больных системной Красной волчанкой с наличием артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 18(S1), 132-133.



10. Мавлонхужаев, А. Н., & Умарова, З. Ф. (2019). КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В 5 СТАДИИ ПОЛУЧАЮЩИХ ПРОГРАММНЫЙ ГЕМОДИАЛИЗ И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ЕЁ КОРРЕКЦИИ. Авиценна, (38), 18-20.
11. Турсунова, Л. Д., Жаббаров, О. О., Мирзаева, Г. П., Жуманазаров, С. Б., & Хужаниязова, Н. К. (2022). Кардиоренал синдромда ангиотензин-неприлизин рецепторлари ингибиторларининг буйрак функционал холатига таъсири.
12. Надирова, Ю., Жаббаров, О., Максудова, М., Турсунова, Л., Ходжанова, Ш., & Бобошарипов, Ф. (2023). ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЮПЕРИО И ГЛИФЛОЗИНЫ У БОЛЬНЫХ ХСН. Theoretical aspects in the formation of pedagogical sciences, 2(6), 5-12.
13. Абдунабиев, Х. А., Насриддинова, Н. Н., Максудова, М. Х., & Надирова, Ю. И. (2020). ЭФФЕКТИВНОСТЬ САКУБИТРИЛ/ВАЛСАРТАНА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ОСЛОЖНЕННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ. Студенческий вестник, (3-2), 64-65.
14. yulduznadirova@gmail.com- Надирова Юлдуз Исомовна. Ассистент кафедры факультетской и госпитальной терапии Ташкентской медицинской академии.