

Кыргызстандын саламаттык сактоо илимий-практикалык журналы  
2023, № 4, б. 49-57

Здравоохранение Кыргызстана  
научно-практический журнал  
2023, № 4, с. 49-57

Health care of Kyrgyzstan  
scientific and practical journal  
2023, No 4, pp. 49-57

УДК: 616.12-008.331

## Артериалдык гипертонияны дарылоо. Бир таблеткада амлодипин/валсартан менен айкалыштырылган дарылоого көңүл буруңуз

Э. М. Миррахимов

*И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы, Бишкек, Кыргыз Республикасы*

### МАКАЛА ЖӨНҮНДӨ МААЛЫМАТ КОРУТУНДУ

#### Негизги сөздөр:

Артериялык гипертония  
Дарылоону сактоо  
Амлодипин  
Валсартан  
Комбинацияланган антигипертензиялык терапия

Артериалдык гипертония (АГ) жүрөк-кан тамыр (ЖКТ) татаалдашууларынын өнүгүшү үчүн негизги өзгөрүлүүчү тобокелдик фактору болуп саналат. Гипертониянын дүйнөдө кеңири таралганына карабастан (болжол менен 1,4 миллиард адам), анын калк арасында аныкталышы төмөн бойдон калууда. Жүрөк-кан тамыр жана мээнин олуттуу татаалдашууларына карабастан, гипертония "унчукпаган өлтүргүч" деп аталат, анткени ал узак убакыт бою симптомсуз. Симптомдор жок болсо, адамдар жогорку кан басымын (КБ) текшерүүгө жана гипертонияга каршы дарыланууга түрткү беришпейт. Гипертониянын таанылышы жана көп сандагы эффективдүү антигипертензиялык дары-дармектердин болушу менен да, көзөмөлсүз гипертония менен ооругандардын саны, өзгөчө кирешеси төмөн жана орточо өлкөлөрдө өсүүдө. Алардын 14% гана дарылоо учурунда кан басымы көзөмөлдөнөт. Кан басымынын жетишсиз контролу пациенттин дарылоону начар кармауусу менен байланыштуу жана мээнин жана жүрөк-кан тамыр системасынын татаалдашына алып келет. Дарыланууну жакшыртуу жана ошого жараша кан басымды көзөмөлдөө үчүн алдынкы кесиптик бирикмелер дароо дарылоону бир таблеткада ар кандай класстагы эки антигипертензиялык дары менен баштоону сунушташты. Ар кандай класстагы антигипертензиялык препараттар менен айкалыштырылган терапия монотерапия менен дозаны эки эсеге көбөйтүүгө караганда көбүрөөк гипотензиялык таасирге ээ, ал эми терс таасирлердин саны азаят. Алгачкы кош антигипертензиялык терапия катары ангиотензинди айландыруучу фермент ингибиторлорунун (ИАПФ) же сартандардын + кальций антагонисттеринин (АК) же ИАПФ же сартандын + диуретиктердин айкалышы сунушталат, анын ичинде ИАПФ же сартан + АКнын айкалышы жакшыраак деп эсептелет. Ал эми АПФ ингибиторлору көбүрөөк терс таасирлерди жаратаарын эске алганда, дароо АК + сартан (амлодипин + валсартан) айкалышы менен дарылоону баштоого болот.

#### Адрес для переписки:

**Миррахимов Эркин Мираидович, 720020,**  
Кыргызская Республика, Бишкек, ул. И.К. Ахунбаева 92,  
КГМА им. И.К. Ахунбаева  
Тел.: + 996 700013272  
E-mail: erkmirr@gmail.com

#### Contacts:

**Mirrahimov Erkin Mirsaidovich, 720020,**  
92 I.K. Akhunbaev str., Bishkek, Kyrgyz Republic  
KsMA named after I.K. Akhunbaeva  
Phone: + 996 700013272  
E-mail: erkmirr@gmail.com

#### Для цитирования:

Миррахимов Э.М. Лечение артериальной гипертонии. Фокус на комбинированное лечение амлодипином/валсартаном в одной таблетке. Здравоохранение Кыргызстана 2023, № 4, с.49-57.  
doi.10.51350/zdravkg2023.4.12.5.49.57

#### Citation:

Mirrahimov E.M. Treatment of Arterial Hypertension. The focus on combined treatment with amlodipine/valsartan in single pill. Health care of Kyrgyzstan 2023, No.4, pp.49-57.  
doi.10.51350/zdravkg2023.4.12.5.49.57

Бул терапия менен гипотензиялык эффект кошумча синергизмдин эсебинен күчөйт, ошондой эле кабыл алынган таблеткалардын саны азайгандыктан, дарылоону сактоо да жогорулайт.

## Лечение артериальной гипертонии. Фокус на комбинированное лечение амлодипином/валсартаном в одной таблетке

Э. М. Миррахимов

*Кыргызская государственная медицинская академия имени И. К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызская Республика*

### ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

### РЕЗЮМЕ

*Ключевые слова:*

Артериальная гипертония  
Приверженность к лечению  
Амлодипин  
Сартаны  
Комбинированная гипотензивная терапия

Артериальная гипертония (АГ) основной модифицируемый риск фактор развития сердечно-сосудистых (СС) осложнений. Несмотря на широкую распространенность АГ в мире (около 1.4 млрд. человек), ее выявляемость среди населения остается низкой. Несмотря на серьезные СС и церебральные осложнения, АГ называют «тихим убийцей», так она в течение длительного времени протекает бессимптомно. При отсутствии симптомов, у людей отсутствует мотивация проходить обследование на предмет наличия у них повышенного артериального давления (АД) и получать гипотензивное лечение. Даже при выявлении АГ и наличие большого количества эффективных гипотензивных препаратов, число пациентов с неконтролируемой АГ продолжает расти, особенно в странах с низким и умеренным уровнем доходов. Только у 14% из них АД контролируется при лечении. Плохой контроль АД связывают с плохой приверженностью пациентов к лечению и вследствие этого наблюдается большое количество церебральных и СС осложнений. Для улучшения приверженности к лечению и соответственно контроля АД, ведущими профессиональными ассоциациями предложено начинать лечение сразу двух гипотензивных препаратов разных классов в одной таблетке.

Комбинированная терапия антигипертензивными препаратами разных классов, оказывает больший гипотензивный эффект, чем удвоение дозы при монотерапии, при этом уменьшается и количество побочных эффектов. В качестве начальной двойной гипотензивной терапии рекомендуется комбинация ИАПФ или сартаны + АК или ИАПФ или сартаны + диуретики, причем комбинация ИАПФ или сартаны + АК, считается более предпочтительной. А учитывая, что ИАПФ вызывают больше побочных эффектов, то возможно начинать лечение сразу с комбинации сартана + АК. При такой терапии гипотензивный эффект усиливается из-за аддитивного синергизма, а также повышается приверженность к лечению, так как уменьшается количество принимаемых таблеток.

## Treatment of Arterial Hypertension. The focus on combined treatment with amlodipine/valsartan in single pill

E.M. Mirrakhimov

*Kyrgyz State Medical Academy named after I. K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyz Republic*

### ARTICLE INFO

### ABSTRACT

*Key words:*

Arterial hypertension

Adherence to treatment

Amlodipine

Valsartan

Combined hypotensive therapy

Arterial hypertension (AH) is the main modifiable risk factor for the development of cardiovascular (CV) complications. Despite the widespread prevalence of hypertension in the world (about 1.4 billion people), its detectability among the population remains low. Despite serious CV and cerebral complications, hypertension is called a "silent killer", as it has been asymptomatic for a long time. In the absence of symptoms, people have no motivation to undergo an examination for the presence of high blood pressure (HBP) and receive hypotensive treatment. Even with the detection of hypertension and the availability of a large number of effective antihypertensive drugs, the number of patients with uncontrolled hypertension continues to grow, especially in low- and moderate-income countries. Only 14% of them have blood pressure controlled during treatment. Poor blood pressure control is associated with poor patient adherence to treatment and, as a result, a large number of cerebral and CV complications are observed. To improve adherence to treatment and, accordingly, blood pressure control, leading professional associations have suggested starting treatment immediately with two antihypertensive drugs of different classes in one tablet.

Combination therapy with antihypertensive drugs of different classes has a greater antihypertensive effect than doubling the dose with monotherapy, while reducing the number of side effects. As an initial double antihypertensive therapy, a combination of ACE inhibitors or Angiotensin-II-receptor antagonists (sartans) is recommended + Calcium channel blockers (CCBs) or ACE inhibitors or sartans + diuretics, and the combination of ACE inhibitors or sartans + CCBs is considered preferable. And given that ACE inhibitors cause more side effects, it is possible to start treatment immediately with a combination of CCBs + Sartan (amlodipine + valsartan). With such therapy, the antihypertensive effect is enhanced due to additive synergism, as well as increased adherence to treatment, as the number of tablets taken decreases.

Артериальная гипертония (АГ) является одной из наиболее часто встречающихся патологий в мире и основной причиной летальности и главным модифицируемым фактором (РФ) развития сердечно-сосудистых (СС) осложнений, и такая тенденция сохранится, как минимум до 2040 года [1]. Повышенное артериальное давление (АД) оказывает большее влияние на преждевременное развитие СС заболеваний, чем курение, дислипидемия, сахарный диабет и другие основные СС РФ [2]. Несмотря на широкую распространенность АГ в мире, выявляемость повышенного АД среди населения остается низкой. Соответственно лечение начинается поздно, что приводит к развитию СС осложнений и смерти. Так, около половины всех смертей от СС заболеваний и инсульта связаны именно с АГ. Так в 2021 году зарегистрировано 11,3 млн. смертей, обусловленных повышенным АД и 208 млн. лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности (DALY) [3].

Примерно 10% расходов, направленных на здравоохранение в мире, идут на лечение АГ и осложнений, связанных с ней. АГ ассоциируется с существенным увеличением риска осложнений, таких как гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), сердечная недостаточность (СН), ишемический инсульт, геморрагический инсульт, ишемическая (коронарная) болезнь сердца (ИБС), хроническая болезнь (гипертен-

зивная) почек, почечная недостаточность [1].

Несмотря на серьезные СС и церебральные осложнения, АГ называют «тихим убийцей», так она в течение длительного времени протекает бессимптомно. При отсутствии симптомов, у людей отсутствует мотивация проходить обследование на предмет наличия у них повышенного АД, получать гипотензивное лечение и оставаться приверженным к терапии [4].

Как показывают данные, повышенное АД встречается примерно у 31% взрослого населения мира, то есть примерно у каждого третьего, что составляет более 1.4 млрд. человек в возрасте 30-79 лет [3]. Причем, чем старше возраст, тем выше риск наличия у больного АГ. Примерно у 60% больных старше 60 лет встречается повышенное АД, а лица, дожившие до 80 лет, имеют риск развития АГ 90% [1,5].

Прогностическая значимость систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), как СС РФ зависит от возраста. САД и пульсовое АД более значимы у гипертоников в возрасте 50-60 лет [6]. В возрасте до 50 лет ДАД является более лучшим предиктором летальности, чем САД [7]. При САД <130 мм.рт.ст., изолированная диастолическая гипертония не сопровождается увеличением СС риска, независимо от возраста [8].

Нужно отметить, что взаимосвязь между увеличением АД и СС осложнениями уже становится

очевидной при систолическом (САД) АД  $\geq 115$  мм.рт.ст и диастолическом (ДАД) АД  $\geq 75$  мм.рт.ст. На каждое увеличение САД на 20 мм.рт.ст. и ДАД на 10 мм.рт.ст. риск смерти от СС причин или инсульта увеличивается в 2 раза [3].

Несмотря на наличие современных методов лечения, широкую доступность большого количества эффективных гипотензивных препаратов, число пациентов с неконтролируемой АГ продолжает расти, особенно в странах с низким и умеренным уровнем доходов. Только у 14% из них АД контролируется при лечении [3].

В эпидемиологическом исследовании, проведенном в Чуйской области Кыргызстана изучалась распространенность СС РФ среди населения этого региона [9]. Обследование включало не менее 10% населения области в возрасте 18-65 лет. Из 1672 человек, включенных в когорту, 1330 человек согласились принять участие в исследовании. Определялись такие факторы риска, как АГ, курение, гиподинамия, гипергликемия, избыточный вес. АГ выявлена у 453 (34.1%) обследованных, что примерно соответствует этому показателю в Российской Федерации (33.8%) [10] но выше, чем в Казахстане (23.2%) [11] и Турции (26%) [12].

Результаты более позднего исследования в Кыргызстане, проведенного среди посетителей двух крупнейших торговых центров в Бишкеке в рамках Международной программы Майский Месячник по измерению АД (May Measurement Month), показали, что ситуация с выявлением и контролем АД в стране мало изменилась [13]. Так среди двух тысяч тридцати обследованных добровольцев, АГ выявлена у 184 человек, причем, только 59 (32%) были осведомлены о наличии АГ, а 125 пациентов (67,9%) узнали впервые. Из 184 участников с АГ 46 (25%) получали антигипертензивную терапию. Из тех, кто получал антигипертензивные препараты 32 (69,5%) находились на однокомпонентной терапии, а 14 (30,5%) на двух и более гипотензивных препаратов. Среди всех участников с АГ, вне зависимости от приема антигипертензивных препаратов, только 25 (13,7%) имели контролируемое АД [13].

Учитывая вышеизложенное, становится очевидной необходимость раннего выявления повышенного АД и своевременного начала лечения таких больных.

### Лечение

Положительное влияние снижения АД на СС осложнения доказано. На каждое снижение САД на 5-ммHg риск СС осложнений уменьшается на 10%, инсульта на 13%, СН на 14%, ИБС на 7% и СС смерть на 5%. А уменьшение САД на 10 мм.рт.ст. снижает риск основных СС осложнений на 20%, КБС на 17%, инсульта на 27%, СН на 28% и смертности от всех причин на 13%. Причем такой эффект не зависел от возраста, исходного уровня АД и со-

путствующих заболеваний.

Обязательным компонентом гипотензивного лечения помимо лекарственного у всех гипертоников является нефармакологическое вмешательство [14]. Так как АГ часто сосуществует с избыточным весом/ожирением, неправильным питанием, гиподинамией, то нефармакологическое вмешательство при АГ включает себя снижение веса, уменьшение потребления соли, алкоголя, увеличение потребления калия, физическую активность. Каждое из этих вмешательств может снизить САД на несколько мм.рт.ст. у гипертоников.

### Лекарственное лечение

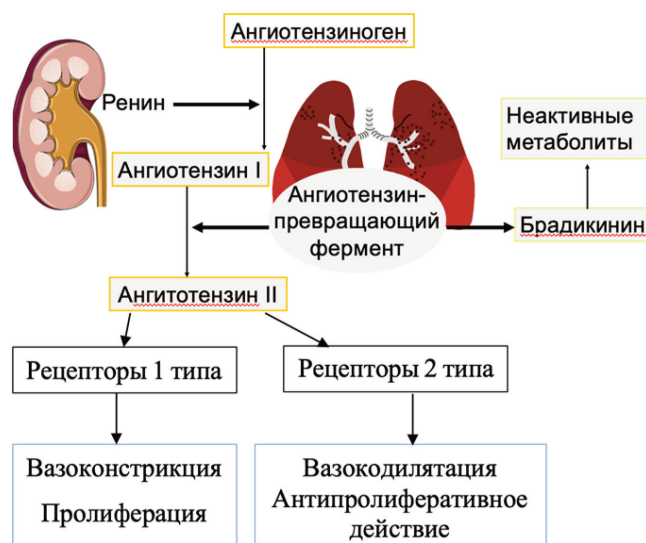
Большинство современных руководств по ведению больных с АГ в качестве основных гипотензивных препаратов рекомендуют тиазидные и тиазидоподобные диуретики, антагонисты кальция (АК), препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов (БАР) Ангиотензина II, а также при определенных состояниях бета-адреноблокаторы [5, 15, 16].

**Тиазидные диуретики** действуют за счет ингибирования реабсорбции натрия и хлора в начальном сегменте дистальных извитых канальцев. При этом уменьшается объем циркулирующей крови, сердечный выброс и АД. Также тиазидные диуретики в применяемых дозах 12.5-25 мг/сутки оказывают вазодилатирующий эффект.

**Тиазидоподобные диуретики** по структуре похожи на тиазидные диуретики, однако в терапевтических дозах оказывает гипотензивное действие за счет вазодилатации, при этом мочегонное действие их практически не проявляется.

**АК** были внедрены в клиническую практику в 1970-х годах, как противоишемические препараты, и в 1980-х годах, как гипотензивные лекарственные средства [17].

В основном в качестве снижающих АД препаратов применяют дигидропиридиновые АК. Дигидропиридиновые средства обладают вазодилатирующим свойством, улучшают функцию эндотелия. АК в целом хорошо переносятся, не требуют мониторинга биохимических показателей и являются безопасными и эффективными. Среди АК для лечения повышенного АД в основном применяется **амлодипин**, имеющий низкий почечный клиренс 7 мл/мин/мг, высокую биодоступность и длительный период полужизни 35-50 часов, что позволяет назначать его 1 раз в сутки. А применение препаратов длительного действия позволяет избежать утреннего подъема АД, при котором увеличивается частота развития инсульта. После отмены **амлодипина** АД возвращается к исходному (до начала лечения) примерно через неделю. Поэтому если пациент по какой-то причине пропустит прием препарата, резкого подъема АД не будет. Кроме того, однократный



**Рисунок 1. Действие ИАПФ.**

Figure 1. Action of ACE inhibitors

прием препарата повышает приверженность пациента лечению, что сказывается на снижении осложнений связанных с повышенным АД.

Большое влияние на прогноз АГ оказывает вариабельность АД (ВАД). Различные классы гипотензивных препаратов по-разному влияют на ВАД. Ретроспективный анализ 5 исследований показал, что амлодипин превосходит в снижении ВАД, другие классы гипотензивных препаратов [17]. В исследовании Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA), в группе, которая получала амлодипин отмечалась более низкая ВАД [18, 19].

У лиц 65 и старше АК и диуретики являются более предпочтительными при лечении изолированной систолической АГ и значимой ВАД. Причем АК имеют определенные преимущества перед диуретиками, так как не влияют на электролитный баланс [18].

И при комбинированном лечении АГ, включающего в себя амлодипин, такая комбинация показывает наибольшее положительное влияние на ВАД [17, 19].

Амлодипин является препаратом выбора у пожилых гипертоников, при повышенном АД и стенокардии [17].

**Препараты, действующие на систему ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС)**  
Система РААС играет одну из ключевых ролей в регуляции АД [20].

Ангиотензин II – основной белок РААС, он стимулирует Ангиотензин II рецептор 1 типа, что приводит к дисфункции эндотелия, вазоконстрикции, задержке воды и натрия, ремоделированию сосудов, клеточному апоптозу, образованию кислородных радикалов, повышенному синтезу альдостерона, про-

воспалительным и другим эффектам. Образование ангиотензина II происходит следующим образом - под действием ренина, ангиотензиноген переходит в ангиотензин I. Под влиянием ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) неактивный ангиотензин I переходит в активный ангиотензин II за счет отщепления 2-х концевых аминокислот. Ангиотензин II действуя на рецептор 1 типа, приводит к вышеуказанным неблагоприятным воздействиям (рисунок 1). К препаратам, влияющим на РААС, для лечения АГ относят ингибиторы АПФ (ИАПФ) и блокаторы рецепторов Ангиотензин II (БАР) 1 типа или сартаны. Из-за важной роли РААС в развитии АГ и поддержании высокого АД, ИАПФ и БАР (сартаны) рекомендованы в качестве начальной гипотензивной терапии.

**ИАПФ и Сартаны** оказывают примерно одинаковое действие, но отличаются по механизму действия.

**ИАПФ** подавляют образование Ангиотензин II за счет ингибирования АПФ. Блокируя рецепторы к ангиотензину II 1 типа, ИАПФ приводят к снижению АД. В то же время ИАПФ, помимо блокирования рецепторов к ангиотензину II 1 типа, подавляют и рецепторы к ангиотензину II 2 типа, что препятствует вазодилатации и антипролиферации. Кроме того, наличие АПФ-независимых путей образования ангиотензина 2, таких, как химазы, капсазы, эластазы, поддерживает повышенный уровень ангиотензина II, независимо от приема ИАПФ. Также ИАПФ препятствуют разрушению брадикинина, что способствует высвобождению оксид азота и вазоактивных простагландинов, вызывающих вазодилатацию.

**Сартаны**, в отличие от ИАПФ блокируют именно рецепторы к ангиотензину II 1 типа, ключе-

вую цель действия для снижения АД (рисунок 1).

**ИАПФ** и **Сартаны** оказывают одинаковое гипотензивное действие, но последние в отличие от **ИАПФ** вызывают меньше побочных эффектов, таких, как кашель, и ангионевротический отек. Метаанализ рандомизированных исследований показал, что снижение офисного АД на 10 мм.рт.ст. наблюдалось, как при назначении **ИАПФ**, так и **Сартанов**, но в тоже время для достижения таких целей требовалось назначение доз **ИАПФ** почти в 2 раза выше стандартных, тогда, как **Сартаны** приводили к такому снижению в обычных дозировках [21].

Препараты, действующие на **РААС**, также препятствуют прогрессированию болезни Альцгеймера и нейрофибриллярных отложений в мозге. Такое действие становится важным в свете увеличения частоты развития деменции у населения [22]. **ИАПФ** и **сартаны** являются препаратами выбора у пожилых гипертоников, лиц с повышенным АД после перенесенного ИМ, в сочетании с СН и хронической болезнью почек (ХБП) диабетического и недиабетического генеза. **ИАПФ/сартаны** снижают альбуминурию в большей степени, чем другие гипотензивные препараты и замедляют прогрессирование прогрессирование диабетической и не -диабетической ХБП [23]. **ИАПФ/сартаны** эффективны в предотвращении или регрессии ГЛЖ, и ремоделировании артерий малого калибра, уменьшении риска развития мерцательной аритмии [24, 25, 26].

Основные **БАР** – кандесартан, ирбесартан, лосартан, олмесартан, телмисартан, валсартан [27].

Последний сартан быстро абсорбируется после приема препарата внутрь, пик уровня в плазме достигается через 2-4 часа после приема, биодоступность составляет 10-35%. Валсартан выделяется, главным образом в неизменном виде с фекалиями (~80% от дозы) и мочой (~13% дозы).

Валсартан улучшает функцию эндотелия, равно как и уменьшает окислительный стресс.

Во многих исследованиях задокументирована эффективность валсартана, как при монотерапии, так и при комбинированной терапии.

Метаанализ 31 исследования, включавшего 13110 пациентов, сравнивающих гипотензивную эффективность валсартана, с другими сартанами (6 исследований включало кандесартан, 6 ирбесартан, 13 лосартан, 2 олмесартан, 5 телмисартан и 12 валсартан), показал среднее снижение САД и ДАД при лечении валсартаном в дозе 160 мг/д на 15.32 мм.рт.ст. и 11.3 мм.рт.ст., а при назначении препарата в дозе 320 мг/д САД и ДАД снизилось на 15.85 мм.рт.ст. и 11.97 мм.рт.ст. Это было достоверно выше, чем при лечении лосартаном 100 мг/д. Назначение валсартана в дозе 160 мг/д снижало САД и ДАД существенно, чем ирбесартан 150 мг/д и более значительно уменьшало ДАД, чем кандесартан 16 мг/д [28]. Других достоверных различий в гипотензивной эффектив

ности сравниваемых сартанов не получено.

Также валсартан уменьшает микроальбуминурию, независимо от снижения АД у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [29].

Нужно отметить, что у пожилых гипертоников, при гипертрофии левого желудочка, наряду с амлодипином, валсартан является препаратом выбора. У пациентов с повышенным АД, перенесших ИМ, с признаками СН, Сахарным диабетом, с ХБП и протеинурией -валсартан является лекарственным средством 1-й линии.

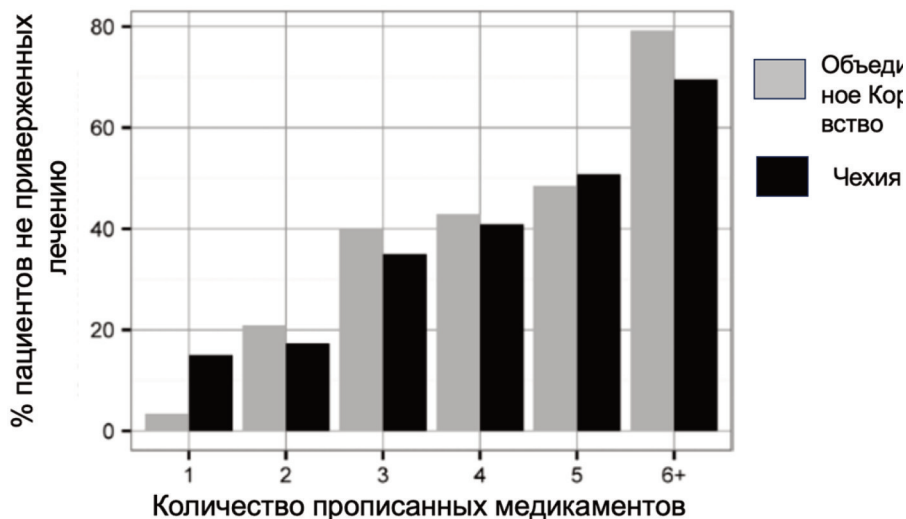
Нужно отметить, что монотерапия гипотензивными препаратами недостаточно эффективна. Поэтому в последних рекомендациях ведущих профессиональных ассоциаций рекомендуется начинать лечение с двух гипотензивных препаратов разных классов, а монотерапия может быть использована у лиц низкого риска, старше 80 лет, ослабленных больных [5, 16].

Комбинированная терапия антигипертензивными препаратами разных классов, оказывает больший гипотензивный эффект, чем удвоение дозы при монотерапии, при этом уменьшается и количество побочных эффектов [30].

В качестве начальной двойной гипотензивной терапии рекомендуется комбинация **ИАПФ** или **сартаны** + **АК** или **ИАПФ** или **сартаны** + **диуретики**, причем комбинация **ИАПФ** или **сартаны** + **АК**, считается более предпочтительной. А учитывая, что **ИАПФ** вызывают больше побочных эффектов, то возможно начинать лечение сразу с комбинации **сартана** + **АК**. При такой терапии гипотензивный эффект усиливается из-за аддитивного синергизма. Кроме того, такая комбинация уменьшает риск появления отеков голеней при монотерапии **АК**. Комбинированная терапия в отличие от монотерапии уменьшает время, необходимое до достижения целевого уровня АД. Данный показатель крайне важен, особенно среди лиц высокого риска, так как при этом уменьшается количество СС осложнений. Интересны в этом плане результаты ретроспективного анализа электронных карт историй болезни 1762 взрослых, которым сразу назначили комбинированную гипотензивную терапию и сходных пациентов, которым начали лечение с монотерапии и только затем их переводили на комбинированную терапию. Было показано, что при начале лечения комбинацией двух препаратов по сравнению с монотерапией, уменьшалось количество СС осложнений на 34%, главным образом за счет более быстрого снижения АД (примерно на 19%) [30].

Итак, суммируя вышеизложенное можно выделить следующие моменты начальной комбинированной терапии:

- Более быстрое снижение повышенного АД
- Большой процент достижения пациентами целевого уровня АД



**Рисунок 2.** Соотношение приверженности к лечению в зависимости от количества принимаемых таблеток.

Figure 2. Correlations of adherence to treatment depending on the number of tablets taken.

- Нейтрализация контррегуляторных механизмов активируемых при монотерапии.
- Меньшая вероятность развития побочных эффектов, чем при увеличении дозы при монотерапии.

Вместе с тем большая доля гипертоников с течением времени прекращают прием препаратов или принимают их нерегулярно. А низкая приверженность к лечению – один из основных барьеров контроля АД. Большую роль в уменьшении приверженности к лечению, играет количество принимаемых таблеток пациентом - по мере увеличения числа используемых лекарств, уменьшается комплаенс (приверженность к их приему) и соответственно возрастает доля больных, не принимающих лечение (рисунок 2).

Модифицировано, Gupta P, et al. [31]

Поэтому с целью уменьшить количество принимаемых таблеток гипертониками была разработана стратегия комбинированного лечения, когда 2 и более лекарственных средств содержатся в одной таблетке.

Каковы же преимущества комбинации препаратов в одной таблетке против свободной комбинации эквивалентных доз этих же лекарств (то есть прием 2-х и более таблеток)?

Комбинация гипотензивных препаратов в одной таблетке приводит:

- К лучшей приверженности к лечению
- Более длительному и регулярному приему препарата
- Более строгому контролю АД

Также и гипертоники предпочитают прием препарата в одной таблетке, чем использование свободной комбинации лекарственных средств.

Существуют различные комбинации гипотензив-

ных препаратов в одной таблетке. Одним из таких препаратов, является комбинация АК - амлодипина и БАР – валсартана – амлодипин-валсартан в дозировках 5мг/160 мг; 5 мг/320 мг; 10мг/160мг; 10мг/320 мг.

В исследовании START были проанализированы данные 57998 пациентов: 10801 больной получали валсартан/амлодипин, 1026 человек кандесартан/амлодипин, 15349 - рамиприл/амлодипин и 1823 амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид в виде одной таблетки или эти же препараты в таких же дозировках в виде свободной комбинации нескольких таблеток [32, 33].

Комбинированная гипотензивная терапия в одной таблетке снижала общую летальность и СС осложнения при сравнении со свободной комбинацией этих же препаратов.

В другом исследовании VICTORY II, изучалась эффективность и безопасность препаратов амлодипин+валсартан и амлодипин+валсартан+гидрохлортиазид у пациентов с АГ 2 и 3-й степени [34]. Назначение этих препаратов обеспечило оптимальное снижение АД, даже у больных, ранее принимавших гипотензивное лечение:

- 90% обследованных пациентов с АГ 2–3-й степени через 16 недель терапии достигли целевого уровня офисного АД, среднее изменение САД составило -32,2 мм рт. ст., ДАД – -16,0 мм рт. ст.
- В группе с АГ 2-й степени целевого уровня офисного АД достигли 93,8% больных, при этом среднее изменение САД составило -30,7 мм рт. ст., ДАД -15,5 мм рт. ст.
- У пациентов с АГ 3-й степени целевые уровни АД были достигнуты у 84,4% больных, среднее изменение САД составило -34,6 мм рт. ст., ДАД -16,7 мм рт. ст.

ст.

- Общая клиническая эффективность, свидетельствующая об оптимальной эффективности лечения с достижением целевого уровня офисного АД и благоприятном профиле переносимости, отмечалась у **98,8%** больных
- У **58,8%** обследованных было выявлено положительное влияние на уровень альбуминурии
- У **73%** гипертоников отмечено улучшение показателей центрального АД и у 2/3 пациентов нормализация показателей скорости распространения пульсовой волны
- У **51,3%** мужчин наблюдали положительное влияние на эректильную функцию на фоне лечения
- Также у исследованных пациентов выявлено достоверное улучшение качества жизни по результатам оценки качества жизни опросника SF-36, а также метаболическая нейтральность исследуемых препаратов (уровни глюкозы, мочевой кислоты, липидный профиль).

Таким образом, результаты научных исследований показывают преимущество начального применения комбинированной гипотензивной терапии в одной таблетке и это послужило основанием для включения в современные рекомендации по ведению больных с артериальной гипертензией такого подхода [5, 16].

## Заключение

С учетом накопленных научно-практических данных нет оснований начинать лечение с монотерапии, зная, что комбинация гипотензивных препаратов в одной таблетке улучшает эффективность гипотензивной терапии в достижении целевого уровня АД. Монотерапия может быть использована у гипертоников низкого риска, старше 80 лет, ослабленных больных. Такая комбинация безопасна, улучшает приверженность и регулярность приема лекарственных средств, уменьшает вариабельность изменений АД, что сказывается на уменьшении сердечно-сосудистых осложнений. И одной из эффективных сочетанных гипотензивных препаратов в одной таблетке, для лечения всех пациентов с повышенным АД является комбинация амлодипин + валсартан. Особенно у гипертоников:

- с СН со сниженной фракцией выброса левого желудочка
- после перенесенного ИМ
- при ХБП с протеинурией
- повышенном АД и стенокардии
- у мужчин с эректильной дисфункцией
- при метаболическом синдроме и сахарном диабете

**Жазуучулар ар кандай кызыкчылыктардын чыр жоктугун жарыялайт.**

**Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.  
The authors declare no conflicts of interest**

## Литература / References

1. Jeemon P, Séverin T, Amodeo C, Balabanova D, Campbell NRC, Gaita D, Kario K, Khan T, Melifonwu R, Moran F, Ogola E, Ordunez P, Perel P, Piñeiro D, Pinto FJ, Schutte AE, Wyss FC, Yan LL, Poulter NR, Prabhakaran D. World Heart Federation Roadmap for Hypertension – A 2021 Update. *Global Heart*. 2021;16(1):63
2. Wilson PW. Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study. *Am J Hypertens* 1994; 7:7S
3. 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. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC)\*. *Lancet*.2021. 398:957-980
4. Braunwald E. Inhibition of angiotensinogen in the treatment of hypertension. *Eur Heart J*. 2023; 44: 4909–4910
5. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) *Eur Heart J*, 2018;39:3021–3104
6. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001; 103:1245
7. Taylor BC, Wilt TJ, Welch HG. Impact of diastolic and systolic blood pressure on mortality: implications for the definition of "normal". *J Gen Intern Med* 2011; 26:685
8. McGrath BP, Kundu P, Daya N, Coresh J, Selvin E, McEvoy JW, Chatterjee N. Isolated Diastolic Hypertension in the UK Biobank: Comparison of ACC/AHA and ESC/NICE Guideline Definitions. *Hypertension* 2020; 76:699
9. Polupanov AG, Khalmatov AN, Altymysheva AT, Lunegova OS, Mirrakhimov AE, Sabirov IS, Kontsevaya AV, Dzhamgulova AS, Mirrakhimov EM. The prevalence of major cardiovascular risk factors in a rural population of the Chui region of Kyrgyzstan: The results of an epidemiological study *Anatol J Cardiol* 2020; 24: 183-91
10. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, Artamonova GV, Gatagonova TM, Duplyakov DV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014; 13: 4-11.
11. Aringazina A, Kuandikov T, Arkhipov V. Burden of the Cardiovascular Diseases in Central Asia. *Central Asian J Glob Health*. 2018; 7: 321
12. Timmis A, Townsend N, Gale C, Grobbee R, Maniadakis N, Flather M et al.; ESC Scientific Document Group. *European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017*. *Eur Heart J* 2018; 39: 508-79
13. Mirrakhimov E, Zakirov U, Abilova S, Azamat Asanbaev A, Bektasheva E, Asanaliev N, Mamat Uulu Y, Alibaeva N, Neronova K, Kerimkulova A, Lunegova O, Altymysheva A, Wang W, Beaney T, R Poulter NR. May Measurement Month 2019: analysis of blood pressure screening in Bishkek, Kyrgyzstan. *BMJ Open* 2020; 20: e003111



- gyzstan. *Eur Heart J Suppl.* 2022 Oct 7;24(Suppl F):F19-F21
14. Carey RM., Moran AE., Whelton PK. Treatment of Hypertension. A Review. *JAMA.* 2022;328(18):1849-186.
  15. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Himmelfarb CD, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, 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: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018 May, 71 (19) e127–e248
  16. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Muiesan ML, Tsioufis K, Agabiti-Rosei Enrico, Algharably EAE, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J of Hypertens.* 2023; 41(12): 1874-2071)
  17. Wang J-G, Palmer BF, Anderson KV, Sever P. Amlodipine in the current management of hypertension. *J Clin Hypertens.* 2023; 25:801–807
  18. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet.* 2005; 366(9489):895-906.
  19. Gupta A, Whiteley WN, Godec T, Rostamian S, Ariti C, Mackay J, Whitehouse A, Janani L, Poulter NR, Sever PS; the ASCOT-10 Investigators. Legacy benefits of blood pressure treatment on cardiovascular events are primarily mediated by improved blood pressure variability: the ASCOT trial. *Eur Heart J.* 2024 Jan 31; ehad814. doi:10.1093/eurheartj/ehad814. Online ahead of print
  20. Cruz-Lopez EO, Ye D, Wu C, Lu HS, Uijl E, Colafella KMM, A.H. Danser J Angiotensinogen Suppression: A New Tool to Treat Cardiovascular and Renal Disease. *Hypertension.* 2022;79:2115–2126
  21. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med.* 2009; 122(3):290-300
  22. Deng Z, Jiang J, Wang J, Pan D, Zhu Y, Li H, Zhang X, Liu X, Xu Y, Li Y, Tang Y for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Angiotensin Receptor Blockers Are Associated With a Lower Risk of Progression From Mild Cognitive Impairment to Dementia. *Hypertension.* 2022; 79: 2159–2169
  23. Naveed H, Tirumandyam G, Mohan GVK, Gul S, Ali S, Siddiqui A, Suarez, ZK, Khan A Effect of Discontinuation of Renin Angiotensin-System Inhibitors in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis. *Cureus.* 2023 Apr; 15(4): e37813
  24. Thürmann PA, Kenedi P, Schmidt A, Harder S, Rietbrock N. Influence of the Angiotensin II Antagonist Valsartan on Left Ventricular Hypertrophy in Patients With Essential Hypertension. *Circulation.* 1998;98:2037–2042
  25. Cui Y, Ma C, Long D, Wang L, Cao X, Zhang G. Effect of valsartan on atrial fibrillation recurrence following pulmonary vein isolation in patients. *Exp Ther Med.* 2015 Feb; 9 (2): 631–635
  26. Salama G. Angiotensin II Receptor Blockers and Arrhythmias in Ventricular Hypertrophy. *J Am Heart Assoc.* 2022 Aug 2; 11(15)
  27. Wang SJ, Sander GE. Nebivolol/valsartan combination for the treatment of hypertension: a review. *Future Cardiol.* 20 21; 17(4): 573–583
  28. Nixon R.M., Muller E., Lowy A., Falvey H. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int J Clin Pract.* 2009;63(5):766–775
  29. Viberti G, Wheeldon NM and for the MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria Reduction With Valsartan in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus A Blood Pressure-Independent Effect. *Circulation.* 2002; 106 (6): 672-678
  30. Gradman AH, Parisé H, Lefebvre P, Falvey H, Lafeuille M-H, Duh MS. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study. *Hypertension.* 2013;61(2):309-18
  31. Gupta P, Patel P, Štrauch B, Lai FY, Akbarov A, Marešová V, White CMJ, Petrák O, Gulsin GS, Patel V, Rosa J, Cole R, Zelinka T, Holaj R, Kinnell A, Smith PR, Thompson JR, Squire I, Widimský Jr J, Samani NJ, Williams B, Tomaszewski M. Risk Factors for Nonadherence to Antihypertensive Treatment. *Hypertension.* 2017 Jun;69(6):1113-1120.
  32. Schmieder RE, Wassmann S, Predel H-G, Weisser B, Blettenberg J, Gillessen A, Randerath O, Mevius A, Wilke T, Böhm M. Improved Persistence to Medication, Decreased Cardiovascular Events and Reduced All-Cause Mortality in Hypertensive Patients With Use of Single-Pill Combinations: Results From the START-Study. *Hypertension.* 2023; 80:1127–1135
  33. Wilke T, Weisser B, Predel H-G, Schmieder R, Wassmann S, Gillessen A, Blettenberg J, Maywald U, Randerath O, Mueller S, Böhm M. Effects of Single Pill Combinations Compared to Identical Multi Pill Therapy on Outcomes in Hypertension, Dyslipidemia and Secondary Cardiovascular Prevention: The START-Study. *Integr Blood Press Control.* 2022; 15 11–21
  34. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Родненков О.В., Гориева Ш.Б., Рогоза А.Н., Архипов М.В., Гринштейн Ю.И., Остроумова О.Д., Галявич А.С., Ротарь О.П., Хаишева Л.А., Каменева Т.Р. Первые результаты российского многоцентрового проспективного клинического исследования VI STORY II: эффективность и безопасность препаратов Вамлосет® и Ко-Вамлосет у пациентов с артериальной гипертонией 2 и 3-й степени. *Systemic Hypertension.* 20 20; 17 (2): 36–47

**Авторы:**

**Миррахимов Эркин Мираидович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии им. М.Е. Вольского - М.М.Миррахимова, КГМА им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызская Республика  
ORCID:https://orcid.org/0000-0003-2982-6108

**Authors:**

**Mirrakhimov Erkin Mirsaidovich**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy named after M.E. Volsky - M.M. Mirrakhimova, Kyrgyz State Medical Academy named after A.I. I.K. Akhunbaeva, Bishkek, Kyrgyz Republic  
ORCID:https://orcid.org/0000-0003-2982-6108

Поступила в редакцию 14.02.2024  
Принята к печати 30.02.2024

Received 14.02.2024  
Accepted 30.02.2024