

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ**

«ТАСДИҚЛАЙМАН»

Фан ва таълим бошқармаси

бошлиғи, т.ф.д., профессор

_____Исмаилов Ў.С.

«_____» _____ 2025 й.

ШУКУРОВА Д.Ю., ХАМИДУЛЛАЕВА Г.А., АБДУЛЛАЕВА Г.Ж.

**ФИКСАЦИЯЛАНГАН АНТИГИПЕРТЕНЗИВ ДОРИ
ВОСИТАЛАРИНИНГ НАЗОРАТЛАНМАГАН АРТЕРИАЛ
ГИПЕРТЕНЗИЯДА ВА АРТЕРИОСКЛЕРОЗ ЭРТА
РИВОЖЛАНИШИ ХАВФ ОМИЛЛАРИГА ТАЪСИРИНИ
ЎРГАНИШ**

Монография

Тошкент – 2025

UO'S: 124.103.10 KBK: 54.101(Ўзб)

Шукурова Д. Ю.

PhD, Тошкент давлат тиббиёт университетининг
1-сон Оилавий шифокорликда
Ички касалликлар ва превентив тиббиёт
асослари кафедраси ассистенти

Хамидуллаева Г.А.

Республика ихтисослаштирилган илмий
амалий тиббиёт маркази илмий ишлар бўйича
директор ўринбосари, т.ф.д., профессор

Абдуллаева Г.Ж.

Республика ихтисослаштирилган илмий
амалий тиббиёт маркази Артериал гипертензия
ва молекуляр генетик тадқиқотлар
лабораторияси илмий раҳбари т.ф.д.

Монографияда фиксацияланган антигипертензив препаратлар — айниқса, Ангиотензин рецепторлари ингибиторлари, калций каналлар блокаторлари ва диуретикларнинг турли комбинациялари бўйича клиник натижалар чуқур таҳлил қилинган. Муаллиф ушбу препаратлар қон босимини барқарорлаштириш, артериосклерознинг эрта белгиларига таъсир этиш ва юрак-қон томир асоратларини олдини олишда қай даражада самарали эканини илмий далиллар билан кўрсатиб берган. Асарда илмий тадқиқотнинг структураси аниқ, методологияси замонавий талабларга жавоб беради, натижаларнинг ишончлилиги статистик усуллар билан тасдиқланган. Муаллиф маҳаллий ва хорижий тадқиқотчиларнинг ишларини солиштирма таҳлил қилиш орқали мавзунини кенг қамровда ёритган, шу билан бирга Ўзбекистон шароитидаги клиник кузатув натижаларини ҳам ақс эттирган. Монография илмий аҳамият билан бирга, амалий жиҳатдан ҳам катта қийматга эга. Ушбу ишни кардиология, терапия, оилавий шифокорлик ва умумий амалиёт соҳаларидаги мутахассислар, клиник ординаторлар, илмий изланувчилар ва тиббиёт олийгоҳлари талабалари учун мўлжалланган.

Тақризчилар:

- Р.И.Туракулов - Тошкент Давлат Тиббиёт Университети
2-сон оилавий тиббиётда ички касалликлар
кафедраси профессори, т.ф.д.
- Г.А.Хамидуллаева - Республика ихтисослаштирилган кардиология
илмий амалий тиббиёт маркази илмий ишлар
бўйича директор ўринбосари т.ф.д., профессор

Монография Тошкент давлат тиббиёт университети илмий кенгашининг
2025 йил ноябрдаги сонли баённомасида нашрга тавсия қилинган

ISBN: 978-9943-9225-1-8
«Fan ziyosi» nashriyoti 2025

Шукурова Д.Ю.

КИРИШ

Артериал гипертензия (АГ) юрак қон-томир касалликларининг (ЮҚТК) энг кенг тарқалган хавф омили ҳисобланиб, ўлим кўрсаткичини оширувчи асоратлар – мия инсульта ва миокард инфарктига олиб келувчи асосий сабаби бўлиб қолмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг маълумотига кўра «... АГ нинг тарқалиши 1990-2019 йиллар кесимида эркаклар ва аёллар орасида 2 карра ошиб, 2025 йилга келиб АГ билан хасталанганлар сони қарийиб 1,5 млрд га етиши кутилмоқда»¹. Назоратланмаган артериал гипертензияни дори воситалари ёрдамида мақсадли кўрсаткичга эришиш мумкинлигига қарамай, бу муаммонинг долзарблиги ҳамон сақланиб қолмоқда. 2019 йил STEPS тадқиқотига кўра Ўзбекистонда 18-69 ёшли аҳоли орасида АГнинг тарқалиши 38% га етганлиги кўрсатилган. Шу билан бирга юқори қон босимини антигипертензив дорилар билан назорат қилиш натижасида бу асоратларни кескин камайтириш мумкинлиги клиник тадқиқотлардан маълум.

Жаҳонда юрак-қон томир касалликлари билан оғриган беморларда эрта ташхис қўйиш, даволаш усуллари ва самарадорлигини оширишга қаратилган катор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Назоратланмаган АГ дан кейин ривожланувчи инсульт ва инфарктни, шунингдек артериосклероз ривожланиш хавфини баҳолаш муҳим аҳамиятга эга бўлиб, уч компонентли антигипертензив дори воситаларини комбинациясининг клиник ва гемодинамик кўрсаткичларга ҳамда нишон аъзолар протектив ўзгаришларида муҳим аҳамият касб этади. Назоратланмаган АГ да артериосклероз ривожланишини эрта ташхислаш мезонларини такомиллаштириш, касалликнинг ривожланиши ва кечишини башорат қилишини инобатга олган ҳолда танланган йўналишнинг долзарблигини ва замонавий ёндашувларни оптималлаштириш бўйича тавсиялар ишлаб чиқиш заруратини белгилайди, уч компонентли антигипертензив дори воситаларини комбинациялари ёрдамида

¹ ЖССТ Статистик таҳлили, 2017. WHO STEPS Uzbekistan, 2019.

касалликнинг прогнози ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашда муҳим аҳамиятга эга.

Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган кардиологик хизматлари сифатини яхшилаш, ҳудудларда юрак-қон томир касалликларининг олдини олиш, барвақт аниқлаш ва самарали даволш ишларини кенгайтириш, беморлар учун қулай шарт-шароитлар яратиш, уларни зарур дори воситалари билан узлуксиз таъминлаш бўйича кенг чора тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада Янги Ўзбекистоннинг «2022-2026 йилларга мўлжалланган етти устувор йўналиш бўйича тараққиёт стратегияси»² аҳолига малакали таббий хизмат кўрсатиш сифатини ошириш бўйича вазифалар киритилган. Шу муносабат билан юрак-қон томир касалликларида тиббий ёрдам кўрсатишни янги босқичга олиб чиқиш, даволашни оптималлаштириш ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш учун инновацион технологиялар жорий этиш, бунинг натижасида юрак-қон томир касалликларидан ногиронлик ва ўлим ҳолатларининг олдини олиш ўта долзарб масалалардан бири бўлиб ҳисобланади.

Ўзбекистони Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган етти устувор йўналиш бўйича тараққиёт стратегияси», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида» ги фармонлар, 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар», 2022 йил 26 январдаги ПҚ-103-сон «Юрак-қон томир касалликларининг олдини олиш ва даволаш сифатини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида» қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60 сон “2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистонинги тараққиёт стратегияси тўғрисида” ги фармони

Сўнги йилларда ўтказилаётган тадқиқотлар натижалари назоратланмаган АГ билан оғриган беморларда мақсадли кўрсаткичга эришишда фиксацияланган комбинациянинг муҳим ўрни кўрсатилган (Lauffenburger et al. 2017). 24 соатлик артериал босимни суткалик мониторинг (АБСМ) кундузги ва тунги САБ қийматлари, кундузги ва тунги пульс босимининг бошланғич даражасидан ишончли пасайиши уч компонентли АГТни фиксацияланган комбинацияда аниқланган (Alberto Mazza, Salvatore Lenti 2017). 24 соатлик ва кундузги САБ ишончли даражада пасайганлиги ва даволашга мойиллик айнан фиксацияланган комбинацияда қабул қилган беморларда ошганлиги исботланган (Riccardo Sarzani, Federico Giulietti 2021).

PETRA тадқиқотида ҳам уч компонентли периндоприл аргинин/индапамид/амлодипинни 3 ой давомида АБСМ аппарати ёрдамида самарадорлиги кўрсатилган (György Ábrahám, Csaba András Dézsi 2017). Уч компонентли антигипертензив препаратнинг фиксацияланган комбинациясида юқоридаги антигипертензив натижалар қайд этилган (Sergey V. Nedogoda 2017). Мақсадли кўрсаткичга эришишига муҳим омили бўлган даволашга мойиллик уч компонентли фиксацияланган комбинацияда қабул қилган беморларда эркин комбинацияда қабул қилган беморларга қараганда ишончли юқорилиги исботланган (Armand Mbanya, Azarkhan Askbarkhan 2022). Мамлакатимизда артериал гипертензия муаммосига қаратилган қатор илмий ишлар олиб борилган, жумладан, назоратланмаган АГ билан оғриган икки компонентли антигипертензив дори воситасида мақсадли кўрсаткичга эришмаган беморларда 3 ой давомида уч компонентли антигипертензив даво самарадорлиги ўрганилган (Елисеева М.Р., Хамидуллаева Г.А., 2014). Эссенциал гипертония билан оғриган беморларда эндотелий дисфункцияси ҳамда эндотелий дисфункциясига клиник-генетик ва фармакотерапевтик омилларнинг таъсири ёритилган. (Хамидуллаева Г.А., 2017). Юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморлада магистрал томирларни қариши хавф омилларини баҳолаш ва даволаш усулларини такомиллаштириш (Низамов У.Э 2021) бўйича ишлар якунланган.

Бизнинг Республикамизда назоратланмаган АГ да артериосклероз жараёнининг клиник ва функционал предикторларни аниқлаш, мақсадли кўрсаткичга эришишида комбинацияли дори воситаларининг самараси, нишон аъзолар шикастланиш жараёнига таъсири ҳамда даволашга мойилликни ўрганиш актуал муаммо бўлиб қолмоқда. Барча юқорида кўрсатилган далиллар, бу борада ўтказилаётган тадқиқотларнинг муҳимлигини исботлайди.

Ушбу монография илк бор назоратланмаган АГда артериосклероз ривожланиши билан ишончли боғлиқликка эга хавф омиллари САБ, чап қоринча миокард масса индекси, қоринчалараро тўсиқ нисбий қалинлиги, наҳорги глюкоза, юқори зичлик липопротеин холестерин, САБ юклама индекси ва уларнинг артериялар эрта қариши жараёнидаги салбий клиник аҳамияти аниқланганлиги билан бирга илк бор уч компонентли антигипертензив препаратлар - ангиотензин айлантирувчи фермент ингибитори, диуретик ва кальций антагонистининг фиксацияланган ва эркин режалардаги комбинациясининг клиник, антигипертензив, нишон аъзоларнинг ҳимоялаш самарадорлиги таққосланиб, фиксацияланган комбинация беморларнинг даволашга мойиллигини ишончли ошириши аниқланган. Шунингдек уч компонентли антигипертензив препаратларнинг фиксацияланган комбинацияси артериал босимнинг мақсадли даражага эришиши, тунги АБ назорати ва нишон аъзоларга АБ юкламаси таъсирини ишончли камайтирганлиги сабабли эркин комбинациядан устуворлиги аниқланган. Уч компонентлик фиксацияланган комбинациянинг нишон аъзолар шикастланишини олдини олишда ва артериосклероз жараёнининг назоратида самарали ишончли танлов комбинацияси бўлиши аниқланган.

Биринчи марта икки антигипертензив терапияда назоратланмаган АГ билан беморларда АБни бирламчи ($АБ < 140/90$ мм с.у.) ва тавсия этилган ($АБ < 130/80$ мм с.у.) мақсадли АБга эришишда ААФи/диуретик/КАнинг фиксацияланган комбинацияси АБ суткалик профили, марказий АБ кўрсаткичларини назорат қилиши ҳамда артериосклероз жараёнига ижобий

самараси аниқланган. Шу билан бирга назоратланмаган АГ билан беморларда нишон аъзоларнинг гипертензия сабабли шикастланишидан химоялаш, жумладан, артериялар эрта қариши ҳамда буйраклар шикастланиши кўрсаткичларини назорат қилишда ААФи/диуретик/КАнинг фиксацияланган комбинацияси эркин комбинациясига қараганда устувор бўлганлиги аниқланган.

ААФи/диуретик/КАнинг фиксацияланган комбинациясининг назоратланмаган АГ билан беморларда даволанишга мойиллигини ишончли ошириши ва даволаш учун эркин комбинацияга қараганда ишончли паст дозаларда юқори клиник самарадорлигига эришиши фиксацияланган комбинациянинг иқтисодий самарадорлиги аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, юқори хавфга эга беморларда уч компонентли антигипертензив дори воситаси ААФи/диуретик/КА фиксацияланган комбинациянинг юқори антигипертензив, нишон аъзоларни химоялаш ва даволашга мойиллигини ошишини таъминлаш орқали ҳамда артериал босимнинг мақсадли даражага эришиши, тунги АБ назорати ва нишон аъзоларга АБ юклама таъсирини камайтириши орқали ЮҚТК асоратларини камайтириши билан изоҳланади.

I БОБ. АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ

1.1-§. Назоратланмаган артериал гипертензияда қон томирлардаги ўзгаришлар

Артериал гипертонияда содир бўладиган ремоделинг жараёнининг иккинчи кўриниши бу қон томир деворида содир бўлади. Маълумки, артериал томирлар девори уч қатламдан иборат: интима, медиа (силлиқ мушаклар) ва адвентиция (нерв толалари ва томир деворини озиклантирувчи қон томирлари - vasavasorum бор ташқи қатлам). Интиманинг асосий компоненти оддий бир қатламдан иборат, лекин функционал мураккаб эндотелийдир. АГдаги гемодинамик ҳажм ва босим томонидан ортиқча юклама томирларнинг ремоделланишига туртки бўлади. АГда, аввало, артериал ўзаннинг резистив қисми бўлган артериолалар трансформацияга учрайди [1].

Қон-томир ремоделинги деганда томир деворининг узоқ ва давомли гемодинамик таъсирларга мосланган тузилмада ўзгаришлар тушунилади. Ремоделингга учраган томирлар нейрогормонал импульсларга адекват жавоб бериш қобилитини йўқотади. АБ ошганига жавобан томир тузилмасининг ўзгаришлари шундай йўсинда бўладик, томир девори қалинлиги унинг деаметрига нисбатан силлиқ мушаклар массасининг ошишига ёки ноҳужайравий элементларнинг ортишига мос равишда катталашади, натижада томир ичи тораяди, томир деворининг юмшоқлик, эластиклик хусусиятлари камаяди. Артериола ва венулаларнинг эндотелий дисфункцияси билан биргаликда юмшоқлиги, эластиклигининг камайиши АГ га хос бўлган периферик томир қаршилигининг ортишига олиб келади [1].

Уйқу артериялари ультратовуш текшируви ёрдамида интима-медиа қатламининг (ИМҚ) қалинлигини ҳамда атеросклеротик пилакчалар мавжудлиги ЮҚТ хавфи предиктори ҳисобланади. ЕГЖ/ЕКЖнинг 2018 йилги АГ бўйича тавсияларида ҳам уйқу артерияларининг интима-медиа қаватининг қалинлашишига юқори прогностик баҳо берилган. Шу билан бирга, каротид бифуркациялари соҳасидаги ИМҚ қийматлари бу, авваламбор, атеросклеротик шикастланишни акс эттирса, умумий уйқу артериялари

соҳасидаги ИМҚ қийматлари АГ туфайли юзага келган гипертрофиядан далолат бериши ҳақида маълумот берилган. ИМҚ $>0,9$ мм қалинлиги патологик ҳисобланади, бироқ ушбу кўрсаткич ёшга боғлиқ ҳолда ўзгариб боради. ELSA Бразилия тадқиқотида ИМҚ кексаларда (50 ёш ва ундан катта) ўртача 1,16 мм, ўрта ёшлиларда (50 ёшгача) 1,06 ммни ташкил этган. [10, 133]. Уйқу артерияларидаги стеноз қилувчи пиллакчаларнинг мавжудлиги ЮҚТ хавфи борлигидан қатъий назар ҳам инсулт, ҳам миокард инфаркти ривожланишининг кучли предиктори ҳисобланади ҳамда келажақда ИМҚ миокард инфаркти ҳақида янада аниқроқ башоратлаш самарасига эгадир [11]. Уйқу артериялари интимасида атеросклеротик пиллакчаларнинг мавжудлиги, йирик артериялар ва аортанинг дағалланиш белгилари, периферик артериялардаги ўзгаришлар ҳам АГдаги қон-томирларни нишон аъзоларнинг гипертензия сабабли шикастланиши (НАГСШ) дан далолат беради.

Артерияларнинг қаттиқлиги ва пульс тўлқинининг тезлиги - ёш улғайиши билан йирик артериялар эластиклик хусусияти пасайиб, қаттиқлашишининг ортиб бориши бизга маълум. Йирик эластик артерияларнинг қаттиқлиги томирлар қаришининг индикатори ва юрак-қон томир (ЮҚТ) ўлими эҳтимолининг ошиши билан боғлиқ омил сифатида қаралади. АГ ли беморларда аортанинг қаттиқлиги фатал ва нофатал ЮҚТ асоратининг ривожланишига мустақил башоратловчи ролни ўйнайди. Кексалиқда аорта деворининг қалинлашиши ҳаттоки атеросклеротик ўзгаришлар бўлмаганида ҳам кузатилади. Артериал тизимнинг қариши гетероген жараёндир, улардаги энг яққол ўзгаришлар, асосан, эластик турдаги артериялар, аввало аортада бўлади, мушакли турдаги артерияларда нисбатан кам ўзгаради [1]. Пульс тўлқини тезлиги бу икки тўлқиннинг – тўғри (аортадан қуйи қисмларга йўналтирилган) ва аскланган (аортанинг бифуркациясидан аксланиб, тўғри тўлқинга қарама-қарши йўналган) тўлқинларнинг йиғиндисидан юзага келади. Уйқу артериясидан сон артериясигача пульс тўлқинининг тарқалиш тезлиги (ПТТ) йирик артериялар қаттиқлигини баҳолашдаги олтин стандарт ҳисобланади [12]. 2007 йилги ЕГЖ/ЕКЖ

тавсияларига асосан ПТТ >12 м/с деб қабул қилинган бўлса, 2018 ва 2023 йилги ЕГЖ/ЕКЖ тавсиялари асосида ПТТ 10 м/с деб келишилди. ПТТ >10 м/с АГ бўлган ўрта ёшдаги беморларда аорта эластиклиги бузилишининг аҳамиятли ноинвазив маркери ҳисобланади [12]. Бир қатор тадқиқотларда (Фремингем шкаласи ва SCORE шкаласидан ташқари) ПТТ қийматларидан амалиётда кенг фойдаланиш таклифи киритилган [13].

Артериялар шикастланишидан далолат берувчи яна бир омил тўпиқ-елка индекси (ТЕИ) – АГда периферик артерияларни субклиник шикастланишини аниқлашда ҳамда улардаги атеросклероз жараёнининг ривожланишини ва периферик артериялар касаллигини ташхислашда қўлланилади. 2018 ва 2023 йилги ЕГЖ/ЕКЖ тавсияларига кўра ТЕИ >0,9 деб қабул қилинган. ТЕИнинг <0,9 бўлиши периферик артерияларнинг шикастланиши, уларда атеросклероз ривожланишидан дарак беради ҳамда ЮҚТК асоратларининг предиктори ҳисобланади. Проспектив тадқиқотларда аниқланишича, эркакларда симптомсиз периферик артерияларнинг шикастланиши ва ТЕИ <0,9 кўрсаткичи яқин 10 йил ичида ЮҚТК пайдо бўлиши ва асоратлари хавфини 20%га ошириши ҳақида маълумотлар келтирилган [1].

1.2-§. Юқори хавф назоратланмаган артериал гипертонияли беморларда нишон аъзоларининг шикастланиши

Нишон аъзоларининг гипертензия сабабли шикастланиши (НАГСШ) артериялар ёки нишон-аъзоларининг (юрак, қон-томирлари, бош мия, кўзлар ва буйраклар) АБнинг ошиши натижасида юзага келган тузилмавий ёки функционал ўзгаришлари кузатилади ва шу билан субклиник ёки симптомсиз ЮҚТК юзага келади. НАГСШ оғир ва узок муддат мавжуд бўлган АГда кўп учрайди, лекин касалликнинг нисбатан пастроқ оғирликда кечишида ҳам кузатилиши мумкин. Визуаллаштирилган текшириш усулининг кенг қўлланилишида НАГСШ клиник белгилари йўқ бўлган пациентларда тобора кўпроқ аниқланмоқда [4]. НАГСШ нинг мавжудлиги юрак қон-томир (ЮҚТ) хавфини оширади, шуниси аҳамиятлики, бир нечта органларнинг

шикастланишида хавф янада ортиб боради [5,6]. Шунга қарамай антигипертензив терапия муҳим аҳамиятга эга, чунки у НАГСШнинг кейинчалик кучайишини секинлаштириш ва шу беморларда ЮҚТ хавфининг юқори даражасини пасайтириш имконини беради [7].

Назоратланмаган артериал гипертензияда юракдаги ўзгаришлар

АГ бўлган беморларда чап қоринча (ЧҚ) га бўлган юкламанинг сурункали ошиши чап қоринча гипертрофиясига (ЧҚГ), чап бўлмачанинг катталашшига ва аритмиялар, айниқса отиш фракцияси (ОФ) сақланиб қолган юрак етишмовчилиги (ОФс-ЮЕ) ривожланиши хавфининг ошишига ҳамда отиш фракцияси паст бўлган юрак етишмовчилигига (ОФп-ЮЕ) олиб келиши мумкин. Соhn J. томонидан юракнинг ремоделланиш тушунчаси остида юклама таъсирида саркомер узунлигининг ортиши билан боғлиқ юракнинг ҳажми ва камералари шаклининг ўзгаришини англаш таклиф этилди. Юракни ремоделлаштирувчи жараёнларнинг асосийларини куйидагилар ташкил этади: миокард гипертрофияси, юрак бўшлиқлари дилатацияси, қоринчалар геометрик тавсифининг бузилиши ва уларнинг систолик ҳамда диастолик дисфункцияси. АГда юрак ремоделинги жараёни ЧҚГ ва чап қоринча диастолик дисфункциясини (ЧҚДД) ўз ичига қамраб олади. Бу жараёнларнинг ривожланишида гемодинамик омиллар (юқори АБ) билан бир қаторда нейрогормонларнинг, хужайравий ва генетик механизмларнинг аҳамияти исботланган [1,2,3]. Framingham Heart Study таъкидлашича, чап қоринча массасининг 50 граммга ортиши ЮҚТ хавфини эркакларда 1,5 баробар, аёлларда 1,6 баробарга оширар экан [1]. 12 уланмали электрокардиограмма (ЭКГ) текшируви барча АГли беморларни одатий текширишнинг бир қисми бўлиб қолиши керак [119,120]. ЕКЖ/ЕГЖ 2018 йилги тавсиясига кўра ЭКГ ёрдамида ЧҚГни аниқлашда ишлатиладиган оддий мезонлар ва чегаравий қийматлар кўрсатилган: $S_{V1}+R_{V5}$ (Соколов-Лайон индекси) >35 мм; AVL тармоғида R тишчанинг амплитудаси >11 мм; $S_{V3}+R_{AVL}$

(корнел вольтаж индекси) Корнел кўпайтмаси >28 мм (эркакларда), >20 мм аёлларда, >2440 мм*мс.

ЧҚГ белгиларидан ташқари хавф ошиши билан ЭКГда ЧҚнинг “ортикча юклама” белгилари кузатилади. ЭКГ ёрдамида ЧҚни чуқурлашиши АГ оғирлигининг ошиши билан ортиб боради [8]. **Framingham Heart Study** натижаларига кўра, гипертония билан оғриган беморларда чап қоринча гипертрофияси (ЧҚГ) нинг мавжудлиги **юрак-қон томир касалликлари (ЮКТ)** хавфини икки баробарга оширади. Шунингдек, ЧҚГнинг мавжудлиги **миокард инфаркти** ва **инсульт** хавфини ҳам оширади [9]. ЧҚГси бор эркакларда тўсатдан ўлим ҳолатлари 6 маротаба, аёлларда эса 3 маротаба кўпроқ учраши ЧҚГ фонида ривожланган қоринчалар экстрасистолияларига (ЭС) (80%) боғлиқлиги аниқланган [1]. ЧҚГ нинг ЭХОКГ усулида ташхислаш ESH/ESC 2018 ва 2024 йилги тавсиялар асосида ЧҚ миокарди массаси эркаклар учун >50 г/м^{2,7}; аёллар учун $>47^{2,7}$ г/м (м^{2,7} = бўй ўлчами); ЧҚ миокарди массасининг тана юзаси майдонига нисбатан индексланган кўрсаткичи ЧҚММИ эркаклар учун >115 г/м², аёллар учун >95 /м². Бу кўрсаткичлар ESH 2023 йилдаги тавсияларида ҳам ўзгаришсиз қолди.

Назоратланмаган артериал гипертензияда буйраклардаги ўзгаришлар

Сурункали буйрак касаллигининг (СБК) ривожланишига олиб келувчи сабаблардан АГ, қандли деабетдан (ҚД) кейин иккинчи ўринда туради. Одатда, биз буйрак фаолиятининг бузилишини қон зардоби таркибидаги креатинин миқдорига қараб баҳолаймиз. Бироқ биздаги маълумотларга кўра қондаги креатинин даражаси буйраклар шикастланишининг кам сезгир маркери ҳисобланади, чунки унинг ошиши етарлича чуқур ўзгаришлардан сўнг кузатиладиган экан. Антигипертензив препаратларни қабул қилиш фонида ҳам АБнинг тушиши кўпинча креатинин даражасининг 20-30%га ошишига олиб келади, айниқса ренин-ангиотензин тизими (РАТ) блокаторларини буюришда, бу таъсир этиш механизми билан ифодаланганлиги, буйраклар шикастланиши билан боғлиқ эмаслиги ҳақида маълумотлар келтирилган. СБК

CKD – Epidemiology Collaboration 2009 формуласи бўйича ҳисобланган коптокчалар фильтрациясининг тезлигига (КФТ) мувофиқ тавсифланади [14]. Бунда беморнинг ёши, жинси ва креатинин кўрсаткичлари ёрдамида коптокчалар фильтрацияси тезлиги баҳоланади. КФТ <60 мл/мин/1,73м² кўрсаткичларида буйрақларнинг гипертония сабабли шикастланиши ташхисланади ва бу СБК нинг 3 босқичи билан таърифланади. Geng T., Xu W., Gao H ва бошқа бир қанча хитойлик олимлар томонидан олиб борилган проспектив, ретроспектив, коҳортли тадқиқот натижаларига кўра КФТ паст қон босими бўлган беморларда қон босими, липидлар профили ва қондаги глюкоза даражасини назорат қилиш орқали миокард инфаркти, инсульт, КФТ нинг ёмонлашуви ва умумий ўлим хавфини камайтиришга ёрдам бериши кўрсатилган. Агар юқоридаги учта хавф омили назорат қилинса, КФТ паст бўлмаган соғлом назорат гуруҳи билан солиштирганда миокард инфаркти ва инсульт хавфи сезиларли даражада камайган [89].

Альбуминурия - АГ сабабли шикастланган буйрақлар фаолиятининг пасайишини аниқлайдиган яна бир прогностик муҳим предиктор ҳисобланади. ESH/ESC 2018 йилги тавсияларида альбуминуриянинг суткалик кўрсаткичларига асосланиб ташхислаш, яъни суткалик сийдикда <30 мг/24соат оқсил ажралишида норма альбуминурия, 30-300 мг/24соат бўлганида микроальбуминурия (МАУ), >300 мг/24соат бўлганида протеинурия ташхисланиши белгиланган. МАУ буйрақлар паренхимасида шикастланиш жараёнини ва нефросклероз ривожланишини тавсифлайди. Альбумин-креатинин нисбати бир марталик сийдик таҳлилида аниқланиб, сийдик билан чиқариладиган альбуминнинг миқдорий таҳлилини муҳим усули ҳисобланади. КФТнинг пасайишини чуқурлашуви ва альбуминуриянинг ошиши буйрақлар фаолиятининг ёмонлашишидан далолат бериб, бу параметрлар ҳам ЮҚТ хавфининг ошишига олиб келади.

Назоратланмаган артериал гипертензияда бош миядаги ўзгаришлар

АГ билан оғриган беморларда бош миянинг шикастланиши тез-тез кузатилиб, булардан транзитор ишемик хужум (ТИХ) ҳамда инсультлар жиддий клиник ҳолат ҳисобланади. Бош миянинг шикастланишини магнит-резонанс томография (МРТ) текшируви орқали аниқлаш мумкин. Бунда ок модданинг гипер жадаллигини, симптомсиз микроинфарктлар, микро кон қуйилишлар мия соҳасидаги атрофия белгиларни аниқлаш мумкин. Ёши катта бўлган АГ билан оғриган беморларда яна бир кўп кузатиладиган ҳолат бу когнитив бузилишлар. Катта клиник тадқиқотларда когнитив бузилишларни баҳолашда Mini Mental State Examination (MMSE) сўровномасидан кенг фойдаланилган, бироқ ҳозирги кунда FAB (Frontal Assessment Batter) фронтал дисфункция учун тестлар батареяси, МоСА (Montreal Cognitive Assessment) - когнитив бузилишларни аниқлашда Монреал сўровномаси, MMSE – ақлий ҳолатни баҳолашда кичик сўровнома, IQCODE (Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly) - кекса одамларда когнитив бузилиш бўйича информаторнинг сўровнома, CDT (Clock Drawing Test) – соат чизиш тести, Mini-Cog - Когнитив бузилишларни аниқлаш скрининги, TICS (Telephone Interview for Cognitive Status) - когнитив ҳолатни баҳолаш учун телефон орқали суҳбат орқали аниқ баҳолаш имконини беради [17].

Назоратланмаган артериал гипертензияда кўз тубидаги ўзгаришлар

Фундоскопия ёрдамида аниқланадиган гипертоник ретинопатия муҳим аҳамият касб этади. Ретинал геморрагиялар, микроаневризм, экссудатлар, “пахтали доғлар” ҳамда кўриш нерви сўрғичининг шиши аниқланиши гипертоник ретинопатиянинг тикланувчи маркери ва ўлимнинг предиктори ҳисобланади [15,16]. Аксинча, 1 ва 2-даржа ретинал ўзгаришлар, масалан, локал ёки умумий артериолаларнинг торайиши ва/ёки артериовеноз шунтларнинг мавжудлиги, камроқ аниқ ва қайта тикланиши мумкин, шунингдек, прогнозда камроқ аҳамиятга эга. [16]. Фундоскопиянинг 2-чи ва 3-чи даражали АГ бўлган ҳамда яққол ретинопатияни белгилари бўлган АГ ва қандли диабети бор беморларда ўтказиш мақсадга мувофиқ.

1.3-§. Қўшилган клиник ҳолатлар билан бирга назоратланмаган артериал гипертонияли беморларда антигипертензив терапиянинг самарадорлиги.

Чап қоринча гипертрофияси бор беморларда комбинацияланган антигипертензив дори воситаларнинг самараси

ЕГЖ/ЕКЖ нинг 2009 йилги тавсияларида АГли беморларда чап қоринча гипертрофиясини (ЧҚГ) айниқса, концентрик турини аниқлаш яқин орадаги 10 йиллик ЮҚТК асоратлари хавфининг 20% га ошиши ҳақида маълумот берилган. Бу борада бир неча тадқиқотлар олиб борилган. LIFE тадқиқотида ЧҚГ даражаси камайиши АБ нинг пасайиши билан боғлиқлиги кўрсатилган бўлиб, бу тадқиқотда АБ юқори бўлган ЧҚГ ли беморларда кузатув давомида ангиотензин рецептори блокатори (АРБ) лозартан билан даво олиб борилган беморларда ЧҚГ нинг камайиши ишончли равишда ЮҚТКнинг асоратлар сонининг пасайтирилганлиги тасдиқланган. A.Klingbeiletal нинг олиб борган мета-таҳлилида чап қоринча миокарди массасининг индекси АРБ таъсирида 13% га, кальций антагонисти (КА) таъсирида 11% га, ангиотензий-айлантирувчи фермент ингибитори (ААФИ) таъсирида 10% га, диуретикларда 8% га ва БАБ таъсирида 6% га камайган. АРБ ва ААФИ нинг ЧҚГни камайтириш хусусиятлари LIFE, CATCH, VALUE, SILVHIA каби бир неча йирик клиник тадқиқодларда ҳам кўрсатилган [1].

РИКИАТМ да олиб борилган бир неча тадқиқотларда ҳам АГ ва ЧҚГ бор бўлган беморларда моно ва комбинацияли терапиянинг самараси кўрсатиб берилган. Беморларда олиб борилган 3 ойлик кузатув, яъни амлодипин, эналаприл, лерканидипин, эпросартан ёки индапамид даво муолажаси фониди шу натижа кузатилганки, чап қоринча миокарди массасининг индекси амлодипин таъсирида 7,63% га, эналаприл таъсирида 6,2% га, лерканидипин таъсирида 8,43 % га , эпросартан таъсирида 8 % га ҳамда индапамид таъсирида 9.46% га камайган [25,26].

S. R. Nair, S. S. Prabhu, K. A. Dsouza, V. H. Ва бошқа бир қанча олимлар томонидан олиб борилган тадқиқот натижаларига кўра, Lercanidipine/Enalapril

комбинацияси гипертония билан оғриган беморларда органларнинг зарарланишини камайтириш ва симпатик нерв тизимининг фаолиятини пасайтиришда самарали бўлган [27].

2020 йилдаги А. Евдокимова, Ю. Рижова томонидан олиб борилган тадқиқотда, лерканидипин ва эналаприлнинг гипертония ва микроальбуминурия билан оғриган беморлардаги клиник самарадорлиги ва нефропротектив таъсири ўрганилган [28]. ЧҚГ бор АГ ли беморларда икки препарат комбинацияси ЧҚГ нинг камайишига ва АГдаги юрак ремоделланиш жараёнларига ижобий самара кўрсатиб, юқори кардиопротектив таъсир этиши ҳақида маълумотга эга бўлди [99,103].

Юрак ишемик касаллиги ва назоратланмаган артериал гипертонияда мақсадли кўрсаткичлар

Юрак ишемик касали (ЮИК) ривожланишида бир нечта хавф омилларининг ўрни бор бўлиб, шулардан АГнинг ЮИК билан боғлиқлиги айниқса узвий бўлиб, бу боғланиш САБнинг 140 мм с.у.дан юқори кўрсаткичларидан бошлаб кескинлашади [1]. INTERHEART тадқиқоти кўрсатишича, миокард инфарктининг 50% дислипидемияга боғлиқ бўлса, 25% АГ билан боғланганлиги кўрсатилган.

Стабил стенокардияси бўлган беморларни даволашда EUROPA тадқиқотига асосланиб, периндоприл бошланғич АБ кўрсаткичларидан қатъий назар, юқори вазопротектив самарадорлиги ва атеросклеротик пиллакча ўлчамларини камайтириш хусусияти антиатеросклеротик самарадорлиги эвазига антигипертензив дори воситалар орасида танлов препарати бўлиши мумкин [22]. ЮИК ва АГ бор беморлар жуда юқори ЮҚТ хавфи гуруҳига киришини ҳисобга олган ҳолда уларда комбинацияли антигипертензив даволашни қўллаш тавсия этилади. Бунда бета-адреноблокаторлар (БАБ) ва ААФИ ёки АРБ, БАБ ва дигидропиридинли КА комбинациялари мақсадга мувофиқ, шу билан бирга статин ва антиагрегант буюрилади [1]. АГ ва ЮИК бор беморларда АБнинг бирламчи мақсадли кўрсаткичлари <140/90 мм с.у. ва 65 ёшдан ёш беморлар учун, терапияга қарши кўрсатмалар бўлмаганда САБ

120-130 мм с.у., ДАБ 70-80 мм с.у. кўрсаткичларда қатъий назорати талаб қилинади.

Қандли диабетли беморларда назоратланмаган артериал гипертониянинг мақсадли кўрсаткичлари

АГ билан оғриган метаболик синдром (МС) ёки қандли диабет (ҚД) бор беморлар гипертониянинг хавф стратификациясига асосан ЮҚТ асоратларининг юқори ва жуда юқори хавфи билан тавсифланади [1,99]. 2013 йилда Европа кардиологлар жамияти, Европа диабетни ўрганиш ассоциацияси билан ҳамкорликда ҚД, пре-диабет (МС) ва ЮҚТК бўйича янги тавсияларни ишлаб чиқди. Бу тавсияларга асосан АБ кўрсаткичларидан қатъий назар МС ёки ҚД бор беморлар, нафақат метаболик ўзгаришлар ва гликемия назорати балки, ЮҚТКнинг олдини олиш мақсадида уларга хос барча хавф омиллари билан курашиш ва назорат қилиши белгиланган бўлиб, бунинг учун номедикаментоз даволаш, моно- ва комбинацияли фармакотерапия режалари ишлаб чиқилган [1,99,103].

АГ билан оғриган ҚДни 2 тури бўлган беморларда олиб борилган йирик метатаҳлил натижалари, олиб борилган антигипертензив даво фониди САБни ~121 мм с.у. гача пасайтириш умумий ва ЮҚТ сабабли ўлимнинг пасайишига самарасиз бўлиб, лекин инсульт хавфини аҳамиятли тарзда пасайишини кўрсатди [19]. ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) тадқиқоти натижалари ҳам юқоридаги хулосаларни берган. ACCORD (Action to control Cardiovascular Risk in Diabetes) тадқиқоти маълумотларига кўра САБни <130 мм с.у. га жадал пасайтириш ЮҚТ ҳодисаларининг камайишига эришилганлиги ҳақида маълумот берилган бўлса, кейинчалик <120 мм с.у. гача пасайтириш ЮҚТ ҳодисаларининг ошиши билан кечганлигини кўрсатган. ДАБни <85 мм с.у. дан пасайтириш барча ЮҚТ ҳодисаларига ижобий таъсири аниқланган [20,21]. ДАБни <80 мм с.у. даражасига пасайтириш АГ билан хаста ҚД 2-тури бўлган беморлар учун хавфсиз ва самарали эканлигини ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron –MR Controlled Evaluation)

тадқиқот натижалари ҳам тасдиқлаган. АГ ва ҚД бор беморлар ўта юқори хавф гуруҳига киришини ҳисобга олган ҳолда комбинацияли АГТ танлови, бунда ААФИ/АРБ ва кальций антогонистлари ҳамда тиазидга ўхшаш диуретиклар билан рационал комбинациялар тавсия этилади [82,99].

Сурункали юрак етишмовчилиги бор беморларда артериал босимнинг мақсадли кўрсаткичлари

Артериал гипертония сурункали юрак етишмовчилигига (ЮЕ) олиб келувчи хавф омилларидан бири ҳисобланади. АГни медикаментоз даволашнинг асосий мақсадларидан бу бош мия инсульта, миокард инфаркти, ўткир ва сурункали юрак етишмовчилигининг олдини олишдан иборатдир. Диуретиклар, БАБ, ААФ ингибиторлари ва АРБнинг АГ ва ЮЕни даволашда самарадорлиги исботлик асосга эга [1]. АГ ли сурункали юрак етишмовчилиги бор беморларда даволаш бўйича олиб борилган йирик 12 та тадқиқот натижалари асосида шу маълум бўлдики, рационал медикаментоз антигипертензив даво ЮЕ хавфини 50% га, юрак коронар касаллиги хавфини 16% га, инсульт ривожланиши хавфини 38% гача ҳамда ЧҚГ хавфини 35% гача камайтирганлиги ҳақида маълумотлар кўрсатилган [23]. Юрак етишмовчилигини (ЮЕ) даволаш стандартлари бўйича ААФ ингибиторлари ёки АРБ, БАБ ва минералокортикоид рецепторлари антогонистлари (МКРА) асосий гуруҳни ташкил этади. 10 та проспектив обсервацион тадқиқотнинг мета-таҳлилида пасайган САБдан кўра, юқори ўрта меъёр САБли беморларнинг ЮҚТК яхши пронози билан боғлиқлиги кўрсатилган [24].

Кекса ёшдаги беморларда артериал босимнинг мақсадли кўрсаткичлари

Қариялар ва кекса ёшлилар дунёнинг ривожланган мамлакатларида катта ёшдаги аҳолининг 20-30% ни ташкил қилади. Hall W. (1987) тавсифига кўра қарияларга 68-76 ёшлилар, кекса ёшга 77-86 ёшлилар, узоқ умр кўрувчиларга 87-99 ёшлилар ҳамда “бахтли кексаларга” 100 ёш ва ундан ошган одамлар киритилган [1]. 2018 ва 2024 йилги ЕГЖ/ЕКЖ тавсияларига кўра, кекса беморларда ўтказилаётган антигипертензив терапиянинг

кутилаётган ижобий самаралари/потенциал хавфлари даволашнинг кўтара олишлигига, саломатлигини умумий ҳолатига ва функционал давқеига боғлиқ бўлиб, бу ёшни ≥ 65 ёш сифатида белгиланди. 2013 йилги тавсияларда САБнинг мақсадли даражаси 140-150 мм с.у. чегараларида ўрнатилган эди, чунки мазкур гуруҳдаги беморларда антигипертензив терапиянинг ижобий самараси кўпгина тадқиқотларда САБни айнан шу кўрсаткичда эришилганлиги эътироф этилган. Сўнгги йилларда олиб борилган тадқиқот натижаларига кўра кекса беморлар учун (65 ёш ва ундан катта) САБнинг янада пастроқ қийматлари ўлим, фатал инсультлар ва юрак етишмовчилиги хавфининг сезиларли даражада камайтириши эътироф этилган. ЕГЖ/ЕКЖ 2023 йилги тавсияларига кўра антигипертензив терапия қабул қилаётган кекса беморларда (65-79 ёш ҳамда ≥ 80 ёш) АҚБни $<140/80$ мм с.у. қийматларигача пасайтириш тавсия этилиб, лекин САБ <130 мм с.у. дан, ДАБ <80 мм.с.у. дан паст бўлмаслиги тавсия этилган. Худди шундай ёндашув ESH/ESC 2023 йилги тавсияларида ҳам таъкидланган. АБни пасайтириш фонида беморларнинг умумий аҳволини назорат қилиш муҳим, чунки ноҳуш ҳодисаларнинг хавфи (масалан, жароҳатларга олиб келувчи йиқилишлар) реал ҳаётда юқорироқ.

1.4-§. Юқори хавф назоратланмаган артериал гипертонияли беморларда мақсадли кўрсаткичга эришишда замонавий ёндашувлар Ангиотензин айлантирувчи фермент ингибиторлари (ААФИ)

Экспериментал ва клиник тадқиқотларнинг натижалари АГ, турғун ЮЕ, нефросклероз ривожланишининг асосий механизми ҳисобланган РААТ гиперфаоллигини камайтириш мақсадга мувофиқлигини асослаб берди, бунда ААФИНинг тадбиқ этилиши – ЮҚТКни даволашда сўнгги йилларда эришилган асосий ютуқлардан бўлди. Ҳозирги кунга келиб антигипертензив дори воситаси сифатида ААФИни бир нечта вакилидан кенг фойдаланиб келинмоқда. ЮҚТ ҳодисалари ва ўлимга бўлган таъсири жиҳатидан юқори самарадорлиги билан ҳам бошқа гуруҳ антигипертензив дори воситалардан қолишмаслиги бир неча тадқиқотларда кўрсатилган, айниқса миокард

инфарктини бирламчи профилактикасида АРА га қараганда самарадорлиги исботланган, шунингдек, ААФИ кардиоваскуляр ва умумий ўлимни камайтиришда самарали эканлиги таъкидланган [18,39,41,84,86,96]. Юқоридаги фикримизни яққол исботи сифатида яқинда 108212 нафар беморларда ўтказилган мета-таҳлил натижалари ҳам буни исботлайди [86]. ААФИ ни қўллаш бошқа антигипертензив препаратлари гуруҳини қўллашга қараганда альбуминурияни камайтиришга самарали ёрдам беради, шу билан бирга диабетик ва нодиабетик сурункали буйрак касаллигини (СБК) кучайишининг олдини олишда ўзига хос ўринга эга [42]. Бир нечта мета-таҳлилларнинг маълумотига кўра, ААФИ антигипертензив препаратлари ичида терминал буйрак етишмовчилиги ривожланиш хавфини камайтириш борасида самарали исботловчи базага эга бўлиб ва бу гуруҳ АРА ўртасида солиштирилганда кардиоваскуляр ҳолатлар, барча сабабли ўлим, кардиоваскуляр ўлим, инсульт ва юрак етишмовчилиги сабабли госпитализация бўйича статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар аниқланмаган [18,39,40,41,42]. ААФИ антигипертензив самарага эга эканлиги билан бир қаторда НАГСШни, шунингдек ЧҚГнинг олдини олишда ва майда артерияларни қайтадан моделлаштириш борасида исботланган самарадорликка эга [41,96,97,99]. Кўп сонли сўнгги тадқиқотлар (CAPP, RACE EUROPA, CARE, TREND, PROGRESS, ABCD, ANBP-2, HOPE, FACET, REIN, CONSENSUS, SOLVD, SAVE, V-HeFT II, AIRE, SMILE) натижалари ААФИнинг юрак етишмовчилигига самарали таъсирини, гипотензив самараси юқорилигини, шу билан бирга аъзоларни ҳимояловчи (кардио-, вазо-, cerebro-, нефропротектив) дори восита эканлигини кўрсатди [1,97].

Диуретиклар

Ҳозирги кунда диуретиклар нафақат АБни пасайтиришда, балки АГдаги НАГСШни бартараф этишда, алоҳида систолик АГ ва сурункали ЮЕда қўлланилади [29,30]. Кўп сонли метатаҳлиллар натижаларига кўра ЮКТ асорати ва ўлим сабабининг олдини олишда диуретикларнинг самарадорлиги тасдиқланган [32]. Маълум бўлишича, диуретиклар юрак етишмовчилиги

профилактикасида самаралироқ бўлиб, шу билан биргаликда антигипертензив самараси бошқа синфларга нисбатан устунликка эга экан [33]. Диуретикларнинг шубҳасиз афзаллиги уларни қўллаш фонида қон босимини самарали камайтирган ва хавфсизлик профили яхши бўлган [36]. Диуретикларнинг АГли беморларда нишон-аъзоларига ва ҳаёт сифатига ижобий таъсири билан гипотензив самарадорлиги SHEP, HAPPHY, MRC, Stop-Hypertension, EWPHE, LIVE, HYVET каби бир қатор клиник тадқиқотларда яққол намоёиш этилган [31]. 2003 йилда яқунланган ALLHAT тадқиқотида ҳам диуретикларнинг юқори самарадорлиги намоёиш этилган. Бу тадқиқот натижасига кўра диуретикларнинг гипотензив, нишон-аъзоларнинг химояловчи ва ЮҚТ хавфини камайтирувчи хусусиятлари альфа-адреноблокаторлардан кўра устунлиги кўрсатилган. Натижада диуретикларни биринчи қатор гипотензив препаратлари деб ҳисоблаш керак, деган хулоса қилинган, боз устига улар нархи жиҳатидан ҳам арзонроқдир [1].

Сўнги вақтларда хлорталидон ва индапамид каби тиазидга ўхшаш диуретиклар тиазидли диуретикларга нисбатан афзалликка эга эканлиги муҳокама қилинмоқда, лекин прогнозга таъсири ҳақида тўғридан-тўғри таққосланмаган. Хлорталидон ва индапамид кенг синовдан ўтган ва ЮҚТ ҳодисаларига ижобий самарасини намоёиш қилган, ножўя таъсири жиҳатидан эса гидрохлортиазидга қараганда самаралироқ натижа кузатилган [34]. Охириги пайтлардаги мета-таҳлиллар маълумотларига кўра тиазидлар, хлорталидон ва индапамид дори воситалари қўлланилиб ўтказилган текширув натижалари шуни кўрсатдики, барча учта диуретикларнинг ЮҚТ ҳодисаларига нисбатан самарадорлиги бир хил бўлган [32]. Индапамид нохуш метаболик самаралардан деярли ҳоли [1,86]. Дарҳақиқат, юқоридаги фикримизга исбот сифатида индапамидни гидрохлортиазид билан солиштирилганда, гидрохлортиазидга қараганда кўпроқ антигипертензив самарадорликка эга эканлиги ўз исботини топган [96]. Яқинда ўтказилган бир неча таҳлилларни ўз ичига олган мета-таҳлил натижаларига кўра индапамид тез-тез қўлланиладиган дозаларда метаболик ножўя таъсирларнинг кучайиши

хақидаги фикр асоссиз бўлиб, САБни гидрохлортиазидга қараганда кўпроқ пасайтиради ва қон зардобдаги калийга сезиларли таъсир кўрсатмайди [96]. Бундан ташқари гипертония билан оғриган беморларда чап қоринча масса индексини камайтиришда ва қандли диабет билан оғриган беморларда МАУни камайтиришда гидрохлортиазиддан устунлиги исботланган [99]. Тиазидли диуретиклар ҳам, тиазидсимон диуретиклар ҳам КФТ <30 мл/мин гача пасайган беморларда антигипертензив таъсири самарасиз бўлиб қолади [35]. АГни даволашда қўлланиладиган кичик дозалардаги тиазид ва тиазидга ўхшаш диуретикларнинг периферик вазодилататорлик хусусияти уларнинг диуретиклик хусусиятидан устун туради. Тиазид диуретикларнинг вазодилататор хусусияти кальций антагонистлари сингари кальций каналларини блоклаш ҳамда томирлар вазодилататори – простагландин Е2 синтезини стимуллаш орқали амалга ошади [38,96].

Кальций каналлари блокаторлари

АГни даволашда кальций каналлари блокаторлари (ККБ) ёки кальций антагонистларидан (КА) кенг фойдаланади ва улар АБни пасайтириш билан бир қаторда ЮҚТ ходисалари ва ўлимга бўлган таъсири жиҳатидан самараси бошқа гуруҳ антигипертензив дори воситалардан қолишмаслиги бир неча тадқиқотларда кўрсатилган. ККБни самараси антигипертензив самара билан бирга инсультларни профилактикасида, ЮИКни даволашда юқори самарага эга, бироқ отиш фракцияси пасайган ЮЕ (ОФп-ЮЕ) профилактикаси борасида камроқ самарадорлиги кузатилган [18,41]. Шунингдек ЕКЖ/ЕГЖ 2018 ва 2024 йилги хулосаларида келтирилишича, ККБни НАГСШга қай даражада таъсири ўрганилиб, бошқа гуруҳ препаратлари билан таққослаб кўрилганда, коронар атеросклероз кучайишини секинлаштириш ҳамда ЧҚГ ва протеинурияни камайтиришда улар БАБга қараганда янада самаралироқлиги кузатилган [43]. ККБнинг самарадорлиги ALLHAT, INSIGHT, NORDIL, Syst-Eur, SHELL, ASCOT каби бир қанча тадқиқотларда юқори антигипертензив самарадорлигини намоиш этиши билан бир қаторда, ЮҚТА хавфини камайтириши, нишон-аъзоларни химоялаш каби самарасини кўрсатган.

Бундан ташқари, барча ККБ метаболик нейтрал препаратлар бўлиб, кон томирларни кенгайтириш билан биргаликда антиатеросклеротик, антиагрегант, ўртача диуретик, антиоксидант хоссаларини намоён этган [1].

Амлодипин - ККБни учинчи авлоди ҳисобланиб, таъсири узайтирилган (пролонгирланган) дори воситалар гуруҳига киради. 4,2 йил давом этган ва 15 мингдан ортиқ АГ билан оғриган беморларни ўз ичига олган VALUE тадқиқотида амлодипин “янги авлод” препарати валсартан билан таққосланди. Натижаларга кўра амлодипин ва валсартан ўртасида антигипертензив самарадорлик ва ЮҚТА камайтириши бўйича деярли тафовут кузатилмаган [44]. Шундай қилиб, плазмадаги рениннинг паст фаоллиги, алоҳида систолик АГнинг юқори частотаси, ЮИК борлиги, ҚД, бронхиал астма, периферик кон томир касалликлари подагра каби ёндош касалликларнинг мавжудлигини инобатга олиб, ККБни АГ билан оғриган беморларда қўллаш айниқса маъқул бўлади [1]. Амлодипин барча асосий гуруҳ антигипертензив препаратлар билан рационал комбинация ташкил қилади.

1.5-§. Икки компонентли антигипертензив терапия самарадорлиги

Бир неча юз минглаб беморларни ўз ичига олган метатаҳлиллар шуни кўрсатдики, САБни 10 мм с.у. га пасайиши ва ДАБни 5 мм с.у.га пасайиши ЮҚТ хавфини ~20%га, умумий ўлим хавфини 10-15%га, инсультларни ~35%га, коронар ҳодисаларни ~20%га ҳамда ЮЕ ~40%га камайишига олиб келар экан [18]. Ҳозирги вақтда юқори АБ бўлган беморларда мақсадли босим даражасига эришишда биринчи қадам терапияси сифатида битта дори эмас, балки иккита дорини қабул қилишни тавсия этилади [94,97]. ЕГЖ/ЕКЖ нинг 2018 ва 2024 йилги тавсиясида ҳам [95,97] 2023 йилги тавсияларида ҳам икки ва уч компонентли дори воситасини битта таблеткада жипслашган комбинациясига алоҳида аҳамият берилган [95]. Бундан кўзланган мақсад юқори самарадорлик, беморни даволашга бўлган мойилликни ошириш ҳамда қабул қилиш қулайлиги кўрсатилган [72,73]. Бундан ташқари НАГСШ белгилари кўпроқ бўлган беморларга терапияни иккита препаратнинг мажмуасида, одатда ААФИ ёки АРБ, ККБ ёки тиазидсимон диуретик билан

мажмуада бошлашни тавсия қилинган, бу НАГСШнинг барча намоёишлари учун оптимал вариант ва антигипертензив самараси юқори ҳисобланади [119,120]. Бу борада бир нечта тадқиқот натижалари ҳам тасдиқламоқда.

ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patient Living with Systolic Hypertension) тадқиқоти натижаларига кўра ААФИ/ККБ комбинацияси асосий ЮҚТ ҳодисаларини олдини олишда ААФИ ва тиазидли диуретикларга қараганда юқори афзалликка эга натижа кўрсатган [46]. COLM (Combination of OLMesartan and a CCB or diuretic in Japanese older hypertensive patients) [47] ҳамда COPE (Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events) [48] тадқиқотлардан олинган маълумотлар ҳам юқоридаги натижани тасдиқлайди, яъни улар ААФИ/диуретиклар комбинациясига қараганда ААФИ/ККБ комбинацияси асосий ЮҚТ ҳодисаларига таъсири самарадорлиги кузатилган, лекин бу иккала тадқиқот ҳам етарлича статистик кучга эга бўлмаган [47,48]. Индапамид ва амлодипиннинг комбинацияси гипертония билан оғриган 65 ёшдан катта беморларда қон босимини самарали камайтирган. Бу комбинациянинг хавфсизлик профили яхши ва беморлар томонидан яхши қабул қилинган [85]. ААФИ/диуретиклар комбинацияси майда қон томирларни ремоделингига, артерияларни қаттиқлигига (дағаллигига) ҳамда томирлар эдотелийси вазифасини яхшилашга ёрдам беради [79]. Индапамид ва периндоприл комбинацияси умумий ўлимни 15% га, юрак-васкуляр ўлимни 21% га, инсультни 27% га камайтирган. Бу комбинация гипертонияни даволашда самарали ва хавфсиз бўлган [134]. Периндоприл 24 соатлик АБСМ аппарати ёрдамида кузатилганда ўртача суткалик ва ўртача кундузги систолик босимига [97] ва тунги қон босимига энг катта таъсир кўрсатган [96]. Шу ўринда таъкидлаб ўтишни жоиз деб билдикки, ААФИ ҳамда АРБни бирга қўллаб бўлмайди, сабаби ушбу комбинацияни самарали таъсиридан кўра ножўя таъсири кўпроқ кузатилган, яъни буйрақларни зарарлаши [1]. Барча антигипертензив дори воситаларини асосий бешта гуруҳни бир-бири билан биргаликда комбинациялаш мумкин (ААФИ/АРБ дан ташқари).

Бета-блокатор/диуретик комбинацияли терапия фонида олиб борилган тадқиқот натижаларига қараганда, АРБ/диуретик ёки ККБ/ААФИ комбинациядаги тадқиқотлар натижалари ЮҚТ ходисаларига самарали таъсир кўрсатиши исботланган [49,50]. Бета-блокатор/диуретик комбинацияли терапия фонида ЮҚТ хавфига таъсир қилиш борасида фарқ кузатилмаган [51,52,53,54,55]. Шу ўринда таъкидлаш жоизки, ҚДга мойиллиги бор беморларда бета-блокатор/диуретик комбинацияда қўллаганда “илк бор аниқланган ҚД” ташхиси сони ошиш ҳолати кузатилган [45,56]. Яқка тартибда тиазид диуретикларни қўллагандан кўра ККБ лари билан биргаликда қўллаганда ножўя самараси ривожланиши (гипокалимия ва глюкоза алмашинуви бузилиши) камроқ кузатилган [57,58,59]. Комбинацияли даво муолажаси фонида диуретикларни қўллаш орқали антигипертензив самарадорлиги ошади ва АБнинг мақсадли кўрсаткичларига эришишига кўпроқ имкон бўлади. Диуретиклар барча антигипертензив препаратлар билан рационал комбинациялар туза олади [1].

Юқорида келтирилган комбинацияда қўллаш орқали самарали АБни пасайтириш имконини беради ҳамда даволашни соддалаштиради ва шу билан бирга беморлар қабул қилишига қулайдир. Ҳаттоки катта дозадаги монотерапияга қараганда паст дозали комбинацияланган дори препарати АБни самарали пасайтиради [60]. 42 та тадқиқотда (n=10698) САБни пасайтиришининг мета-таҳлилида, қон босимини пасайтирадиган турли синфга оид ҳар қандай дорилардан иккита компонентли комбинацияси битта дори дозасини икки баравар оширгандан кўра беш баробар самаралироқ эканлиги кузатилган [86]. Уч компонентли комбинация қон босимини ишончли назорат қилиш билан бирга ҳар бир компоненти нишон аъзоларни яъни юрак, буйраклар, мия ва қон томирларни гипертония билан оғриган беморларнинг кенг доирасини ҳимоя қилишини кўрсатди [86,97,105]. Бундан ташқари дори препаратларининг комбинацияси турли механизмларга таъсир этади ва бир-бирини тўлдиради [86], хусусан, периндоприл РАТни блоклайди ва вазодилатация ва/ёки диурезни рағбатлантиради, бу эса ўз навбатида АБ

реакциясини даволашга бўлган гетерогенлигини камайтиради ҳамда периферик шишларни камайтиради [61,86,90,99]. ККБ ААФИнинг фаоллигини пасайтиради, брадикинин томонидан кўзғатилган простагландин синтезининг пасайиши кўрсатилган [99], индапамид метаболлик нейтрал диуретикдир, ҳар бир компонент АГни даволаш учун фойдаланишда катта далил базасига эга [86,90]. ААФИ периндоприлнинг маълум таъсири йўтал бошқа дориларга қараганда камроқ учрайди ва бу ККБ амлодипиннинг кўшилиши билан камайиши аниқланган [99]. Монотерапия дозасини секин-аста ошириш ҳолатларига қараганда икки компонентли АГТ комбинациясида яққол самара олиш имконига эга бўлади [61] ва бу фойдаланиш учун хавфсиздир [105]. Шунга қарамай, ЕГЖ нинг 2023 йилги тавсияларида, 2 антигипертензив дори воситасининг комбинацияли даволашда гипертоникларнинг 60% да АБни мақсадли даражасига эришиш мумкинлиги, ва 30% беморларда учинчи антигипертензив дори воситага эҳтиёж борлиги кўрсатилган.

Бу борада РИКИАТМ да ҳам самарали кузатиш ишлари олиб борилган. Кузатув давомида монотерапия ва икки препарат комбинацияли даво муолажасини қабул қилган беморлар текширилган [1]. Олинган натижаларга кўра комбинацияли терапия фонида антигипертензив самара ва нишон-аъзоларни ҳимоялаш борасида монотерапиядан ишончли тарзда устунликка эга бўлган [62,63,64,65,66].

Гипертония билан оғриган беморларни даволаш бўйича Америка ва Европа кўрсатмаларига кўра бошланғич терапия сифатида яхши назоратга эришиши учун иккита антигипертензив дорини биргаликда тавсия қилади, агар АГ назоратсиз қолса, учинчи антигипертензив препаратни кўшишни тавсия этади [95,96,97]. Энг рационал уч компонентли терапия ААФи/АРБ, ККБ ва тиазид/тиазидсифат диуретиклар деб белгиланди.

1.6-§. Уч компонентли антигипертензив терапия самарадорлиги

Сўнгги йилларда олиб борилган тадқиқот натижаларига кўра АГ билан оғриган атиги ~40% беморлар антигипертензив даво муолажасини олади,

шулардан бор йўғи ~10-35% беморда АБни <140/90 мм с.у. мақсадли даражага эришилганлиги АГ назоратини қониқарсизлигининг яққол ифодасидир [121]. Самарали антигипертензив дори воситаларининг кенг тарқалганлигига қарамадан, гипертония билан оғриган беморларнинг катта қисми қон босими мақсадли кўрсаткичга эриша олмай назоратсиз қолмоқда [95,96]. Шу муносабат билан клиник тадқиқотлар шуни кўрсатдики, тўрттагача антигипертензив дориларнинг комбинацияси билан қон босимини етарли даражада назорат қилиш мумкин [96]. Юрак қон-томир касалликлари хавфи юқори бўлган шахсларда комбинацияланган дори-дармонлар билан даволашни ва дозаларни тезкор титрлашни бошлашни тавсия этади. Икки компонентли АГТга резистентлик ҳолларида уч компонентли дори комбинацияси энг оқилона комбинация [113].

ЕГЖ/ЕКЖ нинг 2018 ва 2024 йилги тавсияларида гипертензияни даволаш бўйича кўрсатмаларида қатъий белгиланган дозали бирикмаларни, яъни фиксацияланган комбинацияли терапиянинг аҳамиятини таъкидлайди ва бир таблеткали комбинацияли антигипертензив терапияни тавсия этади [95, 97,105]. Битта таблеткада қатъий белгиланган дозаларда тақдим этилганда, беморнинг даволанишга риоя қилишини яхшилайти [96,113], бу эса ўз навбатида, қон босимини назорат қилиш ва ЮҚТК яхшиланишига олиб келади [97,98,99,105,113]. Мақсадли АБ кўрсаткичга эришилмаганлиги тайинланган даво муолажасининг самарасизлиги ва янгича ёндашувни талаб қилади, монотерапия чекланган миқдордаги беморларда қон босимини самарали равишда пасайтириши мумкин ва шунинг учун кўпчилик назоратланмаган гипертония билан оғриган беморларда мақсадли даражага эришиш учун икки ёки ундан ортиқ компонентлар билан даволашни талаб қилади [86]. Клиник тадқиқот натижалари шуни кўрсатадики, иккита комбинациядан иборат бўлган антигипертензив препаратларни қабул қилган беморларнинг тахминан учдан бир қисмида АБни мақсадли даражага эришиш имконини беради [99,105]. Иккита препаратдан иборат комбинацияда АБ етарли даражага пасаймаганда, мақсадли кўрсаткичга эришиши учун уч

компонентли антигипертензив терапия қўллаш билан даволашни кучайтириш орқали мақсадли кўрсаткичга эришиши мумкин [79]. Битта таблеткада иккита антигипертензив дори воситасини қабул қилган беморларга қараганда, уч компонентли дори воситасини қабул қилган беморда 24 соатлик қон босимининг назорати юқори бўлган [97,99]. Тадқиқотларнинг кўрсатишича, икки компонентли терапияга қараганда, уч компонентли антигипертензив терапия АБга кучлироқ таъсир этиши билан биргаликда ЮҚТ асоратларини ҳам ишончли камайтирган [80,81,86,105]. Sergey V., Nedogoda, Vesna J. Stojanov томонидан олиб борилган изланишлар шуни кўрсатдики, 4 ҳафталик антигипертензив терапия фонида уч компонентли терапияни битта таблеткада олган беморларнинг 88% да, икки компонентли терапияни битта таблеткада олган беморларнинг 79% да мақсадли кўрсаткичга эришилгани кузатилган [86]. Уч компонентли фиксацияланган комбинацияланган терапияни қўллаш орқали эркин комбинация олган беморларга қараганда мақсадли кўрсаткичга тезроқ эришиши кузатилган ҳамда даволашга мойиллик ошган [95,99]. Бунда 1-ойда САБ ва ДАБ сезиларли пасайиши кузатилди [86]. Артериал гипертензия патогенезининг уч хил механизмига қаратилган уч компонентли комбинациядан фойдаланиш АБни оптимал назорат қилишга имкон бериб, камроқ дозада боғлиқ ножўя таъсирлар билан эришиш учун тобора кўпроқ фойдаланилмоқда [86,88,90]. Бундан ташқари ҳар бир компонент комбинацияланган ҳолда бошқа компонентларнинг салбий таъсирини камайтириши мумкин [86].

РАІNT тадқиқотида 4 ой давомидаги кузатишлар натижасида қатъий дозали комбинацияли терапиядаги периндоприл ва амлодипиннинг таъсир қилиш механизми ва индапамиднинг метаболик нейтраллиги билан боғлиқ бўлган ножўя ҳодисаларнинг паст частотасини аниқлади [105,106]. Нигерияда ўтқазилган тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, уч компонентли фиксацияланган комбинирланган антигипертензив терапия олган беморларнинг ҳеч бири терапияни тўхтатишни талаб қилмаган [106,107,108]. Шри Ланкада ўтқазилган TRIUMPH синовида 6 ой давомида енгил ва ўрта

даражадаги гипертония билан оғриган беморларда қўлланилган уч компонентли антигипертензив терапия фонида қон босимини назорат қилиш яхшиланган, бироқ 6.6% ножўя тасир кузатилган, буни муаллифлар телмисартан (20мг), амлодипин (2.5мг) ва хлорталидон (12.5мг) комбинациясидан фойдаланганлиги билан боғлаган [106,109,110].

Саҳрои Кабирни 6 та мамлакати ҳамда Африкада олиб борилган 782 киши иштирокидаги CREOLE тадқиқотида 6 ойлик кузатишлар натижасида муаллифлар комбинацияланган терапия энг самарали эканлигини таъкидладилар [106,111,112].

Яқинда ўтказилган 44 та тадқиқотни ўз ичига олган мета-таҳлилда фиксацияланган комбинацияли терапия ва эркин комбинацияли терапия солиштирилган [86,114]. Бунда фиксацияланган комбинацияланган терапиядан фойдаланган беморларда 12 ҳафталик кузатив натижаларига кўра САБ ва ДАБ сезиларли даражада пасайиши [113,114] билан бирга пульс босимига ижобий натижаси кузатилган ҳамда даволашга мойиллик ва даво режимига амал қилиш ошган, бу ўз навбатида АБни яхшироқ назорат қилиш имконини беради [95,96,128]. Бу кўрсаткични Ҳабиба Ҳ. Syed томонидан олиб борилган изланишларда ҳам ўз тасдиғини топади. Бу текширув натижаларига кўра 4 ойлик антигипертензив даволанган беморлардан икки компонентли терапия олган беморларга кўра катта самарали натижалар билан уч компонентли терапия олган беморларнинг қон босими мақсадли кўрсаткичга эришилган [99]. Уч компонентли антигипертензив терапия самарадорлиги ва бардошлилиги юқори [98,99].

Lauffenburger ва бошқалар антигипертензив дори-дармонларни қабул қилишни бошлаган 484 493 нафар беморнинг 5 йил давомида ретроспектив таҳлил ўтказди. Journal of General Internal Medicine журналининг 10-сонида чоп этилган тадқиқот бугунги кунга қадар ушбу соҳадаги энг катта тадқиқот ҳисобланади. Муаллифлар монотерапияни бошлаган 383 269 нафар бемор ва фиксацияланган комбинирланган даволашни бошлаган 78 958 нафар бемор ўртасида 1 йил давомида даволашга мойиллик ва даво режимига амал

қилишни таққослаб баҳоладилар. Шунингдек у бир нечта алоҳида таблеткалар билан монотерапия бошлаган 22 266 нафар беморни ўрганди. Кўп ўлчовли таҳлилда монотерапияга нисбатан фиксацияланган комбинирланган терапиядан фойдаланиш билан даволанишга мойиллик 13% га ҳамда даво режимига риоя қилиш 9% га ошганлиги кузатилди. Ажабланарлиси шундаки, мойиллик ва даво режимига риоя қилиш фиксацияланган комбинирланган терапия билан солиштирганда бир нечта алоҳида таблетка қабул қилганлардан юқори эди. Муаллифлар анигипертензив терапия бошлашда монотерипиядан кўра фиксацияланган комбинацияли терапияни афзал кўриш керак, деган хулосага келишган [94,105]. Lauffenburger ва бошқаларнинг позициясини кўллаб қувватлаган ҳолда, фиксацияланган комбинирланган терапия монотерапияга қараганда даволашга мойиллик ва даво режимига амал қилиш, яхшиланган бунга олиб келиши мумкин бўлган бир нечта сабаблар мавжуд.

Биринчидан, ножўя таъсирлар камайиши мумкин. Масалан: ААФИ ККБ билан бирлаштирилганда, шишнинг камайиши ёки ААФИга диуретиклар кўшилганда, гиперкалимиянинг камайиши, бундан ташқари катта дозали монотерапиядан кўра, паст дозали бир нечта таблеткаларни бирикмасида ножўя таъсирлар кам кузатилиши мумкин [94,105].

Иккинчидан, таблеткалар сонининг камлиги мақсадли босимга эришишга ёрдам беради. Бунда ҳар қандай турдаги даво муолажасига иккинчи дорини қўшиш давога бўлган мойилликнинг пасайиши ва режимга амал қилишнинг пасайиши билан боғлиқ. Бутун дунё бўйлаб ўлимнинг биринчи сабаби бўлган АГни даволашда дори-дармонлар билан даволаш ва уларни давом эттириш ижобий чора ва мақбул йўл ҳисобланади. Мавжуд далилларга асосланиб, ҳозирги вақтда биз гипертония билан оғриган барча беморларда фиксацияланган комбинацияланган терапияни автоматик равишда бошлаш мақсадга мувофиқ эмаслигига ишонамиз [94].

Қон босимини назорат қилиш гипертензияни даволашда асосий клиник мақсад бўлиб, комбинацияланган антигипертензив дорилар билан даволаш кенг тарқалган бўлишига қарамай, беморларнинг кўпчилигида қон босими

назоратсиз қолмоқда [96]. АГ билан оғриган беморларнинг учдан бир қисми қон босимини назорат қилиш учун урта антигипертензив дорини талаб қилади, бироқ нотўғри даволаш режимлари, яъни комбинацияланган даволашнинг йўқлиги, нотўғри дозалар ёки нораціонал комбинациялар [113] мураккаб даволаш режими ва кўп сонли таблеткалар даволанишга риоя қилишни камайтиради бу эса, ўз навбатида, қон босимининг ёмон назоратига олиб келади. Фиксацияланган комбинацияланган терапиядан фойдаланиш назоратланмаган гипертонияси бўлган беморлар учун бекиёс ва қулай даволаш вариантдир. Назорат қилинмаган гипертензия барча сабабларга кўра ўлим ва юрак қон-томир касалликлар хавфини оширади [99].

Патогенезига назар соладиган бўлсак, уч компонентли антигипертензив дори воситасининг таркибидаги ААФИ **периндоприл** in vivo фаол метаболит периндоприлатга гидролизланади. У плазма ва тўқималар даражасида ангиотензинга айланувчи ферментни ингибиторланади. Артериал гипертензиянинг барча даражалари учун самарали ҳисобланади. Бир марталик оғиз орқали қабул қилгандан кейин қон босимининг пасайиши максимал 4-6 соатдан кейин содир бўлади ва самарадорлиги 24 соат давом этади. Периндоприл ишемия, атеросклероз, яллиғланиш, тромбоз, тромбоцитлар агрегацияси, эндотелий функцияси, юрак қон-томир тизимининг тузилиши ва функцияси, альбуминурияга ижобий таъсир этади. **Индапамид** тиазидга ўхшаш диуретик бўлиб, буйрак кортикал сегментида натрий ва хлорнинг реабсорбциясида иштирок этади, бу эса сийдик билан бу ионларнинг чиқарилишини оширади. Индапамиднинг антигипертензив таъсири сийдик миқдорини оширади, систолик қон босимини пасайтиради, вазодилататор сифатида ишлайди. **Амлодипин** ККБ дигидропиридин гуруҳи бўлиб, юрак мушаклари ва қон-томир силлиқ мушакларида кальций каналларини блоклайди. Амлодипиннинг антигипертензив таъсири периферик томирларнинг кенгайиши ва кейинчалик периферик томирларнинг қаршилигини камайтириш орқали юзага келади. Амлодипиннинг ярим

емирилиш даври 30-45 соатни ташкил этади, бу препаратни кунига бир марта қабул қилиш имконини беради [99].

ADVANCE ССВ тадқиқоти натижаларига кўра икки компонентли периндоприл ва индапамид дори воситаларида АБнинг мақсадли кўрсаткичга эришилмаган бир гуруҳ беморларга (n=3427) ККБ амлодипин қўшилган. Натижада уч дори воситасидан иборат комбинацияли терапияли гуруҳда ЮҚТ асоратининг ва умумий ўлим кўрсаткичларининг пасайиши икки компонентли терапия гуруҳига қараганда икки баробар юқори натижани кўрсатган. Уч компонентли дори воситаларининг дозаси фиксацияланган-жипслашган таблеткаларнинг АГни даволаш амалиётига кириб келиши, даволашга мойилликни ошириши билан бир қаторда кўп компонентли терапияга муҳтож ЮҚТ асоратлари хавфи юқори беморларга хавфни пасайтириш ва дорилар сонини камайтириш бўйича анча қулайлик яратилди [1,82,86,99]. Бу эса ўз навбатида эркин комбинация эмас, балки қатъий дозали уч компонентли фиксацияланган комбинацияни танлашга ёрдам беради [96,97]. Alberto Mazza, Salvatore Lenti, Laura Schiavon, Antonella Paola Sacco, Fabio Dell'Avvocata, Gianluca Rigatelli, Emilio Ramazzina томонидан олиб борилган “Фиксацияланган уч компонентли антигипертензив дориларнинг самарадорлигини баҳолаш” тадқиқоти текшируви натижаларига кўра назоратланмаган АГли беморларда эркин комбинацияли ва фиксацияланган комбинацияли антигипертензив даво олиб борилган. Бунда ААФИ периндоприл ва диуретик-индапамид фонида мақсадли АБга эришилмаган беморларга ККБ дан амлодипин дори воситасини қўшиб, уч компонентли антигипертензив дори воситаси ва дозаси бир хил дозада тавсия этилган. Офис АБ кўрсаткичлари, АБни суткалик мониторинг натижаларига кўра кундузги ва тунгги АБ ҳамда пульс босими фиксацияланган комбинацияли гуруҳда ишончли ижобий натижаларни кўрсатган, шу билан бирга айнан ушбу гуруҳда даволашга бўлган мойиллик ҳам юқори натижаларни берган [79]. Мақсадли қон босими даражасига қисқа муддатда эришиш терапиянинг мақсади бўлиб, юрак-қон томир тизимининг натижаларини яхшилашга олиб келиши мумкин

[86,105]. Буни назорат қилинмаган гипертония билан оғриган 4700 дан ортик беморларни қамраб олган PIANIST тадқиқотининг натижаларида ҳам кузатиш мумкин. Юқори дозада бўлса ҳам, илгари иккита антигипертензив дори комбинацияси билан даволанган беморларнинг 80% дан кўпроғида мақсадли қон босими даражасига эришилган юқори хавф гуруҳида ўтқазилган, уч компонентли терапия периндоприл/индапамид/амлодипин комбинацияси паст ва юқори юрак-қон томир хавфи бўлган АГ билан оғриган беморларнинг кенг доираси учун мос келади [86,90,105]. Таркибида ААФИ бўлган уч компонентли комбинация периндоприл/индапамид/амлодипин комбинация терапиясидан фойдаланаётган ҳамда битта таблеткали терапияни талаб қиладиган кўплаб беморларнинг эҳтиёжларини қондиради [86,97].

Уч компонентли фиксацияланган комбинирланган периндоприл/индапамид/амлодипинни самарадорлиги бўйича кўплаб илмий ишлар олиб борилган бўлиб, булардан Венгрияда PETRA [100], Россияда TRIO [101], TRICOLOR [102], Грецияда CONTROL-3 [103] қон босимини сезиларли даражада камайтирганлиги 93% қон босимини назорат қилишга эришилган. CONTROL-3 да назоратланмаган гипертония билан оғриган беморларда (n=2285) 4 ойлик уч компонентли антигипертензив терапия натижасида 3% дан 82%гача нормал ёки юқори нормал қон босими бўлган беморлар сони ошган. Тадқиқот бошида I-II босқичли гипертония билан оғриган беморларнинг улуши худди шу даврда 70%дан 0.4%гача камайган. Беморларнинг 50.1%да ЮҚТК юқори ва жуда юқори хавф остида эди, тадқиқот якунида яхши самара кузатилганлиги, айниқса САБни самарали пасайтирганлиги кузатилган [99,103]. PETRA (n=11209) тадқиқотида жалб этилган барча беморларнинг деярли ярмида уч ойлик антигипертензив уч компонентли фиксацияланган комбинацияланган периндоприл/индапамид/амлодипиннинг самарадорлиги минимал дозаларда мақсадли даражага эришишда етарли эканлигини кўрсатди. Бундан ташқари ушбу комбинациядаги беморларда қон-томирларнинг қаттиқлиги параметрларига ҳам яхши таъсир этади, бу эса микроциркуляциянинг

кучайишига ва ЮҚТ асоратларининг камайишига олиб келади [99,100]. Периндоприл/индапамид/амлодипин комбинацияси гипертония билан оғриган беморларда гломеруляр филтрация тезлигини ва микроальбуминурияни камайтиради, бу эса ушбу популяциядаги беморларда нефропротекцияни таъминлаши мумкинлигини кўрсатади [99,100,101]. Клиник изланишларда периндоприл/индапамид/амлодипин комбинациясини қабул қилган беморларда эркин периндоприл+индапамид+амлодипин комбинация қабул қилган беморларга қараганда даволашга мойиллик 98.5%га сезиларли даражада ошганлигини кўриш мумкин. Худди шу беморлар гуруҳида Morisky Medication Adherence шкаласида баҳоланганда сезиларли даражада ошган [99,104]. Назорат қилинмаган АГ билан оғриган беморларда қон босимининг кўпроқ мақсадли даражага эришишида комбинацияланган антигипертензив дори воситалари билан эришилади [86,97,105]. Клиник амалиётда периндоприл/индапамид/амлодипин комбинациясидан фойдаланиш таблеткалар сонининг сезиларли камайтириши билан бирга даволашга бўлган мойилликни оширади [99]. Изланишлар натижасига кўра назорат қилинмаган гипертония билан оғриган беморларда уч компонентли антигипертензив терапиянинг эркин комбинацияси ва фиксацияланган комбинацияси билан солиштирилганда, эркин комбинациясига қараганда фиксацияланган комбинацияли антигипертензив терапия олган беморларда муддатидан олдин САБ ва ДАБ мақсадли кўрсаткичга эришилганлиги кузатилган, шу билан бирга нишон аъзоларини ҳимоялашда ҳам яхши натижаларни кўрсатган [99,105]. Амбулатор қон босимни пасайтиришда ва пульс босимини пасайтиришда ҳамда АБ вариабеллиги ҳам фиксацияланган комбинацияли антигипертензив терапия олган беморларда эркин комбинацияли антигипертензив терапия олган беморларга қараганда сезиларли даражада самарадорлиги кузатилган [99]. Тадқиқотлар натижаларига кўра уч компонентли антигипертензив тарофия фониди >80% беморларда АБнинг мақсадли кўрсаткичга эришиш мумкинлиги ҳақида маълумот берилган [70,71,86].

World Health Organization Quality-of-Life Scale (WHOQOL-BREF) яъни Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти ҳаёт сифати шкаласи орқали баҳолаганда периндоприл/индапамид/амлодипин комбинациясини қабул қилган беморларда ҳаёт сифатига ижобий самараси эркин комбинация қабул қилган беморлар билан солиштирилганда сезиларли даражада ошган [99]. Шунга ўхшаш яна бир тадқиқотда периндоприл/индапамид/амлодипин комбинациясини қабул қилган беморларда қон босимини пасайтиришда самарали таъсири билан бирга депрессияни сезиларли даражада яхшилаган, буни депрессияни баҳолаш шкаласи орқали баҳоланганда сезиларли даражада яхшиланиш кузатилган [99, 104].

Уч компонентли комбинацияни битта таблеткадан фойдаланишнинг яна бир афзаллиги эркин режимли комбинацияга қараганда даволаш режимининг мураккаблигини камайтиради, беморга даволаш режимига риоя қилишни сезиларли даражада яхшилашни кўрсатади [86,95,99,113]. Яхшилانган амал қон босимини кўпроқ назорати ва ЮҚТ ҳодисаларининг камайиши билан боғлиқ [69,86, 90,91,92,93,97,98,99].

Дори фақат уни қабул қилганда ишлайди ва битта таблеткали комбинация стратегияси белгиланган терапияга яхшироқ риоя қилишни ва исталган мақсадли қон босимига эришиш эҳтимолини оширади [97,98,113]. Бемор таблеткани қабул қилмагунча, ҳеч қандай дори фойдали таъсир кўрсата олмайди. Гипертензияни умуман самарали назорат қилинмаслигининг асосий сабабларидан бири даволашга бўлган мойилликнинг пастлиги ва даволаш режимига амал қилинмаслиги [94,113]. Европа ва Америка ҳамжамиятлари ҳаёт сифатини яхшилаш ва таблетка қабул қилиш юқини камайтириш ҳамда даволаш режимини яхшилаш учун мақбул альтернатива сифатида қатъий белгиланган дозали фиксацияланган комбинация терапия тавсия этилди. Фиксацияланган комбинацияли терапия даволашни ҳар бир компоненти билан солиштирилганда даволашга бўлган мойилликнинг юқорилиги такрор ва такрор кўрсатилган. Алоҳида қабул қилинган комбинацияли дори режимига амал қилмаслик бир вақтнинг ўзида иккала дори таъсирини йўқотишга олиб келади

[94]. Riccardo Sarzani va бошқалар томонидан олиб борилган текширишлар шуни кўрсатдики, бемор томонидан қабул қилинган антигипертензив таблеткалар сони амбулатор қон босимини назорат қилишнинг асосий кўрсаткичи бўлиб, таблеткалар сони қанча кам бўлса, амбулатор қон босимини назорат қилиш шунча юқори бўлади, яъни таблеткалар сони ва антигипертензив терапияга риоя қилиш ўртасида кучли боғлиқлик яхши тасдиқланган. Антигипертензив терапияга риоя қилмаслик қон босимини етарли даражада назорат қилмасликнинг асосий сабабларидан биридир [97]. Полифармация ва даволашнинг мураккаблиги даволаш режимига ёмон риоя қилишнинг иккита омили бўлганлиги сабабли, дори-дармонларни қабул қилишни яхшилаш учун битта таблетка комбинацияси ёрдамида дори режимларини соддалаштириш гипертензияда терапевтик стратегия сифатида таклиф қилинган [114]. 15 та мамлакатда ўтказилган 28 та тадқиқотни ўз ичига олган текширувлар шуни кўрсатдики, АГ билан оғриган беморларнинг 45.2% дори-дармонларни қабул қилмайди, 83.7% эса назоратсиз гипертензия билан оғриган беморлар аниқланган [97,98].

Мақсадли кўрсаткичга эришиши мумкинлигига қарамасдан мақсадли АБ кўрсаткичига эришишга бир неча монеликлар учраб туради. [94,95,99]. Буларга: мураккаб даволаш режими [99], атроф муҳитнинг қўшимча таъсири, умидсизлик, дорининг нархи, таблеткалар сонининг ҳаддан ташқари кўплиги, даволаниш зарурлигини тушунмаслиги [94] ҳамда шифокор томонидан дори препаратларини ва дозасини тўғри титрламаслик натижасида беморда мақсадли АБ кўрсаткичига эришилмаганлиги [95,113,114], бу эса ўз навбатида қон босимини ёмон назоратига олиб келади, афсуски, аксарият беморлар АБни нотўғри назоратига қарамасдан шу заилда ҳанузгача қабул қилишда давом этишмоқда [1,67,86,94,99].

Беморларнинг даволашга бўлган мойилликнинг пастлиги. Бу кўпгина текширув натижаларига кўра АБнинг мақсадли кўрсаткичга эришишида даволашга бўлган мойиллик муҳим омил эканлиги кўрсатади. Мойилликни баҳолашда қон ва сийдик таркибидаги антигипертензив дори воситасининг

миқдорий текшириш орқали олинган маълумотлар терапияга нисбатан мойиллик жуда паст кўрсаткичда эканлигини кўрсатди [74]. Давога паст мойиллик эса ЮҚТ ҳодисалари хавфининг ошишига сабаб бўлган [75].

Комбинацияланган терапиянинг етарли эмаслиги АБ даражаси турли тизимлар билан бошқарилади ва шу билан бирга кўп сонли компенсатор механизмларга боғлиқ. Бундан келиб чиқиб аксарият беморларда турли тизимларга таъсир этувчи дори комбинациясини талаб этади, бу борада монотерапия самарасиздир [76].

Олиб бориладиган даво муолажасининг мураккаблиги [113]. Бунда даволаш режалари мураккаблигидан баъзи бир беморларда тескари ҳаракатлар кузатилиши ҳақида ҳам маълумотларга эгамиз. Мисол қилиб, дорилар сонининг кўпайиб кетиши, нафақат АГ туфайли, балки бошқа сурункали касалликлар туфайли терапиянинг мураккабланиши, полипрагмазия ҳолатлари [86]. Юқоридаги фикримизнинг исботи сифатида 2015 йилда Bramlage томонидан ўтқазилган 5831 нафар беморни ўз ичига олган [118] реал ҳаётда клиник амалиётда комбинирланган терапиянинг самарадорлиги баҳоланиши асносида 35-39% беморлар бир вақтда антигипертензив дориларни қабул қилиши, 66% беморлар бир вақтнинг ўзида гипертензив бўлмаган дори-дармонларни қабул қилиши аниқланди. Бу маълумотлар муҳим, сабаби турли дориларни биргаликда қўллаганда бир-бирининг самарадорлиги ва хавфсизлигига таъсир қилиши мумкин [114].

Гипертензия билан оғриган беморларда кўпинча бир нечта дори-дармонларни талаб қиладиган қўшимча касалликлари бўлиши мумкин. Шу сабабли битта таблетка билан уч компонентли комбинацияланган терапия бу муаммони бартараф этишда ёрдам беради ва даволаш самарадорлиги ҳамда даволашга мойилликни ошириш билан дозалаш мураккаблигини камайтириш орқали клиник самарадорликка эришади [86]. Бу борада Япония Гипертензия Жамияти (ЯГЖ) томонидан ишлаб чиқилган стратегия дори-дармонларга риоя қилиш ва қон босимини назорат қилишни яхшилашга қаратилган. Бунга кўра даволашга мойилликни ошириш ва даво режимга амал қилишни яхшилашда

таблеткалар сонининг камлиги ва бу, ўз навбатида, кам тиббий ҳаражатларга олиб келиши кўрсатилган [95]. АБни мақсадли даражага эришишда мойилликни ошириш борасида кузатишлар шуни кўрсатдики, тавсия этилган таблеткалар сони катта аҳамиятга эга [77,78]. Бунда битта таблетка кўринишида тавсия этилганда паст мойиллик <10%ни ташкил қилган, иккита таблетка кўринишида бу кўрсаткич ~20%гача ошган, учта таблетка қабул қилганда эса ~40%гача ошган ва беморларга бешта ва ундан ортиқ таблеткалар буюрилганда ҳаттоки 100% даволанишдан тўлиқ воз кечиш ҳолати кузатилган [77]. Дарҳақиқат ҳозирда ЮҚТ хавфини камайтириш учун комбинирланган таблеткадан фойдаланиш даволашга риоя қилишни яхшилаши [115] ва терапияга яхшироқ риоя қилиш ҳам қон босимини назорат қилишда, ҳам клиник нуқтаи назардан яхшироқ натижаларга олиб келиши ҳақида ишончли далиллар мавжуд [115,116,117]. Битта таблеткада қатъий белгиланган дозаларда тақдим этилганда, беморнинг даволанишга риоя қилишини яхшилаш билан бирга ЮҚТК билан касалхонага ётқизирилиш ва ҳаражатларни камайтиришда самаралироқдир [96,114]. Уч компонентли комбинациянинг иқтисодий жиҳатдан самарали бўлишининг 90% дан ортиқ эҳтимоли бор. Шу муносабат билан фармацевтика соҳасида ҳам турли хил тежамкорлик чоралари қўлланилмоқда [113].

Яқинда ўтқазилган популяцияга асосланган ретроспектив когорт тадқиқоти шуни кўрсатдики, бирламчи оқибатлар хавфи (ўткир миокард инфаркти, юрак етишмовчилиги ёки инсульт оқибатида ўлим ёки касалхонага ётқизишлар) фиксацияланган комбинацияни қатъий белгиланган дозали терапияни қабул қилган беморларда пастроқ бўлган [98]. Битта таблеткада периндоприл/индапамид/амлодипин комбинациясини қўллаш эркин комбинацияли периндоприл/индапамид/амлодипин қўллашдан кўра иқтисодий жиҳатдан самаралироқ бўлади [105]. Комбинацияланган антигипертензив терапия борасида бир нечта тадқиқотлар олиб борилишига қарамасдан, бу борада фиксацияланган комбинацияли терапия ҳамда эркин комбинациядаги терапия ўртасидаги таққослаш ҳали кўп изланишларни талаб

этади [96]. Периндоприл/индапамид/амлодипин комбинацияси ҳозирда ААФИ бўлган энг кўп ўрганилган уч компонентли ягона дори ҳисобланиб, гипертонияни даволаш бўйича халқаро кўрсатмалар ва тавсиялар билан қўллаб-қўвватланадиган далилларга асосланган дори комбинациясини таъминлайди.

Шундай қилиб, учта дорининг битта таблеткада фиксацияланган комбинацияси гипертонияни даволашда муҳим аҳамият касб этиб, ҳозирги вақтда ААФИ, ККБ ва тиазидга ўхшаш диуретик (индапамид)ни ўз ичига олган ягона уч компонентли антигипертензив дори препарати бўлиб, яхши бардошлиги билан самарали қон босимининг назоратини таъминлайди, саломатлик билан боғлиқ ҳаёт сифатини яхшилайдди.

II БОБ. МАТЕРИАЛ ВА ТЕКШИРУВ УСУЛЛАРИ

2.1-§. Беморларнинг клиник тавсифи ва текширув дизайни

Тадқиқотга киритиш учун ихтиёрий равишда розилиги имзоланган амбулатор даволанишда бўлган умумий 126 нафар аёл ва эркеклардан иборат АГ 1-3 даражали (ЕКЖ/ЕГЖ 2018) беморлар текширувга жалб этилди. Беморларнинг ўртача ёши 56.6 ± 9.1 ёш, АГ давомийлиги 10.3 ± 6.3 йил, эркеклар $n=62$ (49.2%), аёллар $n=64$ (50.8%) ташкил қилди. Текширувга киритилишдан олдин беморларда назоратланмаган АГ ташхисланган, беморлар икки компонентли антигипертензив дори воситаларини қабул қилган, аммо даволаниш доимийлиги бўлмаган.

Текширувдан истисно ҳолатлари: беморда яққол юрак етишмовчилиги (ФС III-IV), ностабил стенокардиянинг барча кўринишлари, юрак ритми ва ўтқазувчанлигининг бузилиши, охириги 6 ой ичида ўткир миокард инфаркти (ЎМИ), бош мияда ўткир қон айланиши ўткир бузилиши ўтқазган бўлса, оғир кўринишдаги модда алмашинувининг бузилиши ва қандли диабет, буйрак ва жигар етишмовчилиги, оғир ёндош касалликлар ҳамда текширувга бемор томонидан норозилик билдирганлар.

Даво муолажасини бошлашдан олдин умумий гуруҳда ўртача систолик артериал босим (САБ) 170.2 ± 14.3 мм с.у.ни, диастолик артериал босим (ДАБ) 100.1 ± 5.9 мм с.у.ни ташкил этди. Булардан АГ I даражаси 8.7% ни, АГ II даражаси 33,3% ни, АГ III даражаси 58% ни ташкил этиб, бу беморлар икки компонентли антигипертензив дори воситасида мақсадли артериал қон босим даражасига эришмаган беморлардир. Беморларнинг ўртача ёши 56.6 ± 9.1 ёшни ташкил қилди, давомийлиги эса ўртача 10.3 ± 6.3 йилни ташкил этди. 126 нафар беморлардан 64 (50.8%) нафари аёллардан иборат бўлиб, 62 (49.2%) нафарини эркеклар ташкил қилди. Текширувга жалб этилган беморлардан 20 (16%) нафарида қандли диабет (ҚД) аниқланди. Беморларнинг 37 нафари (29.3%) чекувчиларни ташкил қилди. 103 та бемор анамнези сўраб суриштирилганда наслий мойиллик аниқланди. ЕКЖ/ЕГЖ нинг 2018 йилги тавсиясига биноан

106 (83%) нафар беморларда чап қоринча гипертрофияси аниқланди, 80 (63.5%) ҳолатларда ИМҚ меъъридан баландлиги аниқланди.

Барча беморлар конверт усулида 2 гуруҳга бўлинди: 1-гуруҳ беморлари (n=64) уч компонентли антигипертензив дори воситалар: периндоприл, индапамид ва амлодипинни битта таблеткада жипсланган фиксацияланган ҳолатда, 2-гуруҳ (n=62) худди шу таркибли антигипертензив дори воситаларини эркин ҳолатда қабул қилди. Гуруҳларнинг жинс бўйича тақсимланиши бир биридан фарқ қилмади: 1- гуруҳда эркаклар n=34 (53.1%), аёллар n=30 (46.8%) ташкил қилди, 2-гуруҳда эркаклар n=28 (45.1%), аёллар n=34 (54.8%) ташкил қилди. Беморлар орасида ЮИК билан оғриган назоратланмаган АГ ли беморлар текширувга киритилгунгача муддатда антиишемик ва антигипертензив мақсадда бета-блокаторлар қабул қилган. Бета-блокатор қабул қилувчилар ўмумий гуруҳда 38% ни ташкил этган бўлиб гуруҳлар ўртасида ишончли фарқ бўлмаган. ЕГЖнинг 2023 йилги тавсияларига асосан АГ ва ЮИК бор беморларга бета-блокатор ва 3 компонентли АГТ буюрилган ва мақсадли даражага эришгунга қадар дозалар титрланган. Хар бир беморга индивидуал ёндашган ҳолда ЮИК бўлган гиперхолестеринемия кўзатилган беморларда ЕГЖ/ЕКЖ нинг тавсиясига асосан гиполипидемик даво сифатида розувастатин 10 мг/сут дозада берилди, юрак-қон томир касалликлари ташхисланганда антиагрегант даво сифатида ацетилсалицил кислота (75 мг/сут) тавсия этилди.

Ўмумий гуруҳдаги беморлар орасида 20 нафар бемор ҚД билан оғриганлиги аниқланди. Бунда 1-гуруҳда 11 нафар, 2-гуруҳда 9 нафарни ташкил этиб гуруҳлар ўртасида ишончли фарқ аниқланмади. Бу беморлар эндокринолог назорати остида қондаги глюкоза миқдорини инобатга олган ҳолда метформин дори воситаси қабулида бўлди.

Текширувдаги 1 гуруҳ барча беморларга уч компонентли фиксацияланган антигипертензив дори Триплексам (Servier, Франция) қабул қилди. Бошланғич ва максимал дозалар: периндопил 5/10 мг, индапамид 1,25/2.5 мг ҳамда амлодипин 5/10 мг дан иборат. 2-гуруҳда ҳам худди шу

дориларни периндопил 5/10 мг эркин ҳолатда (Престариум, Servier, Франция), индапамид 1,25/2.5 мг (Индап, PRO.MED.CS Praha a.s Чех Республикаси) ҳамда амлодипин бесилат 5 мг/10 мгни (Нормодипин, Gedeon Richter PLC Венгрия) эркин ҳолатда қабул қилди. Ҳар иккала гуруҳда ҳам даволашнинг 1-ва 3-ойларида дориларнинг дозалари титрлаб, токи мақсадли АБ даражасига етмагунча назорат қилинди. Бирламчи мақсадли АБ кўрсаткичлари САБ<140 мм с.у, ДАБ<90 мм с.у.га тенг бўлди, ESH/ESC 2018 йилги тавсияга асосан, беморлар даволашни яхши қабул қилганда мақсадли кўрсаткичлар САБ<130 мм с.у, ДАБ<80 мм с.у.га тенг бўлди ёки ўртача АБ 10% ва ундан кўп пасайиши деб белгиланди.

Текширув дизайнига кўра барча беморлар клиник кўрик, офис артериал қон босими, АБни суткалик мониторинг, эхокардиография (ЭХОКГ), доплерография (ДЭХОКГ), апланацион тонометрия, қондаги липид спектри, глюкоза миқдори, креатинин, қондаги сийдик кислотаси, суткалик сийдик таркибидаги микроальбиминурияни (МАУ), МАУ/пешобдаги креатинин таҳлили каби биокимёвий таҳлил текширувлари ўтказилди. 3 ой ҳамда 6 ойда тавсия этилган фармокотерапия фонида текширувдан ўтказилди. 2.1 жадвалда беморларнинг клиник хусусиятлари тақдим этилган. Текширув дизайни 1-расмда кўрсатилган.

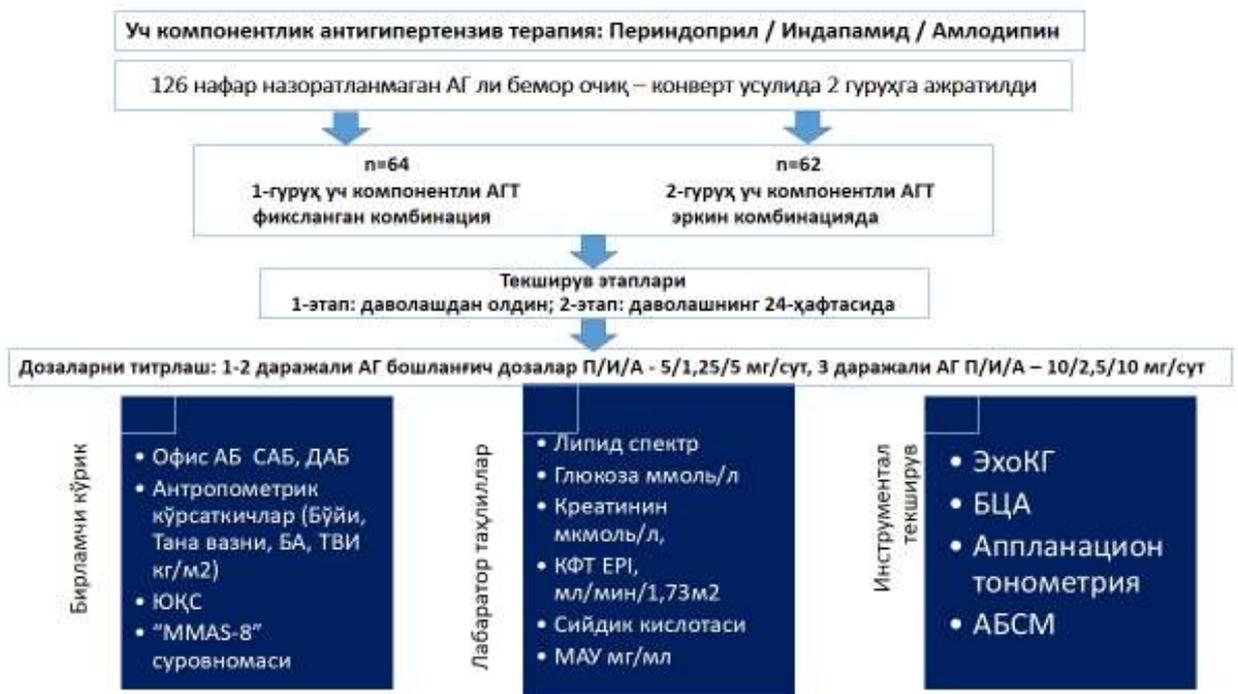
2.1-жадвал

Беморларнинг клиник хусусияти

Кўрсаткичлар	Умумий гуруҳ (n=126)	I гуруҳ (n=64) Фикс. комбинация	II гуруҳ (n=62) Эркин. комбинация
Наслий	103 (81,7%)	53 (82,8%)	50 (80,6%)
Чекиш	37 (29,3%)	21 (32,8%)	16 (25,8%)
ЮИК	73 (57,9%)	39 (61%)	34 (55%)
ҚД	20 (15,8%)	11 (17%)	9 (14,5%)
БМҚАЎБ	4 (3,1%)	3 (4,6%)	1 (1,6%)
СЮЕ	40 (31,7%)	21 (32%)	19 (30%)

ГК босқ	1	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	2	10 (8,0%)	3 (4,9%)	7 (11,3%)
	3	116 (92,0%)	61 (95,1%)	55 (88,7%)
Семизлик	0	43 (34,1%)	18 (28,1%)	25 (40,3%)
	1	55 (43,7%)	28 (43,7%)	27 (43,5%)
	2	20 (15,8%)	10 (15,6%)	10 (16,1%)
	3	8 (6,4%)	8 (12,5%)	0 (0,0%)
ЧКГ		106 (84,1%)	51 (79,7%)	55 (88,7%)
ДД		99 (78,6%)	48 (75,0)	51 (82,3%)

Эслатма: ЮИК-юрак ишемик касаллиги; ҚД-қандли диабет; БМҚАЎБ-бош мияда қон айланишни ўткир бузилиши; СЮЕ-сурункали юрак етишмовчилиги; АГ дар-артериал гипертензия даражалари; ГБ боқ-гипертония касаллиги босқичи; ЧКГ-чап қоринча гипертрофияси; ДД-диастолик дисфункция;



1-расм. Тадқиқотнинг клиник протоколи

2.2-§. Текшириш усуллари

2.2.1 Артериал босимни суткалик мониторинг АБСМ

Артериал босимни сутка давомидаги ўзгаришларини аниқлаш мақсадида артериал босимни суткалик мониторинг (АБСМ) BR-102 plus

(SCHILLER, Switzerland) аппарати ёрдамида 1 ва 6 ойлик антигипертензив терапия фонида баҳоланди. АБСМ артериал босимни назорат қилишда юқори клиник аҳамиятли бўлиб, АГли беморларни даволаш бўйича халқаро ва миллий тавсияларга киритилган [7]. Кундузи ҳар 30 минутда, кечаси ҳар 1 соатда АБни ўлчайди ва қайд қилади. Сутка давомида АБСМ дан олинган маълумотларга кўра суткалик АБ ўртача кўрсаткичи, кундузги АБ ўртача кўрсаткичи, тунги АБ ўртача кўрсаткичи баҳоланди. АБни меъёр даражасига кўра кундузги вақтда АБ 135/85 мм.с.у.дан ошмаслиги, тунги вақтда 120/70 мм.с.у.дан ошмаслиги, шу билан бирга сутка давомида максимал ва минимал АБ кўрсаткичлари кундузги ва тунги вақтдаги кузатилди. Шунингдек сутка давомида ўртача кундузги САБ ва ДАБ ҳамда ўртача тунги САБ ва ДАБ вариабеллиги баҳоланди. АБ вариабеллигининг вақтга боғлиқ нормативлари тариқасида: САБ учун кундузги ўлчамлардаги фарқ ва тунги ўлчамлардаги ўзаро фарқ 15 мм с.у.дан ошмаслиги, ДАБ учун кундузи ўлчамлар фарқи 14 мм с.у, тунги ўлчамлар фарқи 12 мм с.у.дан ошмаслиги қабул қилинган. АБни тунги пасайиш даражасига кўра: АБни тунги пасайиш даражаси 10% дан 20-22% ташкил этадиган нормал пасайиш - диппер, АБнинг тунги пасайиш даражаси етарли бўлмаган 0% дан 10% гача - нон-диппер, АБнинг тунги пасайиш даражаси меъёридан ортиқча, яъни 22% дан юқори – овер-диппер, АБнинг тунги пасайиши <0 дан паст бўлиб, тунги АБнинг кўтарилиши кузатилган - найт-пиккер суткалик профиль кўрсаткичлари аниқланди. САБ ва ДАБ ни тонги кўтарилиш тезлиги ўрганилди. Кундузги ва тунги вақтдаги САБ ва ДАБ юклама индекси, яъни АБни нишон аъзоларга кўрсатадиган юкламаси аниқланди.

2.2.2-§. Эхокардиография текшируви

Америка эхокардиографик жамияти (American Society of Echocardiography ASE) ҳамда Европа кардиоваскуляр мутахассислар ассоциациясини (European Association of Cardiovascular Imaging EACI) 2016 йилги тавсияларига асосан М-режаларида ультратовуш тизимининг “En Visor С” (“PHILIPS”, Голландия) ультратовуш аппарати ёрдамида текширилди. М-

режада текширув Penn Convention Method тавсияларига кўра парастернал соҳада ўтказилди. Юрак-ичи гемодинамикасининг қуйидаги кўрсаткичлари ўрганилди: охириги систолик ўлчам (ОСЎ) ва охириги диастолик ўлчамлар (ОДЎ), чап қоринча деворларининг диастоладаги қалинлиги - орқа девор ва қоринчалараро тўсик (ЧҚОДк, ҚАТк). Чап қоринча миокарди массаси (ЧҚММ) Devereux В.Р. ва ҳаммуаллифлар томонидан ишлаб чиқилган формула асосида ҳисобланади. [97,98]:

$$\text{ЧҚММ} = 1,04 * [(\text{ОДЎ}_{\text{чк}} + \text{ҚАТк} + \text{ЧҚОДк})^3 - \text{ОДЎ}_{\text{чк}}^3] - 13,6 \quad (\text{г}).$$

ЧҚММнинг индекси (ЧҚММИ) ЧҚММни тана юзаси майдонига нисбати деб олинди. ЧҚГ ташхиси эркакларда ЧҚММИ $\geq 115 \text{ г/м}^2$ бўлганида, аёлларда эса ЧҚММИ $\geq 95 \text{ г/м}^2$ бўлганда ташхисланади [97,98]. Семизликка мойил, ортиқча тана вазни бор беморларда чап қоринча миокарди массасини даражага кўтарилган бўй ўлчамига нисбатан олинши (тана юзаси майдони), яъни индексациялаш кўлланилади. Допплер-Эхокардиография ёрдамида эрта диастолик тўлдириш тезлигини (Е) кеч диастолик тўлдириш тезлигига (А) нисбати (Е/А) орқали юракнинг диастолик функциясини баҳолаш билан бирга чап бўлмача ўлчами ва чап бўлмача ҳажм индекси ўлчанди [97,98]. Чап бўлмача дилатациясини аниқлаш диастолик дисфункциянинг диагностикасига кўшимча далил бўлади. Чап бўлмача ўлчамини унинг индексланган ҳажм ўлчами бўйича баҳолаш тавсия этилади (ЧБҲи). Чап бўлмачанинг ҳажмий индекси (мл/м^2) < 34 [1].

2.2.3-§. Аппланацион тонометрия

Аппланацион тонометрия марказий АБни баҳоловчи ноинвазив текширув бўлиб, SphygmoCor (AtCor Medical, Австралия) аппарати ёрдамида ўтказилади. Марказий импульс тўлқинининг таҳлили асосида нафақат аортадаги марказий босим даражасини, балки бир қатор кўшимча кўрсаткичларни ҳам аниқлашда ёрдам беради: марказий ва периферик артериялардан ҳосил бўлган пульс тўлқини орқали САБ ва ДАБ, пульс босими, эрта систолик босимнинг пикка кўтарилиш чўққисини аниқланади. Марказий САБ, марказий ДАБ, марказий пульс босими, аортал аугментация - (АА), марказий аугментация индекси (АІх), шу билан бирга кўшимча аугментация

индекси юрак қисқариш сони (ЮҚС) 75 та мин- Alz@HR75 ни ҳам аниқланади. Текширувни ўнг қўл, чап қўл ва ўнг оёққа ЭКГ электродларини улаш билан бирга ўтказилади. Аппланацион тонометрия орқали артериялар қаттиқлигини аниқлайдиган ноинвазив усул пульс тўлқинининг тезлигини (ПТТ) ўлчашга асосланган. 2023 йилги ЕГЖ/ЕКЖ тавсияларида ПТТ 10 м/сек деб қабул қилинган. ПТТни ўлчаш клиник шароитда қўлланиладиган енгил, такрорланувчи усул бўлиб, аортанинг қаттиқлигини аниқловчи “олтин стандарт” усули ҳисобланади [7].

2.2.4-§. Уйқу артерияларининг ультратовушли текшируви

Уйқу артерияларининг ультратовуш текшируви (УТТ) - дуплекс сканерлаш усулида “En Visor C” (“PHILIPS”, Голландия) аппарати ёрдамида ўтказилди. Уйқу артерия итима медиа қалинлигини (ИМҚ) аниқлаш частотаси 7 МГц бўлган ультратовуш чизиқли датчикка эга ЭКГ мосламаси билан бирлаштирилган ва томирлар текширувига дастурланган ультратовушли тизимларда ўтказилди. Бу текширув орқали куйидаги параметрларни ўргандик:

- Умумий уйқу артериясининг олди ва орқа деворларининг максимал ИМҚ дистал, бифуркация сатҳида ва ички уйқу артериясининг проксимал қисмида ўлчанади;
- Умумий уйқу артериясининг орқа деворининг дистал сатҳида максимал ИМҚ ўлчанади;
- Умумий уйқу артериясининг ўртача ИМҚ орқа деворининг дистал сатҳида ўлчанади;
- Умумий уйқу артерияси дистал қисмидаги олд ва орқа деворлар, бифуркация зонаси, ички уйқу артериясининг чиқиш жойи – чап ва ўнг томондан ўртача ИМҚ ҳисобланади.

2.2.5-§. Қон зардоби таркибидаги липид, глюкоза, креатинин ва сийдик кислоталарни аниқлаш

Қон зардоби таркибидаги липид, глюкоза, креатинин ва сийдик кислоталарининг миқдорини аниқлашда “Daytona TM” биохимик анализатор,

“Rendox” (Буюк Британия) фирмасини ферментатив усулида аниқланди. Буйраклар функциясини СКD-Epidemiology Collabaration 2009 формуласи бўйича ҳисобланган коптокчалар фильтрациясининг тезлиги (КФТ) га мувофиқ амалга оширилади. Формулага кўра беморнинг ёши, қондаги креатинин миқдори, жинси ҳамда ирқи инобатга олинади. Ҳисобланган КФТ нинг бирлиги мл/мин/1.73м², бунда 1.73м² тана юзасининг ўлчами. Аёллар учун натижа 0.742 га кўпайтирилади [21].

2.2.6-§. Суткалик пешоб таркибидаги микроальбиминурияни аниқлаш

Суткалик пешоб таркибидаги микроальбиминурияни (МАУ) аниқлаш учун эрталабки пешобни “Daytona TM” биохимик анализаторида “Rendox” (Буюк Британия) фирмасини ферментатив усули ёрдамида аниқланди. Пешобда оқсил экскрецияси бўйича нормоальбуминурия (0 дан 30мг/сут), МАУ (30 дан 300 мг/сут) ва яққол протеинурия (300мг/сут дан ортиқ) ажратилди.

2.2.7-§. Антигипертензив терапияга мойилликни баҳолаш. MMAS-8 (Morisky Medication Adherence Scale – 8-item) сўровномаси

MMAS-8 (Morisky Medication Adherence Scale – 8-item) сўровномаси беморларнинг дори воситаларини қабул қилишга бўлган кўникмаларини баҳолаш мақсадида ишлатиладиган сўровнома. Ушбу сўровнома 8 саволдан иборат бўлиб, ҳар бир саволга бемор томонидан билдирилган тасдиқ жавоби 1 баллдан баҳоланади. Бунга кўра дори воситасини қабул қилиш одатлари, жумладан, унутувчанлик, бемор ўзини яхши хис этганда даволаш режасини бузиши ва дори воситаларини қабул қилишга бўлган муносабати билан боғлиқ саволлар берилади. Баллар йиғиндиси натижалари кўра 8 балл тўплаганлар даволашга мойиллик “яхши”, 6-7 балл тўплаганлар даволашга мойиллик “ўртача” ҳамда 5 бал ва ундан паст тўплаганлар даволашга мойиллик “паст” деб баҳоланади. Бу сўровнома, айниқса, назоратланмаган артериал

гипертония билан оғриган беморларда мақсадли кўрсаткичга эришишда даволашга бўлган мойилликни баҳолашга муҳим аҳамиятга эга ҳисобланади.

2.2.8-§. Натижаларни статистик таҳлил қилиш усуллари

Олинган натижалар статистик ишлови Microsoft Excel 2010 маълумотлар базасида Statistica 10.0 дастурини қўллаш орқали ўтказилди. Олинган натижалар қуйидаги кўринишда ифодаланди: ўртача (M)±стандарт чекланиш (SD), шунингдек мединана (Me), қуйи ($Q1$) ва юқори ($Q3$) квантиллар. Тақсимланиш турига кўра узлуксиз катталикларнинг фарқлари статистик аҳамиятини аниқлаш учун Стъюдентнинг t -мезони (параметрик тақсимланишда) ва Уилкоксон мезонлари, Манн-Уитнинг U -мезони (нопараметрик тақсимланишда) қўлланилди. Дискрет ўзгарувчиларни таққослаганда χ^2 мезони қўлланилди. Бир неча намуналарнинг медианалари тенглигини текшириш учун Краскел Уоллиснинг бир томонлама дисперсион таҳлили қўлланилди. Миқдорий белгиларнинг корреляцион боғлиқлигини баҳолаш учун чизикли регрессия услублари ва корреляцион таҳлил (Сперменнинг корреляция коэффиценти) қўлланилди. Фарқлар ва корреляцион боғлиқликлар $p < 0,05$ да статистик аҳамиятга эга деб ҳисобланди. Гуруҳлар ичидаги динамик ўзгаришларни баҳолаш учун белгилар мезони, t мезони қўлланилди. 3 тадан ортиқ гуруҳларни таққослаш учун ANOVA таҳлил вариантыдан фойдаланилди.

III БОБ. ТАДҚИҚОТ НАТИЖАЛАРИ

3.1-§. Юқори хавфга эга назоратланмаган АГли беморларда артериялар эрта қариши билан боғлиқ клиник ва функционал предикторларни аниқлаш ҳамда нишон аъзоларининг шикастланишини баҳолаш

Тадқиқотимиз давомида беморлар конверт усулидан фойдаланган ҳолда 2 гуруҳга бўлинган. Даволаш бошланишидан олдин клиник кўрсаткичлар, хавф омиллари ва нишон аъзоларининг шикастланиш белгилари беморларнинг умумий гуруҳида (n=126) ва ҳар бир гуруҳда алоҳида таҳлил қилинди: 1-гуруҳ периндоприл/индапамид/амлодипиннинг фиксацияланган комбинациясининг ҳамда 2-гуруҳ бу учта дорининг алоҳида (эркин) комбинацияси. Беморларнинг ўртача ёши 56.6 ± 9.1 ёшни ташкил этди. Умумий гуруҳда ҳам, 1 ва 2-гуруҳларга бўлинганда ҳам эркаклар ва аёллар нисбати бир хил бўлган: умумий гуруҳда аёллар 50.8%, эркаклар 49.2%, 1-гуруҳда аёллар 46.8%, эркаклар 53.1%, 2-гуруҳда аёллар 54.8% ва эркаклар 45.1%.

Тадқиқотимизда жалб этилган беморларнинг текширувгача бўлган муддатда қабул қилган гипотензив дори воситаларини 126 нафар беморда таҳлил қилиш жараёни шуни кўрсатдики, 20 нафар (15.9%) беморлар 3 компонентли АГТ қабул қилишига қарамасдан дори воситасининг дозаси етарли бўлмаслиги ҳамда номуносив комбинация сабабли мақсадли кўрсаткичга эришмаган. 100 нафар (79.4%) беморлар икки компонентли АГТ да жумладан, 38 нафар (30.1%) бемор ААФИ/АРА+ККБ комбинациясини, 31 нафар (24.6%) беморлар ААФИ/АРА+диуретик комбинациясини, 7 нафар (5.5%) беморлар ААФИ/АРА+ББ, 3 нафар (2.38%) беморлар диуретик ва ББ, 16 нафар (12.7%) бемор диуретик+ККБ, ББ ва ККБ ни 1 нафар (0.79%) бемор қабул қилган. АГ 3 даража бўлишига қарамасдан 6 нафар (4.7%) беморлар етарлича комбинацияда эмас, балки монотерапияда бўлган. Суриштирув давомида 4 нафар (3.17%) бемор номуносив комбинация ААФИ+АРА дан фойдаланиб келган. Шундай қилиб, беморларнинг иккала гуруҳи хавф

омиллари, нишон аъзоларнинг шикастланиши ва клиник ҳолатлари каби кўрсаткичлар бўйича фарқ қилмади (3.1-жадвал).

3.1-жадвал. АГ билан оғриган беморларнинг хавф омиллари, нишон аъзоларнинг шикастланиши ва қўшилган клиник ҳолатлар

Кўрсаткичлар	Умумий гуруҳ n=126	I-гуруҳ n=64	II-гуруҳ n=62
Аёллар, n (%)	64 (50.8%)	30 (46.8%)	34 (54.8%)
Эркаклар, n (%)	62 (49.2%)	34 (53.1%)	28 (45.1%)
Чекувчилар n (%)	37 (29.3%)	21 (32.8%)	16 (25.8%)
ЮИК. СтЗС ФС II, n (%)	73 (57.9%)	39 (61%)	34 (55%)
ҚД 2 тури, n (%)	20 (15.8%)	11 (17%)	9 (14.5%)
БМЎҚАБ, n (%)	4 (3.01%)	3 (4.6%)	1 (1.6%)
СЮЕ ФС I-II, n (%)	40 (31.7%)	21 (32%)	19 (30%)
Семизлик, n (%)	100 (69,9%)	50 (69,4%)	50 (70,4%)
ЧҚГ, n (%)	106 (83%)	51 (79.6%)	55 (88.7%)
ЧҚДД, n (%)	99 (78.6%)	48 (75%)	51 (82.3%)
ИМК >0,9 мм n (%)	80 (63.5%)	41 (64%)	39 (63%)
МАУ, n (%)	62 (49%)	34 (53%)	28 (45%)
ПТТ>10 м/с, n (%)	80 (56%)	42 (58.3%)	38 (53.5%)

Эслатма: ЮИК. СтЗС – юрак ишемик касаллиги, стабил зўриқиш стенокардия, функционал синф; ҚД – қандли диабет; БМЎҚАБ – анамнезида бош миёда ўткир қон айланиш бузилиши; СЮЕ – сурункали юрак етишмовчилиги; ЧҚГ – чап қоринча гипертрофияси; ЧҚДД – чап қоринча диастолик дисфункцияси; ИМК – интима медиа қалинлиги уйқу артериясини; МАУ – микроальбуминурия; ПТТ – пульс тўлқини тезлиги.

Учдан ортиқ хавф омилларининг мавжудлиги (чекиш, семизлик, дислипидемия, гипертензия) ва нишон аъзоларнинг шикастланиши 2018 ва 2023 йилги ESC/ESH тавсияларига асосан юқори ва жуда юқори юрак-қон томир хавфини белгилайди. Аниқланган барча кўрсаткичлар - чап қоринча гипертрофияси (ЧҚГ), чап қоринча диастолик дисфункцияси (ЧҚДД), умумий уйқу артериясининг интима медиа комплекси (ИМК) қалинлигининг ошиши, пульс тўлқинининг тезлиги (ПТТ), микроальбуминурия (МАУ), анамнезидан

охирги 3 йил олдин ўтказган миокард инфаркти ва бош миёда қон айланиш ўткир бузилиши, ЮИК стабил зўриқиш стенокардияси I-II ФС, 2-тур қандли диабет ва хавф омиллар кўрсаткичлари бўйича 1- ва 2- гуруҳ беморларида статистик фарқ аниқланмади.

Икки компонентли АГТга резистент беморларнинг даволашдан олдин САБ ва ДАБ ўртача кўрсаткичлари АГ таснифининг 2-даражасига тенг бўлди: САБ 170.2 ± 14.3 мм с.у. ва ДАБ 100.1 ± 5.9 мм с.у. (3.2-жадвал).

3.2-жадвал. АГ билан оғриган беморларнинг даволашдан олдинги босқичдаги ўртача клиник, функционал ва лаборатор кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Умумий гуруҳ n=126	I-гуруҳ n=64	II-гуруҳ n=62
	M±SD Me [Q1; Q3]	M±SD Me [Q1; Q3]	M±SD Me [Q1; Q3]
Ёш	56.6 ± 9.1 58 [50;70]	55.7 ± 9.3 55.7 [46;70]	57.5 ± 8.9 59 [51.2;70]
ТВИ (кг/м ²)	30.8 ± 4.1 31 [27.7;39.6]	30.6 ± 4.5 30.6 [27.3;39.6]	31.1 ± 3.6 31.1 [28.2;39.06]
САБ (мм с.у.)	170.2 ± 14.3 170 [160;210]	170.7 ± 13.9 170 [160;200]	169.7 ± 14.6 170 [160;210]
ДАБ (мм с.у.)	100.1 ± 5.9 100 [100;120]	100.06 ± 5.04 100 [100;120]	100.2 ± 6.7 100 [100;120]
Ўртача АД (мм с.у.)	123.5 ± 7.6 123.3 [120;150]	123.6 ± 7.2 123.3 [120;142.6]	123.4 ± 8.1 123.3 [120;150]
ПТТ > 10 м/с	11.02 ± 2.6 10.8 [9;22.8]	11.03 ± 2.7 10.9 [9.1;22.8]	11.01 ± 2.4 10.6 [9.1;18.7]
ЧҚММИ, г/м ²	139.9 ± 32.8 136.8 [117;237.7]	139.2 ± 32.7 136.6 [116.8;208.7]	140.8 ± 32.9 137.9 [121;237.7]
ИМҚ, мм	1.027 ± 0.19 1 [0.9;1.5]	1.02 ± 0.19 1 [0.9;1.5]	1.02 ± 0.19 1 [0.9;1.4]
Глюкоза, ммоль/л	6.25 ± 2.6 5.4 [5;17.9]	6.2 ± 2.2 5.4 [5;15.4]	6.3 ± 2.97 5.2 [4.9;17.9]
Креатинин, мкмоль/л	92.3 ± 18.7 92 [80;144]	93.3 ± 19.5 92 [78;144]	91.4 ± 17.8 91.4 [81;130]
КФТ < 60 мл/мин/1,73 м ²	71.2 ± 14.5 69 [60;108]	71.9 ± 14.5 71 [61;106]	70.45 ± 14.6 69 [60;108]
МАУ	43.6 ± 42 29.8 [15.1;212.8]	45.7 ± 41.5 32.5 [16.2;212.8]	41.4 ± 42.4 25.4 [4.7;200]

Сийдик кислота, мг/дл	6.22±1.75 6.2 [4.9;11.2]	6.26±1.4 6.2 [5.2;9.4]	6.1±2 6.1 [4.7;11.2]
Умумий холестерин, мг/дл	206.5±48.7 205 [173.2;364]	205.2±47.9 207 [169;321]	207.7±49.5 203 [176;364]
ТГ, мг/дл	166.8±82.1 156 [106.5;407]	164.1±81.6 148 [98.25;402]	169.6±82.5 163 [110.5;407]
ХС ПЗЛП, мг/дл	123.3±43.8 124 [101.2;274]	126.1±44.5 129 [103.7;219]	120.4±42.8 122 [100;274]
ХС ЮЗЛП, мг/дл	44.7±11.1 43 [37;97]	44.54±11.7 43 [37.5;97]	44.8±11.6 43 [37;80]
АИ	3.62±1.07 3.4 [3;6.9]	3.64±1.05 3.4 [3;6.2]	3.6±1.08 3.4 [3;6.9]

Эслатма: ТВИ – тана вазни индекси; САБ – систолик артериал босим; ДАБ – диастолик артериал босим; ЧҚММИ – чап қоринча миокард масса индекси; ИМК умумий уйқу артерияси интема медиа қалинлиги; ПТТ – пульс тўлқини тезлиги; КФТ – коптокчалар филтрлаш тезлиги, ТГ – триглицеридлар; ХС ПЗЛП – паст зичликли липопротеин холестерин; ХС ЮЗЛП – юқори зичликли холестерин липопротеин; АИ – атероген индекси.

Сўнги йилларда гипертонияли беморларда юрак, бош мия ва буйрақлар томонидан асоратларнинг олдини олиш ва мақсадли АБ кўрсаткичига эришиш бўйича “глобал васкуляр протекция” ибораси кенг қўлланилмоқда. Глобал васкуляр протекцияни назарда тутиб, артериялар эрта қариш жараёни – артериосклерознинг нечоғли назоратланмаган ва юқори хавф АГли беморларда хавф омилларига боғлиқлиги таҳлил қилинди. Бунда қон томир эрта қариши кўрсаткичи ПТТ ошишига дахлдор хавф омиллари ва нишон аъзолар шикастланиш маркёрлари билан корреляцион алоқалар баҳоланди.

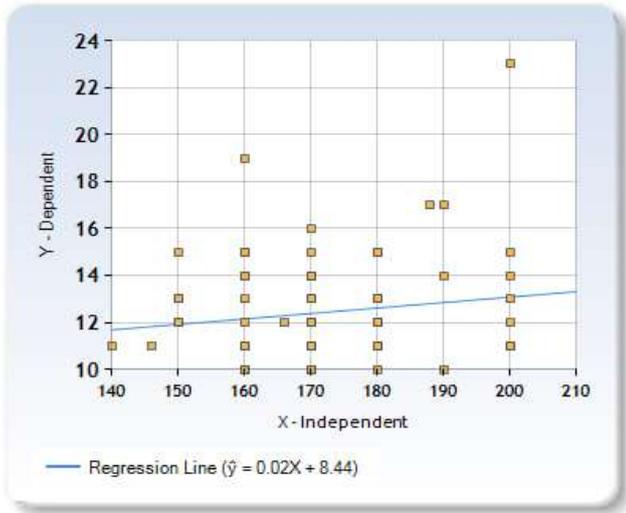
Тадқиқотимизга киритилган 126 нафар назоратланмаган АГ билан хаста беморларда аниқланган хавф омиллари ва қон томир қариши предиктори ПТТ >10 м/с бўлганда орасида маълум корреляциялар аниқланди. Жумладан, бемор ёши ($r=0.236$, $p=0.010$), ЧҚГ ($r=0.185$, $p=0.046$), қоринчалараро тўсиқ (ҚАТ) ($r=0.222$, $p=0.016$), қоринчалараро тўсиқ нисбий қалинлиги (ҚАТ НК) ($r=0.195$, $p=0.035$), қон зардобидаги глюкоза миқдори ($r=0.357$, $p=0.000$), СЮЕ ($r=0.244$, $p=0.010$), уйқу артериясининг ИМК қалинлиги ($r=0.254$, $p=0.007$) билан мусбат коррелициялар, ЮЗЛПХС ($r=-0.208$, $p=0.028$) эса манфий корреляцион боғлиқлик кўрсатилди.

Артериосклероз ривожланиши ва артериялар қариш жараёнида юқори артериал босимнинг патогенетик ўрни аниқланган ишончли корреляцияларда кўрсатилди, жумладан офис АБ, суткалик АБ профили ва марказий АБ кўрсаткичлари ПТТ билан мусбат корреляцион боғлиқликда бўлди: САБ ($r=0.256$, $p=0.005$), ўртача АБ ($r=0.236$, $p=0.010$), ўртача суткалик САБ ($r=0.244$, $p=0.013$), ўртача кундузги САБ ($r=0.229$, $p=0.019$), ўртача тунги САБ ($r=0.255$, $p=0.009$), кундузги САБ юклама индекси ($r=0.313$, $p=0.002$), тунги САБ юклама индекси ($r=0.223$, $p=0.024$), аппланацион тонометрия ёрдамида аниқланган P1 - елкада 1-чўққидаги босим ($r=0.373$, $p=0.000$), PТI syst - систола вақтидаги ўртача систолик босим ($r=0.220$, $p=0.029$), марказий пульс босими ($r=0.228$, $p=0.015$), марказий САБ ($r=0.239$, $p=0.011$). Ўртача АБ нинг тунги пасайиш даражаси ($r=-0.210$, $p=0.033$) ва Бакбер индекси ($r=-0.244$, $p=0.015$), яъни диастолик ва систолик босим вақтининг интеграл нисбатини ифодаловчи систола вақтида юрак мушаги миокарднинг кислород билан таъминланиши ва талабини ўлчови, ПТТ билан манфий ўрта даражали ишончли корреляцион боғлиқликларни кўрсатди.

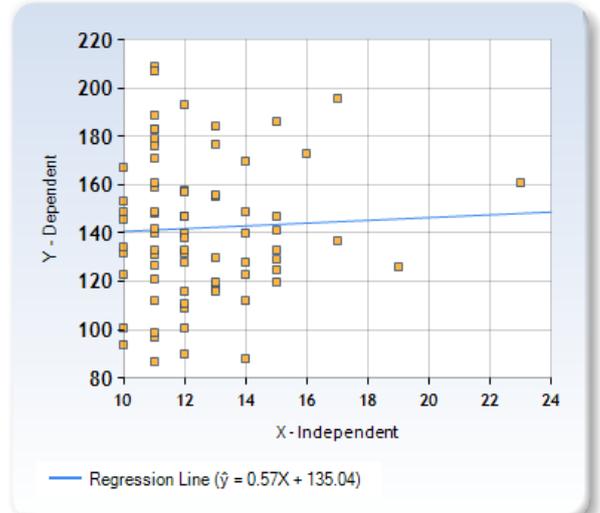
ПТТ <10 м/с бўлган беморларда ҳам юқорида қайд этилган барча кўрсаткичлар билан корреляцион боғлиқликлар ўрганилди, ягона кўрсаткич бу беморларни ёши ($r=0.357$, $p=0.018$) билан ишончли мусбат корреляцион алоқалар аниқланда, бошқа кўрсаткичлар билан бу алоқалар қайд этилмади.

Пульс тўлқини тезлиги САБ, САБ ЮИ, ЧҚММИ, ҚАТ НҚ, наҳорги глюкоза ва ЮЗЛП ХС миқдори билан чизиқли регрессион боғланиш аниқланди (3.1-расм).

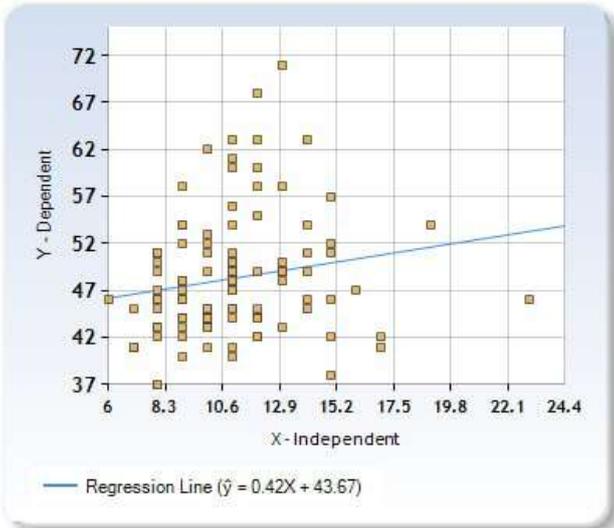
ПТТ&САБ



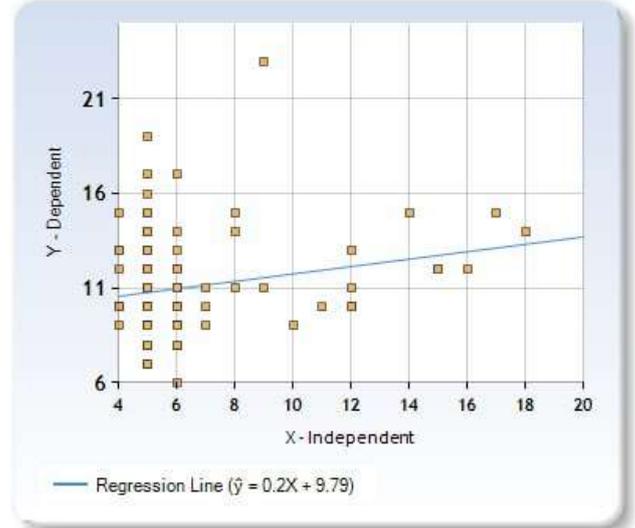
ПТТ&ЧҚММИ



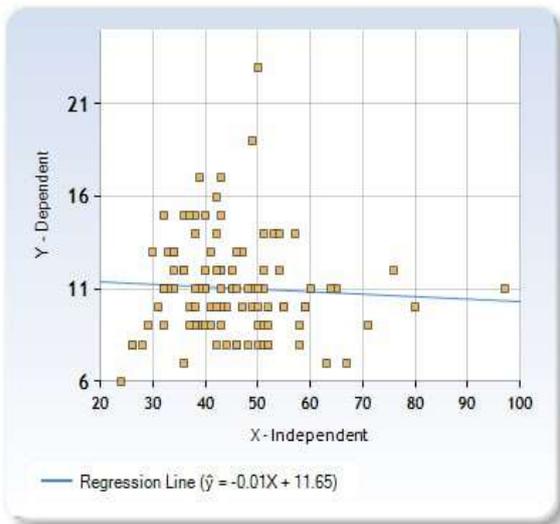
ПТТ&ҚАТ НҚ



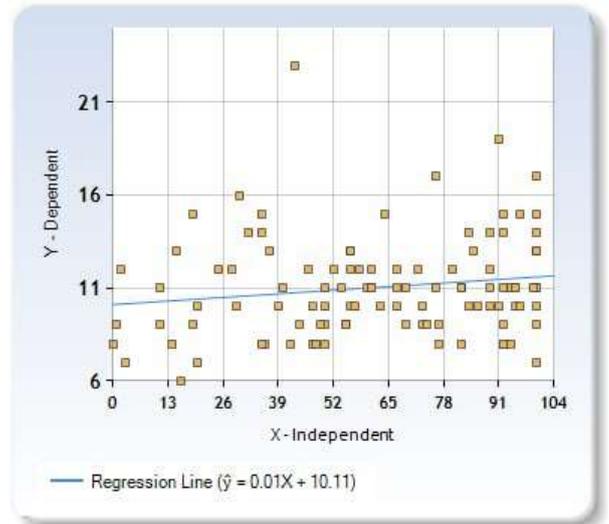
ПТТ&наҳорги глюкоза



ПТТ&ЮЗЛПХС



ПТТ&САБ ЮИ



3.1-расм. Пульс тўлкини тезлиги САБ, ЧҚММИ, ҚАТ НҚ, нахорги глюкоза, ЮЗЛП ХС, САБ ЮИ миқдори билан чизиқли регрессион боғланиши

Шунингдек артериосклероз кўрсаткичи бўлган ПТТ >10 м/с ва ПТТ <10 м/с бўлган барча беморларда гемодинамик кўрсаткичларни қиёсий солиштириш амалга оширилди. Олинган натижаларга кўра, артериосклероз ташхисланган беморларда САБ ни барча усулда ўлчанганда яъни, САБ офис ўлчови, ўртача суткалик САБ, ўртача кундузги САБ, ўртача тунги САБ, марказий САБ ҳамда марказий ПБ кўрсаткичлари билан ишончли устунлик қайд этилди (3.3-жадвал).

3.3-жадвал. Гемодинамик кўрсаткичларни ПТТ >10 м/с ва ПТТ <10 м/с бўлган беморларда қиёсий солиштириш

Кўрсаткичлар	ПТТ >10 м/с	Р	ПТТ <10 м/с
САБ мм.с.у.	173.24±13.76	0.0009	164.2±12.61
ДАБ мм.с.у.	100.86±5.79	и.э	98.74±5.7
Ўрт.сут САБ мм.с.у.	152.67±17.02	0.0005	141.44±16.64
Ўрт.сут ДАБ мм.с.у.	91.05±12.24	и.э.	88.17±15.08
Ўрт.кун САБ мм.с.у.	153.98±17.26	0.046	143.78±17.8
Ўрт.кун ДАБ мм.с.у.	91.05±12.24	и.э.	88.17±15.08
Ўрт.тун САБ мм.с.у.	148.14±21.6	0.0028	134.76±16.07
Ўрт.тун ДАБ мм.с.у.	87.17±14.32	и.э.	81.83±13.09
мСАБ мм.с.у.	165.13±15.04	0.0054	154.84±17.5
мДАБ мм.с.у.	91.25±10.6	и.э.	88.48±9.99
м ПБ мм.с.у	75.11±15.8	0.011	69.04±17.86

Элатма: ПТТ-пўлс тўлкини тезлиги, САБ – систолик артериал босим; ДАБ – диастолик артериал босим, Ўрт.АБ. – ўртача артериал босим; Ўрт.суткалик – ўртача суткалик; Ўрт.кундузги – ўртача кундузги; Ўрт.тунги – ўртача тунги; мСАБ марказий систолик артериал босим; мДАБ марказий диастолик артериал босим; мПБ марказий пульс босими; ПТТ >10 м/с ва <10 м/с ўртасидаги ишончлилик фарқлари;

Шундай қилиб, “глобал васкуляр протекция” нуктаи назаридан юқори хавфга эга назоратланмаган АГли беморларда артериялар қаришининг предикторлари сифатида беморлар ёши, гипергликемия, ЮЗЛП ХС пасайиши, юрак-қон томир ремоделланиш маркёрлари - ЧҚГ ва уйқу артерияси ИМҚ калинлиги, САБнинг офис, суткалик профили ва марказий кўрсаткичлари билан ишончли корреляцион боғлиқликлар аниқланди. Демак, артериосклероз жараёнини олдини олиш учун нафақат антигипертензив даволашни такомиллаштириш, балки ўзгарувчан хавф омиллари ва нишон аъзолар шикастланишининг назорат қилишни тақозо этади.

**3.2-§. Уч компонентли антигипертензив дори воситалари
комбинациясини фиксацияланган ва эркин комбинацияли
режаларининг антигипертензив самарадорлигини ва мақсадли АБга
эришиш даражасини таққослаш**

Кейинчалик олинган кўрсаткичларда 24 ҳафталик даволаш фонида уч компонентли комбинацияли АГТ самарадорлиги таҳлил қилинди. Фиксацияланган комбинацияли гуруҳда ҳам, АГТ нинг эркин комбинацияли гуруҳда ҳам бир турдаги ўлчовлар ёрдамида қон босимининг сезиларли даражада пасайишига эришилди (3-жадвал). Шу билан бирга 24 ҳафталик даволаш натижасида фиксацияланган гуруҳда САБ, ДАБ ва Ўрт АБ пасайиш даражаси эркин комбинацияли гуруҳга қараганда ишончли фарқ ($P < 0,0001$) кўрсатди. 24-ҳафталик даволаш натижасида, асосий мақсадли қон босим даражаси $< 140/90$ мм с.у биринчи гуруҳда 94.4% беморда, иккинчи гуруҳда 83.3% беморда эришилди ($\chi^2=7.471$, $P=0,006$). Тавсия этилган мақсадли қон босими даражаси $< 130/80$ мм с.у биринчи гуруҳда беморларнинг 70% да, иккинчи гуруҳда 42% да ($\chi^2=11,61$; $P=0,0001$) эришилди ва мақсадли даражаларга эришиш кўрсаткичлари бўйича 1-гуруҳ 2-гуруҳдан устувор бўлди. Шунингдек мақсадли ДАБ ≤ 80 мм с.у га 1-гуруҳдаги беморларнинг 88.8% да, 2-гуруҳдаги беморларнинг 77.3% да қайд этилган ($\chi^2=4,288$, $P=0,038$).

Қон босими даражалари таснифига кўра (ESH/ESC 2018, ESH 2023) 1-гуруҳдаги беморларнинг 12.5% оптимал қон босими даражасига (<120/80 мм с.у.), 57% нормал қон босими даражасига (<120-129 мм с.у ва/ёки 80-84 мм с.у.) ҳамда беморларнинг 30.5% юқори нормал қон босими (<130-139 мм с.у ва/ёки 85-89 мм с.у.); 2-гуруҳда нормал қон босими даражаси 42% га етди ва назоратланмаган гипертония билан оғриган беморларнинг 58% да юқори нормал даражада қон босими кузатилган. Шундай қилиб, иккита даволаш режимининг юқори ишончли антигипертензив самарадорлигига қарамасдан уч компонентли периндоприл/индапамид/амлодипин (1-гуруҳ) фиксацияланган комбинация эркин комбинацияга нисбатан бирламчи ва тавсия этилган мақсадли қон босими даражасига эришишида сезиларли устунликни кўрсатди.

Назоратланмаган гипертония билан оғриган беморларни даволаш вақтида АБ нинг суткалик профили сезиларли яхшиланди. Офисдан ташқари АБ ўлчовларига кўра иккала гуруҳ ҳам ўртача суткалик САБ/ДАБ (<130/80 мм с.у.) ва ўртача кундузги САБ/ДАБ (<135/85 мм с.у.) бўйича мақсадли қон босими кўрсаткичларига эришдилар. Бироқ ўртача суткалик САБ ва ДАБ нинг меъёрий қийматларига эришган беморларнинг сониди (фоизда) гуруҳлараро фарқ аниқланди: 1-гуруҳда беморларнинг 73.5% да ўртача суткалик САБ меъёрий қийматларига эришилди; 2-гуруҳдаги беморларнинг 58.14% да ўртача суткалик САБ нинг меъёрий қийматлари аниқланди ($\chi^2=4,337$, $P=0,037$); 1-гуруҳда беморларнинг 83.7% да, 2-гуруҳда беморларнинг 65.11% да ўртача суткалик ДАБ нинг меъёрий қийматларига эришилди ($\chi^2=8,527$, $P=0,003$), олинган натижалар 1-гуруҳда фиксацияланган комбинациянинг устуворлигини кўрсатди.

1- ва 2- гуруҳларда ўртача кундузги САБ ва ДАБ нинг мақсадли қийматларига эришган беморлар сониди фарқ йўқ: 1- ва 2- гуруҳлар учун мос равишда САБ учун 77.5% га нисбатан 72%, ДАБ учун 79.6% га нисбатан 74.4%. Ўртача тунги САБ (<120 мм с.у) бўйича, фақат 1-гуруҳда мақсадли кўрсаткичга эришилди, бу 2-гуруҳ билан солиштириганда гуруҳлараро фарқни

($p=0,028$) тавсифлайди, бунда, 1-гуруҳдаги ўртача тунги САБнинг мақсадли даражасига эришганлар 53.1% га етди, 2-гуруҳдаги беморларнинг 39.5% га нисбатан. 1-гуруҳдаги ўртача тунги ДАБ ҳам меъёрий қийматларга яқинлашди $70,01\pm 7,86$ мм с.у., 2-гуруҳдаги ўртача тунги ДАБ $73,12\pm 11,63$ мм с.у.га нисбатан, сезиларли фарқларсиз (3.3-жадвал).

3.3-жадвал. Уч компонентли антигипертензив дориларнинг фиксацияланган ва эркин комбинациясида 24 ҳафталик терапиянинг самарадорлигини офис ўлчовлари ва АБСМ кўрсаткичларига таъсири

Кўрсаткичлар	Гуруҳлар	Текширувдан олдин	Динамика	P1	P2	P3
САБ, мм с.у.	I	170,75±13,9	123,89±5,08	0,0001	иЭ	0,0001
	II	169,7±14,6	128,6±8,5	0,0001		
ДАБ, мм с.у.	I	100,06±5,04	77,53±4,83	0,0001	иЭ	0,0001
	II	100,2±6,69	80,61±6,6	0,0001		
Ўрт.АД, мм с.у.	I	123,6±7,17	92,98±4,3	0,0001	иЭ	0,0001
	II	123,39±8,05	96,61±6,39	0,0001		
Ўрт.сут САБ, мм с.у.	I	148,46±15,59	125±8,5	0,0001	иЭ	иЭ
	II	145,65±19,9	130,4±14,55	0,0001		
Ўрт.сут ДАБ, мм с.у.	I	89,5±11,4	75,6±7,5	0,0001	иЭ	иЭ
	II	89,4±15,25	78,9±10,06	0,0001		
Ўрт.кун САБ, мм с.у.	I	150,27±16,09	126,7±8,8	0,0001	иЭ	иЭ
	II	147,46±20,15	132,06±14,98	0,0001		
Ўрт.кун ДАБ, мм с.у.	I	90,87±11,8	77,3±7,7	0,0001	иЭ	иЭ
	II	90,28±13,26	80,28±10,46	0,0001		
Ўрт.тунги САБ, мм с.у.	I	143,08±18,9	115,7±21,6	0,0001	иЭ	0,028
	II	139,87±22,41	125,13±14,68	0,0001		
Ўрт.тунги ДАБ, мм с.у.	I	85,5±12,7	70,18±8,46	0,0001	иЭ	иЭ
	II	83,46±14,89	74±10,23	0,0001		

Эслатма: гр. – гуруҳлар; I – уч компонентли фиксацияланган комбинация; II – уч компонентли эркин комбинация; САБ – систолик артериал босим; ДАБ – диастолик артериал босим, Ўрт.АБ. – ўртача артериал босим; Ўрт.суткалик – ўртача суткалик; Ўрт.кундузги – ўртача кундузги; Ўрт.тунги – ўртача тунги; P1 – текширувдан олдинги ва 24 ҳафталик терапиядан кейинги кўрсаткичлар ўртасидаги ишончлилик фарқлар; P2 – текширувдан олдинги I ва II гуруҳлар ўртасидаги ишончлилик фарқлар; P3 – динамикада I ва II гуруҳлар ўртасидаги ишончлилик фарқлар;

Маълумки, қон босими кун давомида сезиларли тебранишларни намоён қилади ва кеча-ю кундуз ўзгарувчанлиги - вариабеллиги билан ифодаланади. Қон босимининг юқори вариабеллиги юрак қон-томир касалликлари, деменция, инсульт, буйрак функциясининг пасайиши ва ўлим учун мустақил хавф омилдир. Даволанишдан олдинги босқичда қон босимининг вариабеллиги таҳлил қилиш ҳар иккала гуруҳда САБ нинг ўртача суткалик, ўртача кундузги ва ўртача тунги кўрсаткичларнинг ошганлигидан далолат берди, ДАБ суткалик вариабеллик меъёрий чегаралардан ошмади. 24 ҳафталик уч компонентли комбинацияланган АГТ нинг натижалари икки режимнинг САБ нинг ўртача суткалик, ўртача кундузги ва ўртача тунги вариабеллик кўрсаткичларига самарали таъсирини кўрсатди. ДАБ вариабеллик стандарт қийматлардан ошмаса ҳам, 1-гуруҳдаги даволанувчиларда сезиларли даражада камайди.

Артериал босим юклама индексининг (АБ ЮИ) ўртача суткалик, кундузги ва тунги қийматлари сутка давомида 25% дан ошмаслиги керак. АБ ЮИ нинг кун давомида юқори бўлиши нишон аъзоларга АБнинг асл, ҳақиқий юкламасидан далолат беради ва НАГСШ га олиб келади. Текширув натижасида АБнинг суткалик профили бузилишлари билан бир қаторда АБ ЮИ нинг юқори кўрсаткичлари аниқланди. 24 ҳафталик уч компонентли АГТда бўлган беморларнинг АБСМ кўрсаткичларига кўра сутка давомида САБ ва ДАБ юклама индексининг сезиларли пасайишига қарамасдан, кундузи ва тунги САБ ва ДАБ юклама индекси 1-гуруҳда 2-гуруҳга нисбатан ишончли даражада камайди ва меъёрий даражага етди (3.4-жадвал). 3.1 кичик бўлимда таъкидланганидек, ЮИК Стабил стенокардия I-II ФС ташхиси қўйилган беморлар, ўрганилаётган гуруҳларда тенг тақсимланган: 1-гуруҳда 57% ва 2-

гурухда 55%, баъзи беморлар эса бета-блокаторларни қабул қилишган. Аммо шунга карамай, даволанишдан олдинги босқичда юрак уриш тезлиги назорат қилинмади ва 1-гурухда $82,8 \pm 10,59$ зарба/мин, 2-гурухда $78,96 \pm 9,07$ зарба/мин ни ташкил этди. Уч компонентли комбинацияни ҳар икки режимда АГТ фонида юрак уриш тезлигининг сезиларли даражада пасайиши 1- ва 2-гурухларда мос равишда 10 ва 9 зарба/мин билан қайд этилди.

**3.4-жадвал. Уч компонентли антигипертензив дориларнинг
фиксацияланган ва эркин комбинациясида 24 ҳафталик терапиянинг
самарадорлигини АБСМ кўрсаткичларига асосан АБ суткалик профили
кўрсаткичлари**

Кўрсаткичлар	гр. леч.	Текширувдан олдин	Динамика	P1	P2	P3
Вар САБ ўрт мм.с.у.	I	$18,12 \pm 4,5$	$14,9 \pm 3,66$	0,0001	нд	нд
	II	$17,96 \pm 5,44$	$15,62 \pm 3,15$	0,0001		
Вар ДАБ ўрт мм с.у.	I	$13,74 \pm 3,89$	$12,4 \pm 3,5$	0,032	нд	нд
	II	$13,72 \pm 3,60$	$12,62 \pm 3,35$	нд		
Вар САБ кун мм с.у.	I	$17,37 \pm 4,99$	$14,28 \pm 3,86$	0,0001	нд	нд
	II	$16,92 \pm 6,13$	$14,93 \pm 3,98$	0,0001		
Вар ДАБ кун мм с.у.	I	$13,48 \pm 4,32$	$11,87 \pm 3,89$	0,023	нд	нд
	II	$12,89 \pm 4,3$	$12,2 \pm 3,75$	нд		
Вар САБ кеч мм с.у.	I	$15,5 \pm 5,04$	$13,11 \pm 4,85$	0,044	нд	нд
	II	$16,10 \pm 5,3$	$13,46 \pm 4,17$	0,006		
Вар ДАБ кеч мм с.у.	I	$11,06 \pm 3,38$	$10,69 \pm 4,3$	нд	нд	нд
	II	$12,26 \pm 4,74$	$10,86 \pm 4,58$	нд		
ЮИ САБ кун, %	I	$65,7 \pm 26,08$	$22,5 \pm 21,64$	0,0001	нд	0,021
	II	$54,64 \pm 31,45$	$34,86 \pm 31,02$	0,0001		
ЮИ ДАБ кун, %	I	$49,56 \pm 50,9$	$21,05 \pm 21,2$	0,0001	нд	0,005
	II	$47,05 \pm 29,42$	$28,34 \pm 27,2$	0,0001		
	I	$81,86 \pm 23,5$	$45,29 \pm 26,2$	0,0001	нд	0,0001

ЮИ САБ тун, %	II	75,69±28,2	57,99±35,25	0,0001		
ЮИ ДАБ тун, %	I	58,83±30,9	27,13±26,1	0,0001	нд	0,015
	II	58,47±32,9	35,71±33,56	0,0001		
ТПД АД ўрт, %	I	4,69±9,5	6,35±6,64	нд	нд	нд
	II	4,67±7,78	5,80±8,77	нд		
ЮҚС, зарба/мин	I	81,87±10,36	69,48±8,26	0,0001	нд	нд
	II	76,16±8,87	68,31±5,93	0,0001		

Эслатма: гр. – гуруҳлар; I – уч компонентли фиксацияланган комбинация; II – уч компонентли эркин комбинация; ВАР САБ – ўртача систолик артериал босим вариабеллиги; ВАР ДАБ – ўртача диастолик артериал босим вариабеллиги; ўрт – ўртача; кун – кундузги; тун – тунги; ЮИ САБ – юклама индекси систолик артериал босим; ЮИ ДАБ – юклама индекси диастолик артериал босим; ТПД АБ ўрт – тунги пасайиш даражаси ўртача артериал босим; ЮҚС – юрак қисқариш сони; P1 – текширувдан олдинги ва 24 ҳафталик терапиядан кейинги кўрсаткичлар ўртасидаги ишончлилик фарқлар; P2 – текширувдан олдинги I ва II гуруҳлар ўртасидаги ишончлилик фарқлар; P3 – динамикада I ва II гуруҳлар ўртасидаги ишончлилик фарқлар.

Шундай қилиб, 24 ҳафта давомида периндоприл, амлодипин ва индапамиднинг уч компонентли АГТ нинг фиксацияланган комбинациясини қабул қилган беморларда эркин комбинация гуруҳига нисбатан мақсадли АБ даражасига эришган беморлар улуши ишончли равишда юқори бўлди, 2/3 дан ортиқ беморларнинг АБ нормал ва оптимал деб тавсифланди. Иккала гуруҳдаги АБСМ нинг ижобий динамикаси САБ ва ДАБ нинг ўртача суткалик, ўртача кундузги ва ўртача тунги қийматларининг сезиларли даражада пасайишини ифодалайди, бу эса кунлик қон босими профилини нормаллаштиришга, вариабелликни камайтиришга имкон берди. Ўртача суткалик САБ ва ДАБ, шунингдек ўртача тунги САБ нинг мақсадли даражасига эришгандан сўнг, 1-гуруҳ беморларида 2-гуруҳга нисбатан кундузги ва тунги АБ юклама индексини сезиларли даражада пасайди ва меъерий кўрсаткичларга етди. Натижада артериал гипертензия сабабли нишон аъзоларнинг шикастланишидан қўшимча ҳимояга эришилди.

3.3-§. Периндоприл, амлодипин ва индапамидни 24 ҳафталик фиксацияланган ва эркин комбинациядаги антигипертензив терапия фониди марказий босим кўрсаткичларининг ўзгариши ва қон томирларни химоя қилиш

Атериал гипертониядаги қон томирларининг шикастланишининг муҳим белгиларидан бири марказий қон босимнинг кўрсаткичлари: марказий САБ (МСАБ), марказий ДАБ (МДАБ) ва марказий пульс босими (МПБ), шунингдек пульс тўлқини тезлиги (ПТТ). 119 нафар беморга аппланацион тонометрия текшируви ўтказилди (1-гуруҳда $n=60$, 2-гуруҳда $n=59$). МСАБ кўрсаткичига кўра офис САБ га ўхшаш тарзда беморлар АГ нинг қўйидаги даражаларига бўлинди: 1-даражали 60 нафар бемор (50.4%), 2-даражали 47 нафар бемор (35.3%) ҳамда 3-даражали 18 нафар бемор (14.3%).

24 ҳафталик уч компонентли комбинацияланган терапиядан олинган маълумотлар ҳар иккала таққосланган гуруҳда МСАБ, МДАБ, МПБ ва ПТТ нинг сезиларли даражада пасайишини кўрсатди. Шу билан бирга фиксацияланган комбинацияланган 1-гуруҳда эркин комбинацияланган 2-гуруҳга нисбатан МСАБ ва ПТТ ни пасайишида сезиларли самарадорлик аниқланди ва гуруҳлараро фарқда ифодаланди: МСАБ учун $p=0.041$ ҳамда ПТТ учун $p=0.042$, 1- ва 2-гуруҳлар ўртасида мос равишда. ПТТ динамикаси бўйича фақат 1-гуруҳдаги беморларда меъёрий кўрсаткичларга ишончли эришилди: 1-гуруҳда ПТТ нинг $11\pm 2,8$ м/с дан $8,6\pm 2,02$ м/с гача пасайиши (беморларнинг 77% да); 2-гуруҳда ПТТ нинг $11\pm 2,9$ м/с дан $9,5\pm 2,12$ м/с гача пасайиши (беморларнинг 61% да), $\chi^2=5,259$; $p=0,022$, бу томир эластиклигининг сезиларли даражада ошиши ва томирлар қаттиқлигининг камайишини ифодалайди (3.4-жадвал). Гуруҳларни АГ даражасига кўра бўлганимизда, марказий АБ кўрсаткичлари айнан 1-даражали АГ га мос беморларда АГТ нинг ижобий гемодинамик самарадорлиги кузатилди.

3.4-жадвал. Уч компонентли фиксацияланган ва эркин комбинацияли антигипертензив терапияни 24 ҳафта давомида марказий артериал босим ва ПТТ гига таъсири

Кўрсаткичлар	гр.	Текширувдан олдин	Динамика	P1	P2	P3
МСАБ мм с.у.	I	160,14±17,64	133,72±11,85	0,0001	иэ	0,041
	II	160,90±15,68	140,35±20,5	0,0001		
МДАБ мм с.у.	I	90,72±10,24	80,75±7,85	0,0001	иэ	иэ
	II	88,17±10,46	81,47±10,4	0,0001		
МПБ мм с.у.	I	72,62±17,94	53,06±9,84	0,0001	иэ	иэ
	II	72,29±14,67	58,7±18,97	0,0001		
ПТТ, м/с	I	11,03±2,73	8,06±2,09	0,0001	иэ	0,042
	II	11,01±2,46	9,5±2,44	0,0001		

Эслатма: гр. – гуруҳлар; I – уч компонентли фиксацияланган комбинация; II – уч компонентли эркин комбинация; МСАБ – марказий систолик артериал босим; МДАБ – марказий диастолик артериал босим; МПБ – марказий пульс босими; ПТТ – пульс тўлкини тезлиги; P1 – текширувдан олдинги ва 24 ҳафталик терапиядан кейинги кўрсаткичлар ўртасидаги ишончлилик фарқлар; P2 – текширувдан олдинги I ва II гуруҳлар ўртасидаги ишончлилик фарқлар; P3 – динамикада I ва II гуруҳлар ўртасидаги ишончлилик фарқлар;

АГ даражасидан қатъий назар, 1-гуруҳда марказий АБ (САБ, ДАБ, ПБ) и ПТТ нинг сезиларли ижобий динамикаси мавжуд эди. Юқорида таъкидланганидек, умумий гуруҳда МСАБ бўйича 1-даражали АГ билан оғриган беморлар ярмидан кўпини ташкил қилган (50.4%). Айнан 1-даражали АГ билан оғриган беморларда 1- ва 2-гуруҳлар ўртасида МСАБ, МДАБ, МПБ ва ПТТ нинг пасайиш динамикасида гуруҳлараро фарқлар аниқланди, чунки 2-гуруҳда марказий қон босими ва ПТТ нинг пасайиши сезиларли эмас эди (3.5 жадвал).

**3.5-жадвал. 24 ҳафталик 3 компонентлик антигипертензив терапия
натижасида марказий АБнинг даражаси бўйича кўрсаткичлари**

Марказий АБ кўрсаткичлари	Даволашдан олдин АГ даражаси	1-гурух 24-ҳафталик даволаш фонида	Р гуруҳлараро	2-гурух 24-ҳафталик даволаш фонида
МСАБ мм с.у.	1-даражали АГ	132,28±16,28	p=0,005	140,54±15,00
МДАБ мм с.у.		76,25±7,41	p=0,011	80,46±7,83
МПБ мм с.у.		54,95±16,72	p=0,074	60,07±14,18
ПТТ		8,14±1,89	p=0,0001	9,57±1,93

Эслатма: 1 гуруҳ – уч компонентли фиксацияланган комбинация; 2 гуруҳ – уч компонентли эркин комбинация; МСАБ – марказий систолик артериал босим; МДАБ – марказий диастолик артериал босим; МПБ – марказий пульс босими; ПТТ – пульс тўлқини тезлиги; Р – 24-ҳафталик даволаш натижасида 1- ва 2-гуруҳлар ўртасидаги ишончлилик фарқи.

Шундай қилиб, 24 ҳафта давомида уч компонентли фиксацияланган ва эркин комбинацияли антигипертензив терапия режимлари ўртасида марказий қон босими ва ПТТ ни пасайтиришда ҳамда мақсадли кўрсаткичга эришишда сезиларли гуруҳлараро фарқ аниқланди. Даволашдан олдин АГ нинг 1-даражаси бор беморларда 24 ҳафталик даволаш натижасида фақатгина фиксацияланган комбинация қабул қилган 1-гуруҳ беморларида марказий АБ барча кўрсаткичлари, жумладан артериялар қаттиқлигини ифодаловчи марказий пульс босими мақсадли даражага етди. Учта антигипертензив препаратнинг фиксацияланган комбинацияси артерияларда марказий қон босими юқини камайтиришда, артериялар эрта қариши ва артериосклероз жараёнини тўхтатишда устуворлигини кўрсатди. Бу эса периндоприл, индапамид ва амлодипиннинг фиксацияланган комбинацияси “глобал васкуляр протекция” концепциясига кўра, гипертония сабабли нишон аъзо - қон томирлар шикастланишидан ишончли ҳимоя эканлигидан далолат беради.

**3.4-§. Периндоприл, амлодипин ва индапамидни 24 ҳафталик
фиксацияланган ва эркин комбинациядаги антигипертензив
терапиянинг АГ сабабли нишон аъзолар шикастланишига ва метаболик
ўзгаришларга таъсири**

Назоратланмаган АГли беморларда ўтказилган қоннинг биохимик таҳлили метаболик кўрсаткичларнинг меъерий чегаралардан юқорилигини аниқлади. Бунда, қон зардобдаги глюкоза, креатинин, сийдик кислотаси, липид спектри кўрсаткичлари беморларда углеводлар, оксил ва липидлар метаболизмининг бузилишидан дарак берди ва хавф даражасини оширди. Аввал кўрсатилганидек, тадқиқотга киритилган беморлар орасида 24 нафари (19%) ҚД 2-тури билан хасталанган бўлиб, гипогликемик терапияни қабул қилган. Умумий гуруҳ ва иккала АГТ режимида наҳорги глюкоза миқдори меъерий кўрсаткичдан юқори бўлиб, $6,3 \pm 2,6$ ммоль/л (Ме [Q1; Q3] 5,4 [5; 6]), наҳорги глюкозага толерантликни ифодалаган. Умумий холестерин (УХС) кўрсаткичи бўйича деярли барча беморда гиперхолестеринемия ташхисланган: $206,5 \pm 48,7$ мг/дл (Ме [Q1; Q3] 205 [173; 237]). Беморларга гиполипидемик мақсадда розувастатин 10 мг/сут дозада қабули маслаҳат берилган. Натижалар 3.6- ва 3.7-жадвалларда кўрсатилган.

**3.6-жадвал. Метаболик кўрсаткичларнинг фиксацияланган комбинация
режасида 24 ҳафталик даволаш натижасидаги динамикаси**

Кўрсаткичлар	1-гуруҳ, n=64 даволашдан олдин		1-гуруҳ, n=64 24 ҳафталик даволашда		Mann-Whitney U Test p
	M±SD	Me [Q1; Q3]	M±SD	Me [Q1; Q3]	
Глюкоза, ммоль/л	6,2±2,3	5,4 [5; 15]	6,2±2,3	5,2 [5; 15]	0,634
Креатинин мкмоль/л	93,3±19,5	92 [78; 144]	86,3±16,6	84 [74,7; 126]	0,002
Сийдик кислотаси мг/дл	6,3±1,5	6,2 [5,2; 9,4]	6,3±1,45	6,2 [5,4; 10,8]	0,673

УХС мг/дл	205,3±47,9	207 [169;321]	194,6±44,6	201 [167; 281]	0,081
ТГ мг/дл	164,1±81,6	148 [98,2; 402]	164,5±77,4	143 [102,5; 419]	0,861
ЮЗЛП ХС мг/дл	44,5±11,7	43 [37,5; 97]	43,6±9,6	42 [36; 50]	0,534
ПЗЛП ХС мг/дл	126,1±44,5	129 [103,7;219]	117±38,74	121 [86,75;183]	0,127
АИ мг/дл	3,6±1,05	3,4 [3; 6.,2]	3,6±2,24	3,5 [3; 7,3]	0,453

**3.7-жадвал. Метаболик кўрсаткичларнинг эркин комбинация режасида
24 ҳафталик даволаш натижасидаги динамикаси**

Кўрсаткичлар	2-гурух, n=62 даволашдан олдин		2-гурух, n=62 24 ҳафталик даволашда		Mann-Whitney U Test
	M±SD	Me [Q1; Q3]	M±SD	Me [Q1; Q3]	p
Глюкоза, ммоль/л	6,3±3	5,2 [4,9; 17,9]	6,3±2,6	5,4 [5; 17,8]	0,446
Креатинин мкмоль/л	91,4±17,9	91,4 [81; 130]	89,6±19,4	90 [77; 152]	0,330
Сийдик кислотаси мг/дл	6,2±2	6,1 [4,7; 11,2]	6,16±1,8	6,1 [4,8; 10,1]	0,804
УХС мг/дл	207,7±49,5	203 [176; 364]	205,5±46,7	198 [181;351]	0,971
ТГ мг/дл	169,6±82,6	163 [110; 407]	192,8±109	166 [121;540]	0,052
ЮЗЛП ХС мг/дл	44,8±11,6	43 [37; 80]	44,2±10,4	43 [37; 48]	0,978

ПЗЛП ХС мг/дл	120,4±42,9	122,5 [100; 274]	123,5±37,9	121 [101;229]	0,807
АИ мг/дл	3,6±1,08	3,4 [3; 6,9]	3,8±1,2	3,8 [3,1; 6,7]	0,296

Изоҳ: 3.6-3.7 жадваллар учун. УХС – умумий холестерин; ТГ – триглицерид; ЮХЛП ХС – юқори зичлик липопротеин холестерини; ПЗЛП ХС – паст зичлик липопротеин холестерини; АИ – атерогенлик индекси.

Умуман олганда, 24 ҳафталик АГТ нинг аниқланган хавф омилларига ижобий таъсири қайд этилди. Шу билан бирга, фақатгина 1-гурух беморларида қон зардобадаги креатинин миқдори ишончли пасайди, бу эса ўз навбатида ҳисобланган КФТ кўрсаткичига таъсир қилишидан ва СБК ташхиси бор беморларнинг сони камайишидан далолат беради.

Олинган натижаларни биринчи бўлимида кўрсатилганидек, текширувга киритилган 126 нафар назоратланмаган АГли беморларнинг 83%да гипертония сабабли юрак шикастланиши предиктори - чап қоринча гипертрофияси (ЧҚГ) ва 23% да чап қоринчанинг диастолик дисфункцияси (ЧҚДД), 85% да умумий уйқу артерияси интима-медиа комплексининг (ИМК) қалинлиги, 40% га яқин беморларда буйрақлар шикастланиши ва нефросклероз жараёнидан хабар берувчи микроальбуминуриянинг (МАУ) меъёрий кўрсаткичлардан юқори бўлиши кузатилди. Альбуминурия даражалари бўйича таҳлил қуйидаги натижаларни кўрсатди: 64 нафар (51.6%) беморларда нормаальбуминурия, 56 нафар (45.2%) беморларда МАУ аниқланди, яққол протенурия беморларда кузатилмади. Коптокчалар филтрацияси ҳисобланган тезлигининг (КФТ) ўртача кўрсаткичи пасаймаган бўлишига қарамай, КФТ<60 мл/мин/1,73м² - 22.2% беморда аниқланди ва сурункали буйрак касаллигининг (СБК) 3А босқичи ташхисланди. Нишон аъзоларнинг гипертония сабабли шикастланишини (НАГСШ) ҳисобга олган ҳолда назоратланмаган АГ ли беморлар жуда юқори хавфга эга деб белгиланди. Беморлар гуруҳларга бўлинганда ҳам НАГСШ иккала гуруҳда бир хил тақсимланди. 24 ҳафталик уч компонентлик фиксацияланган ва эркин

режалардаги АГТнинг назоратланмаган АГли беморларда аниқланган НАГСШ га ижобий таъсири кўрсатилди. Бунда ҳар иккала гуруҳда ЧҚГ си кўрсаткичлари – чап қоринча миокарди массаси ва унинг индексланган кўрсаткичи (ЧҚММ ва ЧҚММИ), қоринчалараро тўсиқ (ҚТ) ва чап қоринча орқа девори (ЧҚОД) қалинлиги ишончли камайди. Шу билан бирга, чап қоринчанинг диастолик дисфункциясидан (ЧҚДД) дарак берувчи эрта диастолик тўлдириш тезлигини (Е) кеч диастолик тўлдириш тезлигига (А) нисбати (Е/А) ишончли ўсиши ҳамда чап бўлмача ҳажми (ЧБХ) ишончли камайиши фақат 1-гуруҳ фиксацияланган комбинация қабул қилган беморларда кузатилди (3.8-, 3.9-жадваллар).

3.6-жадвалда 24 ҳафталик фиксацияланган АГТ қабул қилган гуруҳда қон зардобдаги креатинин миқдорининг ишончли пасайиши кўрсатилган эди. Бунинг натижасида фиксацияланган АГТ қабул қилган 1-гуруҳда КФТ нинг ҳисобланган кўрсаткичи ишончли пасайиб, буйраклар ҳимоясидан далолат берди. Ўрганилган иккала гуруҳда эришилган юқори антигипертензив самарадорлик буйракларга протектив таъсир кўрсатгани, 1- ва 2- гуруҳда МАУ кўрсаткичини статистик ишончли камайишида намоён бўлди.

Шундай қилиб, назоратланмаган АГ ли беморларда қўлланилган уч компонентли периндоприл, индапамид ва амлодипиндан иборат комбинацияли антигипертензив терапия юқори антигипертензив самарадорлик билан бирга НАГСШ дан ҳимоя қилиши исботланди. Бунда, 1-гуруҳ фиксацияланган режанинг АБнинг суткалик профилига статистик ижобий таъсири, артериосклероз ривожланишини ишончли чеклаши нишон аъзоларнинг ҳимоялашда 1-гуруҳ, яъни фиксацияланган комбинация, 2-гуруҳ эркин комбинацияга қараганда бир қатор афзалликларга эга бўлди. Жумладан, иккала гуруҳда ишончли кардио- ва нефропротекция кузатилган бўлса-да, чап қоринча диастолик дисфункцияси кўрсаткичларига статистик ижобий таъсир кўрсатиб, диастолик функцияни яхшилади ва натижада юрак етишмовчилиги ривожланишидан ҳимоялади. Шу тариқа, қон зардобдаги креатинин миқдорини камайтириш натижасида КФТ ошди, бу эса фиксацияланган

комбинациянинг буйрақлар шикастланишини мукамал ҳимоячиси эканлигидан далолат берди.

3.8-жадвал. Нишон аъзолар шикастланиши кўрсаткичларнинг фиксацияланган комбинация режасида 24 ҳафталик даволаш натижасидаги динамикаси

Кўрсаткичлар	1-гурух, n=64 даволашдан олдин		1-гурух, n=64 24 ҳафталик даволашда		Mann-Whitney U Test
	M±SD	Me [Q1; Q3]	M±SD	Me [Q1; Q3]	P
ҚТ, см	1.2±0.2	1.2 [1.2-1.3]	1.2±0.1	1.2 [1.1; 1.3]	0.000
ЧҚОД, см	1.1±0.2	1.1 [1; 1.2]	1.0±0.1	1.0 [1; 1.1]	0.012
ЧҚММИ г/м ²	139.2±33.0	136.2 [116.6;170.8]	126.9±29.8	123.1 99.2;145.5]	0.0001
ЧҚММИ г/м ² (ТВИ <30) г/м ² n=30	134.5±30.6	132.8 [113.4;196.4]	122.8±26.1	122.3 [99.0; 186.9]	0.00001
ЧҚММИ г/м ^{2,7} (ТВИ ≥30 кг/м ²) n=34	37.4±9.3	39.9 [29.7;54.9]	34.4±8.9	35.1 [27.2;48.0]	0.00001
Е/А	0.8±0.2	0.8 [0.7; 1.0]	0.9±0.2	0.9 [0.8;1.0]	0.018
ЧБХ, мл	60±12.5	61 [49.5; 65.5]	57.1±16.5	54.5 [45; 64]	0.020
ЧБХи	29.4±5.8	28.4 [26.1; 33]	26.9±8.1	26.9 [22.1;30.6]	0.020
МАУ, мг/сут	45.7±41.9	32.1 [16.2; 59.6]	29.8±32.4	23.6 [8.6;38.5]	0.0001
КФТ мл/мин/1.73 м ²	71.9±14.6	70.5 [61; 81.5]	78.4±16.7	77 [66.5; 91.5]	0.002

Изоҳ: 3.8-3.9 жадваллар учун. ҚТ – қоринчалараро тўсик; ЧҚОД – чап қоринча орқа девори; ЧҚММ – чап қоринча миокарди массаси; ЧҚММИ – чап қоринча миокард массаси индекси; Е/А эрта чўққи тезликнинг бўлмачалар тўлишининг чўққи тезлигига нисбати; ЧБХ – чап бўлмача ҳажми; ЧБХи – чап бўлмача ҳажми индекси; МАУ – микроальбуминурия; КФТ – коптокчалар филтрацияси тезлиги.

3.9-жадвал. Нишон аъзолар шикастланиши кўрсаткичларнинг эркин комбинация режасида 24 ҳафталик даволаш натижасидаги динамикаси

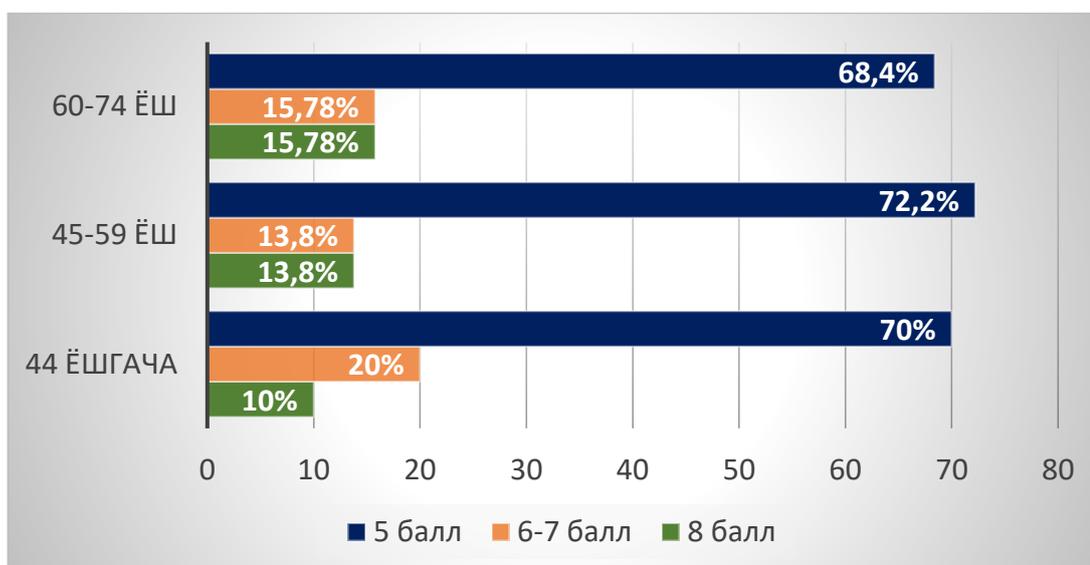
Кўрсаткичлар	2-гурух, n=62 даволашдан олдин		2-гурух, n=62 24 ҳафталик даволашда		Mann Whitney U Test
	M±SD	Me [Q1; Q3]	M±SD	Me [Q1; Q3]	P
ҚТ, см	1.2±0.1	1.2 [1.1-1.3]	1.2±0.0	1.2 [1.0; 1.3]	0.001
ЧҚОД, см	1.0±0.1	0.9 [0.9; 1.1]	0.9±0.1	0.9 [0.8; 1.0]	0.005
ЧҚММИ г/м ²	140.8±33.0	138 [120.6;150.2]	128.6±33.3	119.9 [104.4;146.1]	0.0001
ЧҚММИ г/м ² (ТВИ <30) г/м ² n=25	138.7±28.4	139.3 [123.8;233.2]	125.3±23.1	122.6 [108.2;176.9]	0.00001
ЧҚММИ г/м ^{2,7} (ТВИ ≥30 кг/м ²) n=37	35.3±8.4	33.1 [29.2;57.7]	32.6±9.3	31.8 [25.8;53.8]	0.00001
Е/А	0.8±0.3	0.8 [0.7; 0.9]	0.8±0.3	0.8 [0.7; 1.0]	0.418
ЧБХ, мл	49.2±15.6	50 [40.5; 55]	44.3±21.4	45 [35; 59]	0.256
ЧБХи, мл/м ²	25.5±6.7	26.3 [21.2; 29.3]	25.5±11.8	25.7 [20.6; 32.7]	0.548
МАУ, мг/сут	41.4±42.5	25.2 [14.6; 50.4]	30.3±38.9	11.5 [5.7;37.2]	0.0001
КФТ мл/мин/1.7 3м ²	70.5±14.6	69.0 [60; 81]	72.9±18.1	71 [58; 89]	0.217

IV БОБ. УЧ КОМПОНЕНТЛИ ФИКСАЦИЯЛАНГАН ВА ЭРКИН КОМБИНАЦИЯЛИ ДАВОЛАШ РЕЖИМЛАРИГА МОЙИЛЛИКНИ ВА ИҚТИСОДИЙ САМАРАДОРЛИГИНИ БАҲОЛАШ

4.1-§. Уч компонентли фиксацияланган ва эркин комбинацияда қабул қилган беморларда даволашга мойилликни ўрганиш

Тадқиқотимизга жалб этилган беморларни текшириш жараёнида БЖССТ ни 2023 йилга тавсиясига кўра ёшга боғлиқ ҳолда ўрганиб чиқдик. Уч компонентли АГТ ни фиксацияланган ва эркин комбинациясида қабул қилган беморларни даволашга бўлган мойиллигини баҳолаш мақсадида ММАС-8 “8-item Morisky Medication Adherence Scale” сўровномасидан фойдаландик. Саволнома 8 та саволдан иборат бўлиб, беморни АГТ, қолаверса дори воситаларини қанчалик ўз вақтида қабул қилиши, дори воситаларига нисбатан эътибор, бемор дори воситаларини қабул қилиш жараёнида руҳиятига қанчалик таъсири ҳамда хотираси билан боғлиқ бўлган саволлар берилади. Ҳар бир савол 1 баллдан баҳоланади. Натижаларга кўра 8 балл тўплаган бемор даволашга юқори мойилликка эга, 6-7 балл тўпланганда даволашга ўртача мойилликка эга, 5 ва ундан кам балл тўплаган беморлар даволашга паст мойилликка эга деб баҳоланади.

Изланишларимиз натижалари шуни кўрсатдики $n=86$ нафар беморга ўтказилган сўровномада ≤ 44 ёшга бўлган беморлар 10 нафар (11.9%), 45-59 ёш оралиғидаги беморларимиз 36 нафар (42.8%), 60-74 ёш оралиғидаги беморларимиз 38 нафар (45.2%) ни ташкил этди. Барча беморлар 2 та антигипертензив препаратда АБнинг мақсадли даражасига эришмаган бўлиб, 3 компонентлик даволаш режаси тавсия этилди ва ММАС-8 синамаси ўтказилди. Бунда беморларнинг ёшидан қатъий назар, ўртача 70% беморда даволанишга паст мойиллик (≤ 5 балл) аниқланди. 44 ёшгача беморларда даволашга мойилликнинг юқори балл кўрсаткичи нисбатан кам учради, лекин ёш асосида бўлинган гуруҳлар орасида статистик ишончли бўлмади (4.1-расм).



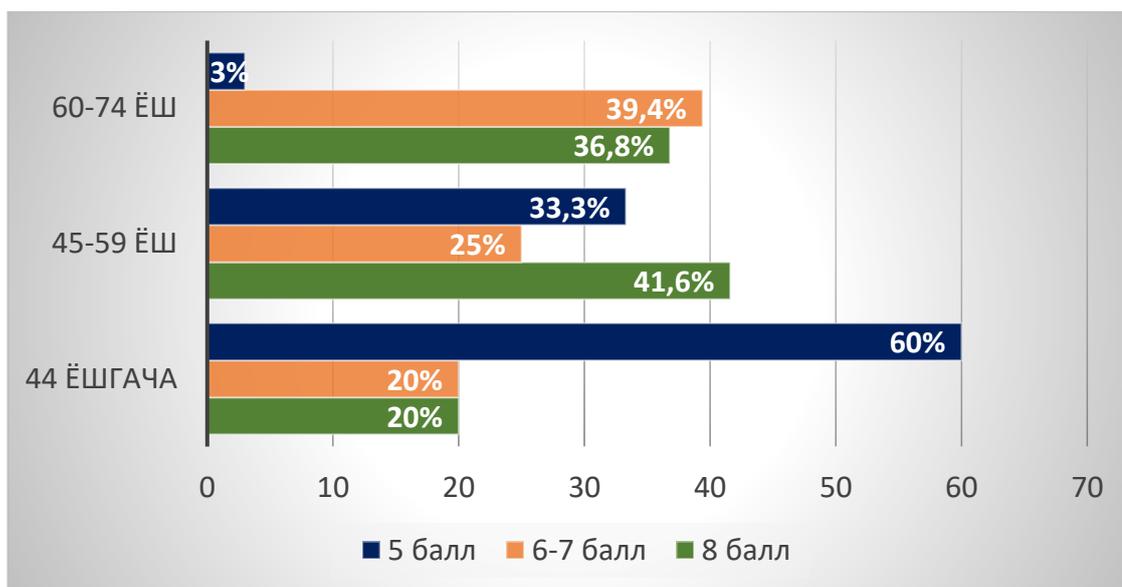
4.1-расм. Умумий гуруҳда антигипертензив терапиядан олдинги даволашга мойиллик кўрсаткичлари (%)

Демак, 2 антигипертензив дори воситасига резистент беморларнинг 70%да даволашга мойилликнинг паст даражаси аниқланиб, бу кўрсаткич АБнинг мақсадли даражага эришишига тўсқинлик қилди.

Беморлар уч компонентлик АГТ режасида фиксацияланган дори препарат (1-гуруҳ, n=46, 3 та дори воситаси 1 таблеткада: периндоприл, индапамид, амлодипин) ва эркин комбинациялик (2-гуруҳ, n=40, алоҳида 3 та дори препарат: периндоприл, индапамид, амлодипин) гуруҳларга бўлинди. Гуруҳлар жинс ва ёш жиҳатдан фарқланмади. Даволашдан олдин иккала гуруҳда ҳам дори препаратларининг қабулига паст мойиллик аниқланди ва гуруҳлараро ишончлик фарқ бўлмади. 3 компонентлик дори воситалар билан даволаш дорилар йўриқномасида кўрсатилган энг кичик терапевтик дозаларда бошланди: периндоприл 5 мг, индапамид 1.25 мг, амлодипин 5 мг. Дори перапатлар дозаси 4 ҳафта ва 12 ҳафта оралиқларида АБнинг мақсадли даражага эришгунча титрланди, кузатув 24 ҳафта давом этди. Периндоприл / Индапамид / Амлодипин дори воситаларининг ўртача бошланғич дозалари: 1- гуруҳда 6.9 ± 2.4 / 1.74 ± 0.6 мг / 7.1 ± 2.4 /сут; 2- гуруҳда 6.9 ± 2.7 / 1.95 ± 0.6 / 7.1 ± 2.5 мг/сут бўлиб, ишончли фарқ кузатилмади.

Кузатув якунида иккала гуруҳ беморларида ММАС-8 синамаси такрорланди. Умумий қилиб олганда, 24 ҳафталик 3 компонентлик АГТ да

80% дан зиёд бемор мақсадли АБ даражасига эришди ва MMAS-8 синамаси натижасига кўра беморларда даволашга мойиллик ошди (4.2-расм).



4.2-расм. Умумий гуруҳда 24 ҳафталик антигипертензив терапия фонидagi даволашга мойилликнинг ўсиши (%)

Беморлар ёши бўйича ўтказилган таҳлил шуни кўрсатдики, 60-74 ёшли беморлар орасида паст мойиллик 68,4% дан 3% гача камайди, бунинг эвазига юқори ва ўрта мойиллик кўрсаткичлари ошди. 45-59 ёшли беморлар орасида даволашга паст мойиллик деярли 2 баравар камайди, натижада юқори ва ўрта мойиллик ошди, гуруҳлар орасида юқори мойилликнинг энг катта кўрсаткичи айнан шу ёш гуруҳида бўлди. 44 ёшгача беморлар гуруҳида даволанишга паст мойиллик атиги 10% га камайди, бу ўз навбатида юқори мойиллик кўрсаткичини 10% га оширди. Демак, ёш улғайган сари даволашга мойилликнинг ишончли ошиши, бу гуруҳ беморларида АГТнинг мақсадларига эришишдан далолат беради. 44 ёшгача гуруҳда эса дори препаратларининг қабули назоратини кучайтириш ва мойилликни ошириш бўйича индивидуал ёндашиш кераклигини кўрсатди.

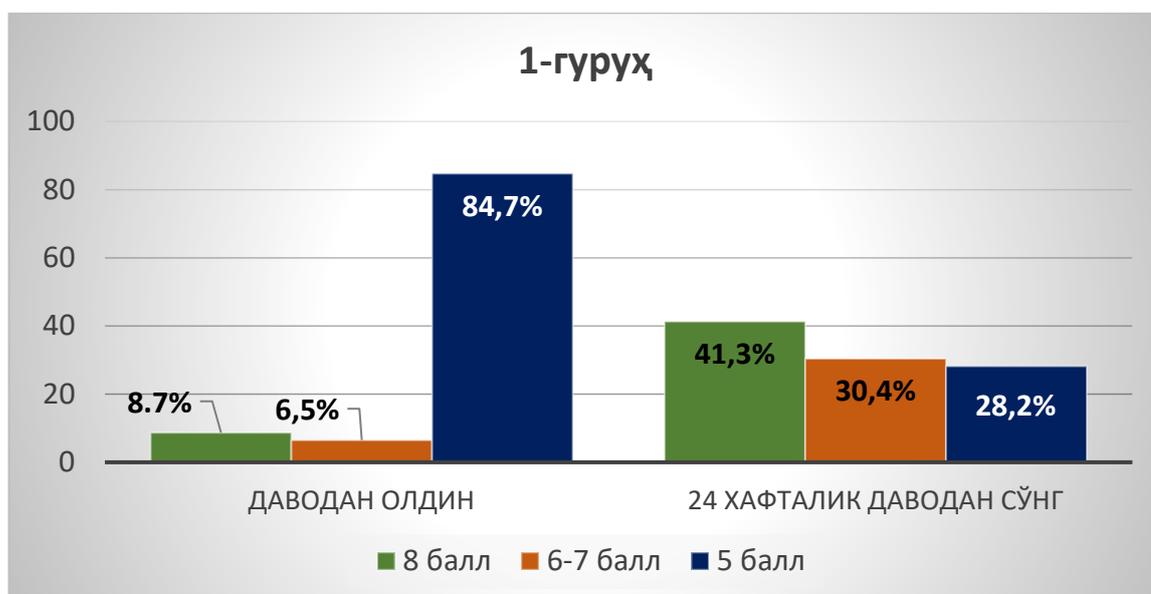
Гуруҳлараро ўтказилган таҳлил даволашдан олдин 1- ва 2- гуруҳларда ёшга боғлиқ статистик фарқ аниқланмади. Лекин 24 ҳафталик даволаш натижасида MMAS-8 синамасидаги баллар тақсимоти гуруҳлар орасида ўзгача бўлди. Жумладан, 1- гуруҳимизда 44 ёшгача бўлган беморлар гуруҳларга

таксимланганда 5 нафардан бўлишди ва даволанишга мойиллик иккала гуруҳ орасида даволашгача ва даволашдан кейин фарқ қилмади ва умумий олганда юқори мойиллик 20% беморларда аниқланди.

Назоратимиздаги 45-59 ёшдаги беморлар 24 ҳафталик даволаш фонида 1-гуруҳда юқори 8 балл кўрсаткичи 2-гуруҳга караганда ишончли фарқ қилди ($\chi^2=4.1$, $p=0.04$); 6-7 балл тўплаган беморларда ($\chi^2=0.15$, $p=0.6$) ва ≤ 5 балл тўплаган беморларда статистик фарқ ($\chi^2=2.5$, $p=0.1$) аниқланмади.

Кузатувимиздаги 60-74 ёшдаги беморлар даволаш фонида 1-гуруҳ беморларининг 7 нафари (36.8%) юқори 8 балл, 9 нафари (47.36%) 6-7 балл, 3 нафари (15.7%) ≤ 5 балл тўплаган. Худди шундай беморларимиз 2-гуруҳда 8 балл тўплаган беморлар сони 6 нафар (30%) ни ташкил этган, 7 нафари (35%) 6-7 балл, 7 нафари (35%) ≤ 5 балл тўплаган. 24 ҳафталик АГТ фонида 60-74 ёшдаги беморларда 8 балл ($\chi^2=0.2$, $p=0.6$); 6-7 балл ($\chi^2=0.6$, $p=0.4$); ≤ 5 балл тўплаган беморлар ($\chi^2=1.8$, $p=0.1$) орасида статистик фарқ аниқланмади.

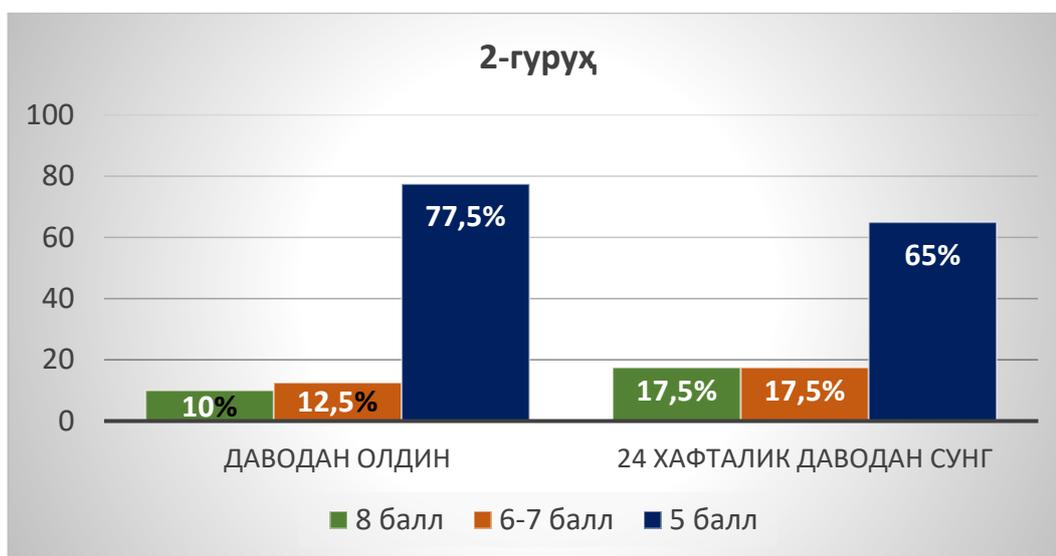
1- ва 2- гуруҳлардаги жами беморларда MMAS-8 синамаси балларини солиштирганда, 24-ҳафталик даволаш натижасида 1-гуруҳда даволашдан олдин 4 нафар бемор (8.69%) 8 балл, 3 нафари (6.5%) 6-7 балл, 39 нафари эса (84.7%) ≤ 5 балл тўплаган бўлиб, бу кўрсаткич 24 ҳафталик даволаш фонида ишончли статистик ўзгарди: 19 нафари (41.3%) - 8 балл, 14 нафари (30.4%) 6-7 балл, 13 нафари (28.2%) ≤ 5 балл, яъни даволанишга мойилликнинг ўсиши кузатилди (4.3-расм).



4.3-расм. 1-гурӯҳ фиксацияланган комбинацияси билан даволашгача ва 24 ҳафталик антигипертензив терапия фонидаги даволашга мойиллик кўрсаткичлари

Худди шундай беморларимиз 2-гурӯҳда даволашдан олдин 4 нафари (10%) 8 балл, 5 нафари (12.5%) 6-7 балл, 31 нафари (77.5%) ≤ 5 балл тўплаган бўлиб, бу кўрсаткич 24 ҳафталик даволаш фонида бироз ўзгарди: 8 балл тўплаган беморлар сони 7 нафар (17.5%), 7 нафари (17.5%) 6-7 балл, 26 нафари (65%) ≤ 5 балл тўплаган. Эркин комбинация қабул қилган гуруҳда динамикадаги ўзгаришлар статистик ишончли бўлмади (4.4-расм).

24 ҳафталик уч компонентли АГТ дори препаратларни фиксацияланган ва эркин ҳолда қабул қилган беморларни MMAS-8 синама баллари бўйича ўзаро солиштирганда, 8 балл тўплаган беморларда 1-гурӯҳ ишончли устунликни кўрсатди ($\chi^2=5.7$, $p=0.01$); 6-7 балл тўплаган беморлар орасида иккала гуруҳда фарқ бўлмади ($\chi^2=1.9$, $p=0.1$); ≤ 5 балл тўплаган беморлар бўйича 2-гурӯҳ 3 антигипертензив препарат қабул қилганлар ишончли кўп бўлди ($\chi^2=11.6$, $p=0.0006$).



4.4-расм. 2-гурух эркин комбинацияси билан даволашгача ва 24 ҳафталик антигипертензив терапия фонидаги даволашга мойиллик кўрсаткичлари

Ўз навбатида, 3 антигипертензив препаратнинг фиксацияланган комбинацияли терапиясига юқори мойиллик 24 ҳафталик даволаш натижасида 94,3% беморда АБнинг бирламчи мақсадли кўрсаткичига (<140/90 мм с.у.) эришиш имконини берди, эркин комбинацияли антигипертензив терапияда бу кўрсаткич 83,3% ни ташкил қилди ва натижада статистик ишончли тафовут келиб чиқди ($\chi^2=7.471$, $p=0,006$). АБнинг тавсияланган мақсадли кўрсаткичига (<130/80 мм с.у.) 1-гурух беморларининг 70%, 2-гурух беморларининг 42% эришди ва кўрсаткичлар ишончли фарқ қилди ($\chi^2=11.61$, $p=0,0001$).

Шундай қилиб, 24 ҳафта давомида периндоприл, амлодипин ва индапамиднинг уч компонентли АГТнинг фиксацияланган комбинациясини қабул қилган беморларда уч компонентли АГТ ни эркин комбинацияда қабул қилган беморларга қараганда даволашга бўлган мойиллик ишончли ошганини кузатиш мумкин. Бу эса, ўз навбатида, назоратланмаган АБни мақсадли кўрсаткичга эришишда муҳим омил ҳисобланади.

4.2-§. Назоратланмаган АГли беморларнинг мақсадли артериал босим даражасига эришиш учун антигипертензив даволаш режаларини такомиллаштириш

Илмий тадқиқотимизга жалб этилган барча беморларни АБ кўрсаткичларига мос равишда дори препарати дозалари даволашнинг биринчи 4 ҳафтасида титрланди. Бошланғич этапда дозаларнинг танлови ва титрланиши натижасида 1- ва 2-гурӯҳдаги периндоприл, индапамид ва амлодипиннинг дозалари бир биридан ишончли фарқ қилмади (4.1-жадвал).

4.1-жадвал. Даволашнинг 4-ҳафтасида периндоприл, индапамид ва амлодипиннинг фиксацияланган ва эркин комбинация режаларида бошланғич дозалар

Кўрсаткичлар	I гуруҳ (n=64) Даволашнинг 4-ҳафтаси		II гуруҳ (n=62) Даволашнинг 4-ҳафтаси		Mann-Whitney U Test p
	M±SD	Me [Q1; Q3]	M±SD	Me [Q1; Q3]	
Периндоприл	6,9±2,4	5 [5; 10]	6,9±2,7	5 [5; 10]	0,802
Индапамид	1.74±0.6	1,25 [1,25;2,5]	1.95±0.6	2,5 [1,3; 2,5]	0,66
Амлодипин	7,1±2,4	5 [5; 10]	7,1±2,5	5 [5; 10]	0,982

Дори препаратларнинг бошланғич дозаларини гуруҳлар кесимида таҳлил қиладиган бўлсак, 1-гуруҳимиздан 24 нафар бемор уч компонентли терапиянинг максимал 10/2.5/10 мг/сут дозада қабул қилиб, шулардан 13 нафари (59%) ўзгаришсиз қолган, 16 нафари (41%) эса мақсадли кўрсаткичга эришганлиги сабабли минимал 5/1.25/5 мг/сут дозага ўтказилган. 2-гуруҳимиздаги 26 нафар бемор максимал 10/2.5/10 мг/сут дозада даво муолажасини бошлаб, даволаниш якунида 30 нафар бемор максимал дозаларда бўлган. 1-гуруҳдаги 40 нафар бемор даволашни минимал 5/1.25/5 мг/сут дозада бошлаб, даволаниш якунида минимал доза қабул қилган беморлар сони 51 нафарга етган. 2-гуруҳимиздаги 36 нафар бемор минимал 5/1.25/5 мг/сут дозада даво муолажасини бошлаб, 32 нафар бемор шу дозада

давом эттирган, 4 нафар беморни мақсадли кўрсаткичга эриштириш мақсадида максимал 10/2.5/10 мг/сут дозага ўтган. 24 ҳафталик даволаш натижасида уч компонентли АГТ нинг иккала режимида дори препаратлар дозаларининг таҳлили 1-гурӯҳда максимал дозанинг қабули 1.8 баравар камайгани, бунинг натижасида минимал дозани қабул қилганлар сони ортганлигини, 2-гурӯҳда эса максимал ва минимал дозаларни қабул қилганлар сони ишончли ўзгармаганини кўрсатди. Натижада максимал дозада дори препаратлар қабул қилганлар сони 1-гурӯҳда 2-гурӯҳга қараганда 2 баравар кам, минимал дозани қабул қилганлар сони 1.6 баравар кўп бўлди ($\chi^2=22.58$; $p=0.00001$). Бошланғич дозаларнинг тақсимланиши ва даволаш якунидаги дозалар тақсимоти 4.5- ва 4.6-расмларда келтирилган.



4.5-расм. Беморларнинг дори препаратлар дозаларига қараб даволашнинг 4-ҳафтасида тақсимланиши



4.6-расм. Беморларнинг дори препаратлар дозаларига қараб даволашнинг 24-ҳафтасида тақсимланиши

24 ҳафталик даволаш давомида кузатишлар шуни кўрсатдики, 1-гурӯҳда 64 нафар бемордан 51 нафари (80%) фиксацияланган периндоприл/индапамид/амлодипин 5/1.25/5 мг/суткасига минимал дозада мақсадли кўрсаткичга эришган бўлса, эркин комбинацияли 2-гурӯҳда эса, 62 нафар бемордан 32 нафари (51.6%) минимал дозаларда мақсадли АБ га эришди ($\chi^2=22.58$; $p=0.00001$). Максимал дозада даволашни бошлаган беморлардан 1-гурӯҳда 20.32% бемор, 2-гурӯҳда эса 48.4% бемор 24-ҳафталик кузатувни яқунлади ва максимал дозаларни қабул қилиш бўйича 2-гурӯҳ ишончли устуворликни кўрсатди ($\chi^2=9.55$; $p=0.0019$). Даволашнинг 24-ҳафтасида ўтказилган текширув, 1- ва 2- гурӯҳ беморларининг қабул қилаётган препаратлар – периндоприл, индапамид ва амлодипин дозаларида статистик тафовутни кўрсатди (4.2-жадвал).

4.2-жадвал. 24 ҳафталик периндоприл, индапамид ва амлодипиннинг фиксацияланган ва эркин комбинация режаларида эришилган дозалар

Кўрсаткичлар	I гуруҳ (n=64) Динамика (24 ҳафта)		II гуруҳ (n=62) Динамика (24 ҳафта)		Mann-Whitney U Test
	M±SD	Me [Q1; Q3]	M±SD	Me [Q1; Q3]	p
Периндоприл	5,6±2,9	5 [2,5; 10]	7,2±2,7	5 [5; 10]	0,005
Индапамид	1,5±0,7	1,3 [0,6; 2,5]	2,1±0,6	2,5 [1,5; 2,5]	0,000
Амлодипин	5,9±3	5 [2,5; 10]	7,3±2,5	5 [5; 10]	0,004

Шундай қилиб, периндоприл, индапамид ва амлодипиннинг фиксацияланган комбинациясида АБни мақсадли кўрсаткичларга ишончли эрта эришиши билан бирга дозалар индивидуал равишда танланди, бу гуруҳда 17% бемор максимал дозаларда қолдирилди, бу эса эркин гуруҳга нисбатан 2.3 баравар камлиги кўрсатилди. Натижада 24 ҳафталик терапия якунида фиксацияланган дори препаратлар дозаси эркин дори препаратлар дозаларидан ишончли паст бўлди ва фиксацияланган АГТ режасининг иқтисодий самарадорлигини белгилади.

4.3-§. Уч компонентли фиксацияланган ва эркин комбинацияда қабул қилган беморларда фармакоиктисодий самарадорлигини баҳолаш

Назоратланмаган АГ ва унинг асоратлари таъсирида БМҚАЎБ, ЎМИ, тўсатдан ўлим, эрта ногиронлик, меҳнатга лаёқатсизлик – буларнинг барчаси давлат иқтисодиётига таъсир этади. Назоратланмаган АГ билан оғриган беморларни АГТ билан даволаш ЮҚТ касалликлари хавфини сезиларли даражада камайтиради. Бу борада фармацевтика соҳасида турли хил тежамкорликни инобатга олган ҳолда энг муқобил йўли бу комбинацияланган компонентлардан фойдаланиш энг тўғри ечим ҳисобланади.

Илмий текширувимиздаги 1 гуруҳ барча беморларга уч компонентли фиксацияланган антигипертензив Триплексам (Servier, Франция) дори воситасининг бошланғич дозаси периндопил аргинин 5мг, оддий индапамид 1,25мг ҳамда амлодипин бесилат 5мг дан иборат бўлган дозасидан фойдаланилди. Триплексам 5/1.25/5 мг ли таблеткани тан нархи бир неча шаҳар ва вилоят дорихоналаридан сўраб сўриштирилганда 1 ойга ўртача 176750 сўм, 6 ойга -1060500 сўм; Триплексам 10/2.5/10 мг 1 ойга ўртача нархи 232000 сўм, 6 ойга – 1392000 сўмни ташкил этади (2024 йил ноябрь ойида).

Иккинчи гуруҳда ҳам худди шу дориларни периндопил аргинин 5мг/10мг, индапамид 1.25 мг/2.5 мг ҳамда амлодипин бесилат 5 мг/10 мгни беморлар эркин ҳолатда қабул қилишди. Периндоприл аргинин 5 мг таблеткани 1 ойлик тан нархи бир неча шаҳар ва вилоят дорихоналаридан сўраб сўриштирилганда ўртача 94000 сўм, 10 мг эса 117000 сўмни ташкил этди; оддий индапамид 1.25 мг 1 ойга 44750 сўм, 2.5 мг - 35400 сўмни ташкил этди, амлодипин бесилатнинг 1 ойлик тан нархи 5 мг - 32550 сўм, 10 мг - 59500 сўмни ташкил этди (2024 йил ноябрь ойига). Эркин комбинациянинг фиксацияланган комбинацияга мос равишда 5/1.25/5 мг дозаларининг 6 ойлик тан нархи – 1027800 сўмни; 10/2.5/10 мг дозаларининг 6 ойлик тан нархи эса – 1271400 сўмни ташкил этди. Шундай қилиб, 3 та дори воситанинг эркин комбинацияси фиксацияланган комбинациялига дори воситанинг патентланмаган халқаро номи, ишлаб чиқарувчиси ва дозаси бўйича монанд,

6 ойлик даволаш тан нархи бўйича фиксацияланган комбинациядан арзонроқ бўлди. Айтиб ўтилганидек, даволаш гуруҳларида дори воситалар АБни мақсадли кўрсаткичга эришилгунга, яъни САБ (<140 мм.сим.уст), ДАБ (<90 мм.сим.уст) кўрсаткичига ёки ўртача АҚБ 10%га пасайгунга қадар титрланди, титрлаш даври 4 ҳафта ва 12 ҳафтани ташкил қилди (даволашнинг 1-ойи ва 3-ойи).

Олдинги бобда кўрсатилганидек, дори комбинациянинг клиник самарадорлиги, аввало, АБни мақсадли кўрсаткичга эришиши билан ифодаланади ва айнан шу шартда дори комбинациянинг нишон-аъзолар ҳимояловчи самарадорлиги намоён бўлади. Шу билан бирга даволашга кетган ҳаражатлар самарадорликка эквивалент бўлиши, яъни иқтисодий самарадорлик ҳам даволашнинг умумий самарасини ҳисоблашда муҳим роль ўйнайди. Юқоридаги фикримиз исботини аниқ рақамлар асосида кўриб чиқадиган бўлсак, 1-гуруҳда 24 нафар бемор даволашни максимал дозада (10/2.5/10 мг/сут) бошлаган, 24 ҳафталик даволашдан сўнг максимал дозада 13 нафар бемор қолган, яъни мақсадли АБга эришган дори препаратлар дозалари камайтирилган ва даволаш режасининг тан нархи арзонлашган. Худди шу максимал дозада 2-гуруҳда 26 нафар бемор даволашни бошлаган бўлса, 24 ҳафталик даволашдан сўнг максимал доза қабул қилган беморлар сони 30 нафарни ташкил этган, яъни АБ мақсадли кўрсаткичларига эришиш учун дори воситаларнинг дозалари оширилган.

Кичик 5/1.25/5мг/сут дозада қабул қилган 1-гуруҳда даволаш бошланишида 40 нафар бемор бўлиб, 24 ҳафталик даволашдан сўнг беморлар сони 51 нафарни ташкил этган. Худди шу дозада 2-гуруҳимизда даволаш бошланишида 36 нафар бемор бўлган бўлса, 24 ҳафталик даволашдан сўнг беморлар сони 32 нафарни ташкил этган. Юқорида келтирилган 3 та дори воситанинг фиксацияланган ва эркин комбинация кўринишидаги фармакотерапиянинг 1 беморга кетадиган ҳаражати қуйидаги формула асосида ҳисобланди: $C_{фт} = C_{EI_{дв}} * C_{Д_{дв}} / T_{Д_{дв}}$, бунда

$C_{фт}$ – фармакотерапиянинг ҳаражатлари сўм йилга нисбатан (сўм/йил);

$СЕИ_{дв}$ – дори восита нархи; $СД_{дв}$ – дори восида дозаси;

$ТД_{дв}$ – терапиянинг давомлиги.

Даволаш режасида фиксацияланган уч антигипертензив дори воситанинг комбинацияси қўлланганлиги учун ҳар бир дори воситани алоҳида эмас, балки учта АГП максимал дозасини периндоприлга асосланиб, 10 мг, минимал дозаларини эса яна периндоприл дозаси асосида 5 мг қилиб олдиқ, терапиянинг давомийлиги 6 ойни ташкил қилди. Натижада, 1 беморга фиксацияланган минимал комбинациянинг 6 ойлик таннархи 5.302.500 сўм, эркин комбинациянинг минимал дозаси 5.139.000 сўмни ташкил қилди, фиксацияланган комбинациянинг минимал дозалари таннарх бўйича 163.500 сўмга қиммат бўлди. Фиксацияланган комбинациянинг максимал дозалари билан 1 беморни 6 ойлик терапияси 13.920.000 сўмга, эркин комбинациянинг максимал дозаларининг таннархи 12.714.000 сўмга тенг бўлди, фиксацияланган комбинациянинг максимал дозалари таннарх бўйича 1.206.000 сўмга қиммат бўлди.

Фармакотерапия ҳаражатларини даволаш режаларига асосланиб ҳисоблаганда $Сфт.ум. = (Сфт.мин * n) + (Сфт.макс * n)$ фойдаланилди, бунда **Сфт.ум.** – ҳар бир даволаш гуруҳида фармакотерапиянинг умумий ҳаражатлари, **Сфт.мин** – минимал дозаларнинг ҳаражатлари, **Сфт.макс** – максимал дозаларнинг ҳаражатлари, **n** – беморлар сони:

Фиксацияланган комбинациянинг 64 беморга $Сфт.ум. = 494.475.000$ сўм

Эркин комбинациянинг 62 беморга $Сфт.ум. = 591.318.000$ сўм.

Даволаниш режалари ҳаражатларининг тафовути 96.843.000 сўмни ташкил қилди, яъни клиник самарадорликни ҳисобга олган ҳолда фиксацияланган комбинация гуруҳида дори воситаларга 6 ойлик даволаниш режасида кетган ҳаражат эркин комбинацияга қараганда 96.843.000 сўмга тежамли бўлди.

Даволаш режаларининг “ҳаражатлар / самарадорлик” (cost-effectiveness ratio CER) нисбатини аниқлаш мақсадида икки гуруҳда фармакотерапияга кетган ҳаражатларни антигипертензив самарадорлик, яъни АБнинг мақсадли

<130/80 мм с.у. кўрсаткичларига эришилган беморлар сонига нисбати қуйидаги формула ёрдамида ҳисобланди:

$$CER = (C_{фк} - C_{эк}) / (E_{фк} - E_{эк}), \text{ бунда,}$$

$C_{фк}$ – фиксацияланган комбинацияга кетган умумий ҳаражат;

$C_{эк}$ – эркин комбинацияга кетган умумий ҳаражат;

$E_{фк}$ – фиксацияланган комбинациянинг антигипертензив самарадорлиги;

$E_{эк}$ – эркин комбинациянинг антигипертензив самарадорлиги;

Натижада, “ҳаражатлар/самарадорлик” нисбати асосида фиксацияланган комбинациянинг 64 нафар беморни 6 ойлик даволашга кетган ҳаражатлари, эркин комбинацияга қараганда 5.097.000 сўмга тежамкор бўлди.

Шундай қилиб, юқоридаги натижалардан олинган хулосага кўра 24 ҳафталик даволаш мобайнида периндоприл, индапамид ва амлодипиннинг фиксацияланган комбинациясида назоратланмаган АГли беморларнинг даволанишга мойиллиги ошди, фиксацияланган комбинацияни эркин комбинациядан ишончли устувор бўлди. Шу билан бирга, дори воситаларнинг фиксацияланган комбинация гуруҳида АБни мақсадли даражасига эришиш учун ишончли кам дозаларга эҳтиёж бўлди ва ўрганилган икки даволаш режасидаги дори воситалар дозаларида ишончли тафовут аниқланди. Периндоприл/индапамид/амлодипин фиксацияланган комбинация режаси таннархи эркин препаратлардан қиммат бўлишига қарамай, “ҳаражатлар-самарадорлик” нисбати бўйича 24 ҳафталик даволаш режасида эркин комбинацияга қараганда соғлиқни сақлаш бюджети учун узок муддатли даволанишга кетадиган ҳаражатларни сезиларни тежашга олиб келади.

ТАДҚИҚОТ НАТИЖАЛАРИНИНГ ТАҲЛИЛИ

Артериал гипертензия айна вақтда бутун дунёда кенг тарқалган сурункали касаллик бўлиб, катталар орасида тарқалиши 25% дан кўпроқни ташкил қилади. Бутун дунё бўйлаб юқори АБ ўлимнинг асосий хавф омилли сифатида тан олинган. Ўлимга олиб келадиган ЮҚТК, жумладан, юрак ишемик касаллиги, юрак етишмовчилиги, инсульт ҳамда сурункали буйрак касаллиги учун асосий хавф омиллидир. ЖССТнинг маълумотига кўра тахминан 7.5 млн ўлим (барча ўлимларнинг 12.8%) ва 57 млн ногиронликка олиб келиши аниқланган. Далилларнинг асосий қисми шуни кўрсатдики, антигипертензив терапия ЮҚТК хавфини ва ўлим даражасини сезиларли камайтиради [127].

Артериал гипертензиянинг кенг тарқалганлиги аҳоли орасида эрта ўлим ва меҳнатга лаёқатсизликка олиб келишига қарамасдан турли мамлакатларда ўтказилган тадқиқот натижаларига кўра АГ билан оғриган беморларнинг асосий қисми ўзларининг аҳволидан беҳабар, бу эса ўз навбатида салбий оқибатларга олиб келади.

Уч компонентли фиксацияланган комбинирланган периндоприл аргинин/индапамид/амлодипин бисилат самарадорлиги бўйича кўплаб илмий ишлар олиб борилган бўлиб, булардан Венгрияда PETA [114], Россияда TRIO [115], TRICOLOR [116], Грецияда CONTROL-3 [117] қон босимини сезиларли даражада камайтирганлиги 93% қон босимини назорат қилишга эришилган. CONTROL-3 да назоратланмаган гипертония билан оғриган беморларда 3%дан 82%гача нормал ёки юқори нормал қон босими бўлган беморлар сони ошган. Бизга маълумки, назоратланмаган АГ билан оғриган беморларнинг нишон аъзоларида шикастланиш кузатилади. Нишон аъзолар шикастланишида муҳим ўринни эгаллаган артериосклероз жараёнидаги ўзгаришлар етарлича ўрганилмаган.

Мавзунинг долзарблигидан келиб чиқиб, илмий ишнинг мақсади – юқори хавфга эга назоратланмаган АГли беморларда артериосклероз ривожланиш хавфини ва уч компонентли антигипертензив дори

воситаларининг фиксацияланган ва эркин комбинацияларини клиник ҳамда нишон аъзолар протектив самарадорлигини қиёсий баҳолаш деб белгиланди. Олдимизга қўйилган бир қанча вазифаларни бажариш мақсадида РИКИАМ Артериал гипертония лабораториясига амбулатор мурожаат этган 126 нафар назоратланмаган АГ билан оғриган беморларни 24 ҳафта давомида кузатиш мақсадида илмий изланишимизга жалб этдик. Илмий тадқиқотимиз баённомасига кўра, беморлар конверт усулидан фойдаланган ҳолда 2 гуруҳга бўлинган. 1-гуруҳ периндоприл/амлодипин/индапамиднинг фиксацияланган ҳолда 2-гуруҳ бу учта дорининг алоҳида (эркин) комбинацияси ҳолда қабул қилди. Умумий гуруҳда беморларнинг 88 нафари (61.54%) аёллар, 79 нафари (47.6%) эркекларни ташкил этди. Шу билан бирга ўртача ёши 55.68 ± 9.8 ёшни ташкил этиб, касалликнинг ўртача давомийлиги 10.3 ± 6.3 йилни ташкил этди. Беморларнинг (тана вазни индекси ТВИ=вазн (кг)/бўй баландлиги квадрати m^2) кўрсаткичига кўра 55 нафар (43.7%) беморларда I даражали, 20 нафар (15.8%) беморларда II даражали, 8 нафар (6.4%) беморларда III даражали ортиқча тана вазни аниқланди, 43 нафар (34.1%) беморларда тана вазни меъридалиги аниқланди. 24 нафар (19%) қандли диабет (ҚД), 37 нафари (29.3%) чекувчиларни ташкил этди. 103 та бемор анамнези сўраб суриштирилганда наслий мойиллик аниқланди. ЕКЖ/ЕГЖ нинг 2018 йилги тавсиясига биноан 106 (84.1%) нафар беморларда чап қоринча гипертрофияси аниқланди, 102 (80.9%) ҳолатларда ИМҚ меъридан баландлиги аниқланди. Шундай қилиб, текширувга киритилган назоратланмаган АГли эркек ва аёллар ЮҚТК юқори ва жуда юқори хавфда бўлиши кўрсатилган.

Назоратланмаган АГ билан оғриган беморларда хавф омилларининг мавжудлиги, НАШ белгилари кузатилиши бу, ўз навбатида, ҳаёт сифатига таъсири сезилмай қолмайди. TRIO дастурининг натижаларига асосланган ҳолда V.Yu.Mareev, Yu.V.Minina, Yu. L.Begrambekova, A.M.Levin томонидан 2020 йилда олиб борилган TRIPLE COMBINATION илмий изланишлари уч компонентли периндоприл аргинин/индапамид/амлодипинни самарадорлиги

билан бирга ҳаёт сифатига таъсири кенг қамровли ўрганилган ва ҳозирги кунда ҳам бу борада изланишлар ўз долзарблигини йўқотмаган [101].

Сўнги йилларда олиб борилган бир қанча илмий изланишлар назоратланмаган АГни даволашда комбинацияланган дори воситасидан фойдаланиш самарали ва ишончли эканлигига тобора кўпроқ урғу бермоқда. Бу фикримизга ЕКЖ/ЕГЖ нинг 2018 ва 2023 йиллардаги йиғилиш хулосалари ҳам яққол мисол бўла олади [119,120]. Lauffenburger ва бир қанча олимларнинг 484493 нафар бемор 5 йил давомида ретроспектив таҳлил ўтказдилар. Journal of General Internal Medicine журналининг 2017 йил 10-сонида чоп этилган тадқиқод бугунги кунга қадар ушбу соҳадаги энг катта ишлардан ҳисобланади. Муаллифлар 383269 нафар бемор монотерапия ва 78958 нафар бемор фиксацияланган комбинацияда ҳамда бир неча таблеткалардан иборат эркин комбинацияли 22266 нафар беморларда 1 йил давомида даволашга бўлган мойиллик ва давога риоя қилиши ўрганилган баҳоланди [94,105]. Олиб борилган изланишлардан олинган натижалар шуни кўрсатдики, монотерапия ва бир нечта алоҳида таблетка қабул қилган беморларга қараганда фиксацияланган комбинацияда қабул қилган беморларда натижалар яхшиланганлиги ўз исботини топган.

Grimmsmann ва Himmel томонидан 8032 нафар беморда 4 йил давомида ретроспектив тарзда олиб борилган антигипертензив дори воситасини монотерапия шаклида 6502 нафар бемор ва фиксацияланган комбинация ҳолатида 867 нафар бемор ҳамда эркин икки таблетка кўринишида қабул қилган 663 нафар беморларда кузатишлар. Олиб борилган илмий кузатишлар хулосасига кўра монотерапия ёки фиксацияланган комбинация бўлишидан қатъий назар, даволашга бўлган мойиллик бир таблеткали терапия учун деярли бир хил деган хулосага келган [94].

Armand Mbanya, Azarkhan Ackbarkhan, Mohammad Yaseen Mittoo ва ҳаммуалифлар томонидан олиб борилган “Use of Perindopril Arginine/Indapamide/Amlodipine in the Management of Hypertension in Two Sub-Saharan African Island Countries of Madagascar and Mauritius” тадқиқотида ҳам

даволашга бўлган мойиллик уч компонентли фиксацияланган комбинацияда қабул қилган беморларда эркин комбинацияда қабул қилган беморларга қараганда ишончли кўтарилганлигини кўриш мумкин [105].

Юқоридаги манбаларга таяниб этиш мумкинки, даволашга бўлган мойилликни ошириш назоратланмаган АГни даволашнинг асосий таянч нуқтаси бўлади. Шу нуқтаи назардан бизнинг илмий ишимизда ҳам назоратланмаган АГ билан оғриган беморларда уч компонентли АГТни фиксацияланган ва эркин комбинацияда қабул қилган беморларда даволашга бўлган мойилликни ўрганишни ўз олдимизга яна бир вазифа қилиб қўйдик. Бунда MMAS-8 “8-item Morisky Medication Adherence Scale” сўровномасидан фойдалиниб баҳоладик. Сўровнома 8 та саволдан иборат бўлиб, баллар орқали беморни АГТ, қолаверса дори воситаларини қанчалик ўз вақтида қабул қилиши, дори воситаларига нисбатан эътибор, беморнинг дори воситасини қабул қилишда хотирадаги ўзгаришлар баҳоланади. Ҳар бир саволга 1 балл берилади. Даволашдан олдин умумий ҳисобда $n=86$ нафар беморга сўровнома ўтқизилди ва назоратланмаган АГ бор беморларнинг барчасида ўрганиш препаратлари берилгунга қадар даволашга паст мойиллик аниқланди. Беморларни даволаш режасига кўра гуруҳларга бўлинганда ҳам (1-гуруҳ фиксацияланган 3 АГП комбинацияси периндоприл, индапамид, амлодипин; 2-гуруҳ шу АГП нинг эркин комбинацияси) гуруҳлараро ишончлик фарқ бўлмади. Иккала гуруҳни ёшга кўра тақсимлаб баҳолаганда ≤ 44 ёш беморлар орасида даволанишга мойиллик иккала гуруҳда паст эканлиги (80%) аниқланди. 45-59 ёшдаги беморлар 24 ҳафталик даволаш фонида 1-гуруҳда эришилган даволашга мойилликнинг ошишининг юқори кўрсаткичи (8 балл) 2-гуруҳга қараганда ишончли фарқ қилди ($\chi^2=4.1$, $p=0.04$); 60-74 ёшдаги беморлар даволаш фонида АГП га юқори мойиллик кўрсатишди ва гуруҳлараро статистик тафовут аниқланмади. Демак, даволанишга мойиллик ёш улғайиши билан ўсиши ва унинг даволаш режасига боғлиқ эмаслиги аниқ бўлди.

1- ва 2- гуруҳлардаги жами беморларда MMAS-8 синамаси балларини солиштирганда, 24-хафталик даволаш натижасида 1-гуруҳда даволашга мойилликнинг юқори ва ўртача баллари 4,5 маротаба ошгани, мойилликнинг паст бали эса 3 баравар камайгани кузатилди. Худди шундай беморларимиз 2-гуруҳда 24-хафталик даволаниш фонида юқори ва ўртача баллар 1.5 баробар ошгани, паст баллар сони эса 1,2 бараварга камайгани кузатилди, эркин комбинация қабул қилган гуруҳда динамикадаги ўзгаришлар статистик ишончли бўлмади.

24 ҳафталик уч компонентли АГТ дори препаратларни 1- ва 2- гуруҳ беморларни MMAS-8 синама баллари бўйича ўзаро солиштирганда, 8 балл тўплаган беморларда 1-гуруҳ ишончли устунликни кўрсатди ($\chi^2=5.7$, $p=0.01$); 6-7 балл тўплаган беморлар орасида иккала гуруҳда фарқ бўлмади ($\chi^2=1.9$, $p=0.1$); паст ≤ 5 балл тўплаган беморлар бўйича 2-гуруҳ ишончли устунлик қилди ($\chi^2=11.6$, $p=0.0006$). Демак, назоратланмаган АГли даволанишга паст мойиллиги бор беморларнинг даволанишга мойиллигини оширишда фиксацияланган дори препаратлар комбинациясини буюришни тақозо этади.

Бизнинг тадқиқотимиздаги 126 нафар назоратланмаган АГ билан оғриган беморларда нишон аъзолар шикастланиши (НАШ) омили бўлган артериосклероз жараёни ўрганилди. Олинган натижаларга кўра, хавф омиллари ва қон томир қариши предиктори бўлган пульс тўлқини тезлиги (ПТТ) орасида маълум корреляциялар аниқланди. Жумладан, бемор ёши ($r=0.236$, $p=0.010$), ЧҚГ ($r=0.185$, $p=0.046$), қоринчалараро тўсиқ (ҚАТ) ($r=0.222$, $p=0.016$), қоринчалараро тўсиқ нисбий қалинлиги (ҚАТ НК) ($r=0.195$, $p=0.035$), қон зардобадаги глюкоза миқдори ($r=0.357$, $p=0.000$), СЮЕ ($r=0.244$, $p=0.010$), уйқу артериясининг ИМК қалинлиги ($r=0.254$, $p=0.007$) билан мусбат коррелициялар, ЮЗЛПХС ($r=-0.208$, $p=0.028$) эса манфий корреляцион боғлиқлик кўрсатилди.

Беморларда АБнинг суткалик мониторингда олинган АБ суткалик профили кўрсаткичлари ва апланацион тонометрия кўрсаткичлари артериосклероз ривожланиши ва артериялар қариш жараёнида юқори АБнинг

патогенетик ўрни аниқланган ишончли корреляцияларда кўрсатди, жумладан суткалик АБ профили ва марказий АБ кўрсаткичлари ПТТ билан мусбат корреляцион боғлиқликда бўлди: ўртача АБ ($r=0.236$, $p=0.010$), ўртача суткалик САБ ($r=0.244$, $p=0.013$), ўртача кундузги САБ ($r=0.229$, $p=0.019$), ўртача тунги САБ ($r=0.255$, $p=0.009$), кундузги САБ юклама индекси ($r=0.313$, $p=0.002$), тунги САБ юклама индекси ($r=0.223$, $p=0.024$), аппланацион тонометрия ёрдамида аниқланган марказий пульс босими ($r=0.228$, $p=0.015$), марказий САБ ($r=0.239$, $p=0.011$). Ўртача АБ нинг тунги пасайиш даражаси ($r=-0.210$, $p=0.033$) ва Бакбер индекси ($r=-0.244$, $p=0.015$), яъни диастолик ва систолик босим вақтининг интеграл нисбатини ифодаловчи систола вақтида юрак мушаги миокарднинг кислород билан таъминланиши ва талабининг ўлчови, ПТТ билан манфий ўрта даражали ишончли корреляцион боғлиқликларни кўрсатди. Бу эса, ўз навбатида, қон томирлар эрта қариши, артериосклерозни даволашда қон томир протектив самарадорликка дори воситалар комбинациясидан фойдаланиш зарурлигини ва НАШ ривожланишининг олдини олинишини талаб қилади. Уч компонентли, ААФ ингибитори - периндоприл, кальций каналлар блокатори – амлодипин ва тиазидсифат диуретик – индапамиддан иборат антигипертензив даволаш режаси айнан юқори антигипертензив самарадорлик билан бирга, нишон аъзолар протекциясига қаратилган.

Alberto Mazza, Salvatore Lenti, Laura Schiavon, Antonella Paola Sacco ва ҳаммуаллифлар томонидан олиб борилган “Fixed-Dose Triple Combination of Antihypertensive Drugs Improves Blood Pressure” тадқиқот натижаларига кўра текширувда бўлган назорланмаган АГ билан оғриган 92 нафар беморларда уч компонентли периндоприл аргинин/индапамид/амлодипинни фиксацияланган комбинацияси ва эркин комбинация 65% ААФИ (40% рамиприл, 30% периндоприл, 25% эналаприл, 5% бошқа); 35% ангиотензин II рецепторлари блокаторлари (35% валсартан, 25% олмесартан, 20% телмисартан, 15% лозартан, 5% бошқалар); диуретиклар (75% гидрохлортиазид, 25% индапамид) самарадорлиги [96]. Иккала гуруҳда ҳам АБСМ кўрсаткичлари 4 ой давомида

сезиларли пасайиши билан бирга фиксацияланган комбинация қабул қилган гуруҳда 24 соатлик АБСМ кундузги ва тунги САБ қийматлари бошланғич даражадан сезиларли камайишини кузатиш мумкин ҳамда кундузги ва тунги пульс босимининг бошланғич даражасидан пасайиши ҳам ишончли даражада бўлган.

Riccardo Sarzani, Federico Giulietti, Andrea Filipponi, Sonia Marziali ва ҳаммуалифлар томонидан олиб борилган “The Number of Pills, Rather Than the Type of Renin– Angiotensin System Inhibitor, Predicts Ambulatory Blood Pressure Control in Essential Hypertensives on Triple Therapy” тадқиқотида ҳам ААФИ таркибли уч компонентли атигипертензив дори воситасини фиксацияланган комбинацияда қабул қилган беморларда эркин комбинация шаклида қабул қилган беморларга қараганда 24 соатлик ва кундузги САБ ишончли даражада пасайганлиги ҳамда даволашга мойиллик айнан шу гуруҳда 22% дан 84% гача ошганлиги кузатилган [97].

Бизнинг тадқиқотимизда қиёсий 2 та гуруҳда уч дори воситанинг антигипертензив самарадорлиги ўрганилганда, периндоприл/индапамид/ амлодипиннинг фиксацияланган комбинацияси ишончли равишда шу дори препаратларнинг эркин комбинациясидан офис АБ кўрсаткичлари бўйича мақсадли АБга эришишда ишончли устунликни кўрсатди. Мақсадли қон босим даражаси <140/90 мм с.у биринчи гуруҳда беморларнинг 94.4% да, иккинчи гуруҳда 83.3% беморда эришилди ($\chi^2=7.471$, $P=0,006$). Тавсия этилган мақсадли қон босими даражаси <130/80 мм с.у биринчи гуруҳдаги беморларнинг 70% да, иккинчи гуруҳда 42% да ($\chi^2=11.61$, $P=0,0001$) эришилди ва мақсадли даражаларга эришиш кўрсаткичлари бўйича 1-гуруҳ 2-гуруҳдан устувор бўлди. Шунингдек мақсадли ДАБ ≤ 80 мм.с.у га 1-гуруҳдаги беморларнинг 88.8% да, 2-гуруҳдаги беморларнинг 77.3% да қайд этилган ($\chi^2=4,288$, $P=0,038$).

Кореяда ўтқазилган 2 та катта RESOLVE 10 000дан ортиқ беморни ўз ичига олган ретроспектив когорт тадқиқот ҳамда RESOLVE-PRO 3752 нафар

беморни ўз ичига олган тадқиқотда ҳам уч компонентли антигипертензив терапияни АБ га самарали пасайтириш ўрганилган [114].

György Ábrahám, Csaba András Dézsi томонидан 2017 йилда олиб борилган PETRA тадқиқотида ҳам уч компонентли периндоприл аргинин/индапамид/амлодипинни 3 ой давомида АБСМ аппарати ёрдамида самарадорлиги кўрсатилган [100]. Бизнинг тадқиқотимизда 24 ҳафталик даволаш фонида АБСМ аппарати ёрдамида олинган АБ ўлчовларига кўра иккала гуруҳ ҳам ўртача суткалик САБ/ДАБ (<130/80 мм.с.у) ва ўртача кундузги САБ/ДАБ (<135/85 мм.с.у) бўйича мақсадли қон босими кўрсаткичларига эришдилар. Бироқ ўртача суткалик САБ ва ДАБ нинг меъёрий қийматларига эришган беморларнинг сонида (фоизда) гуруҳлараро фарқ аниқланди: ўртача суткалик САБ меъёрий қийматларга 1-гуруҳда беморларнинг 73.5%, 2-гуруҳдаги беморларнинг 58.14% да эришилди ($\chi^2=4,337$, $P=0,037$); ўртача суткалик ДАБ 1-гуруҳда беморларнинг 83.7% да, 2-гуруҳда беморларнинг 65.11% да нинг меъёрий қийматларига эришилди ($\chi^2=8,527$, $P=0,003$). Ўртача тунги САБ (<120 мм.с.у) бўйича, фақат 1-гуруҳда мақсадли кўрсаткичга эришилди. Бу 2-гуруҳ билан солиштирганда гуруҳлараро фарқни ($p=0,028$) тавсифлайди. Бу эса суткалик қон босими профилини нормаллаштиришга, вариабелликни камайтиришга имкон беради ва АГ сабабли НАШга ижобий таъсир этади.

Илмий изланишимизнинг навбатдаги қадами 24 ҳафталик уч компонентли АГТ нинг марказий босим кўрсаткичларига таъсири ва қон томирларни ҳимоя қилишни аниқлашга йўналтирилди. Ҳар иккала гуруҳ таққосланганда МСАБ, МДАБ, МПБ ва ПТТ нинг сезиларли даражада пасайишини кўрсатди. Шу билан бирга 1-гуруҳда 2-гуруҳга нисбатан МСАБ ва ПТТ нинг пасайишида сезиларли самарадорлик аниқланди ва гуруҳлараро фарқда ифодаланди: МСАБ учун $p=0.041$ ҳамда ПТТ учун $p=0.042$, 1- ва 2-гуруҳлар ўртасида мос равишда. ПТТ динамикаси бўйича фақат 1-гуруҳдаги беморларда меъёрий кўрсаткичларга ишончли эришилди: 1-гуруҳда ПТТ нинг $10,86\pm 2,53$ м/с дан $8,49\pm 2,02$ м/с гача пасайиши (беморларнинг 77% да); 2-

гуруҳда ПТТ нинг $10,9 \pm 2,56$ м/с дан $9,2 \pm 2,12$ м/с гача пасайиши (беморларнинг 61% да), $\chi^2=5,259$; $p=0,022$, бу томир эластиклигининг сезиларли даражада ошиши ва томирлар қаттиқлигининг камайишини ифодалайди.

Шу билан бирга ЧҚГ си кўрсаткичлари таҳлили жараёнида – чап қоринча миокарди массаси ва унинг индексланган кўрсаткичи (ЧҚММ ва ЧҚММИ), қоринчалараро тўсиқ (ҚТ) ва чап қоринча орқа девори (ЧҚОД) қалинлиги ишончли камайди. Чап қоринчанинг диастолик дисфункцияси (ЧҚДД) дарак берувчи эрта диастолик тўлдириш тезлигини (Е) кеч диастолик тўлдириш тезлигига (А) нисбати (Е/А) ишончли ўсиши ҳамда чап бўлмача ҳажми (ЧБХ) ишончли камайиши фақат 1-гуруҳ фиксацияланган комбинация қабул қилган беморларда кузатилди.

2014 йилда 4700 дан ортиқ юқори хавф гуруҳидаги беморларни қамраб олган йирик PIANIST тадқиқоти [86,90,105] 4 ой давомида ҳамда 6088 нафар беморни ўз ичига олган PAINT тадқиқоти периндоприл аргинин/индапамид/амлодипинни назоратланмаган қон босимининг мақсадли қон босимига эрта ва ишончли эришишидаги самарадорлиги ва метаболик нейтраллиги ўз тасдиғини топган [105,106]. Sergey V. Nedogoda, Vesna J. Stojanov томонидан олиб борилган Single-Pill Combination of Perindopril/Indapamide/ Amlodipine in Patients with Uncontrolled Hypertension: A Randomized Controlled Trial тадқиқотида ҳам уч антигипертензив препаратнинг фиксацияланган комбинациясида юқоридаги антигипертензив натижалар қайд этилган [86].

Бизнинг илмий натижаларимизга кўра назоратга олинган беморлар орасида 24 нафари (19%) ҚД 2-тури билан хасталанган бўлиб, гипогликемик терапияни қабул қилган. Умумий гуруҳ ва иккала АГТ режимида наҳорги глюкоза миқдори меъёрий кўрсаткичдан юқори бўлиб, $6,3 \pm 2,6$ ммоль/л, наҳорги глюкозага толерантликни ифодалаган. Умумий холестерин (УХС) кўрсаткичи бўйича деярли барча беморда гиперхолестеринемия ташхисланган. Беморларга гиполипидемик мақсадда розувастатин 10 мг/сут дозада қабули маслаҳат берилган. 24 ҳафталик АГТ нинг аниқланган хавф

омилларига ижобий таъсири қайд этилди. 1-гурӯҳ фиксацияланган препарат қабул қилган беморларида қон зардобдаги креатинин миқдори ишончли пасайди, бу эса, ўз навбатида, ҳисобланган КФТ кўрсаткичига таъсир қилишидан ва СБК ташҳиси бор беморларнинг сони камайишидан далолат беради.

Назоратланмаган АГ билан оғриган беморларда мақсадли АБ кўрсаткичига эришиш мумкинлигига қарамасдан ҳанузгача беморларнинг аксарият қисми шу муаммо билан қийналишмоқда ва бу борада кўп изланишларни талаб қилади. Р. Kearney ва ҳаммуаллифлар маълумотиға кўра, дунё миқёсида 50-60% бемори АГ билан хасталанганлигини билади, улардан 33-60% даволаниш билан қамраб олинган. Даво муолажасини олганлар орасида атиги 18% беморлар мақсадли қон босим даражасига эришган [4].

Назоратланмаган АГ да АБни мақсадли кўрсаткичга эришилмаганлиги тайинланган даво муолажасининг самарасизлиги янгича ёндашувни талаб қилади. Чекланган миқдордаги беморлардагини монотерапия қон босимини самарали пасайтириши мумкин ва шунинг учун кўпчилик назоратланмаган гипертония билан оғриган беморларда мақсадли даражага эришиш учун икки ёки ундан ортиқ компонентлар билан даволашни талаб қилади. Бу борада периндоприл аргинин/индапамид/амлодипин бесилат яхши комбинация бўлади ва ўзаро бир-бирининг ноҳўя таъсирини нейтраллаштира олади.

Илмий изланишимизнинг олдимизга қўйилган асосий вазифаларидан яна бири назоратланмаган АГли беморларнинг мақсадли артериал босим даражасига эришиш учун антигипертензив даволаш режаларини такомиллаштириш эди. Yahiya Y. Syed. томонидан олиб борилган 4 ой давом этган “Perindopril/Indapamide/Amlodipine in Hypertension: A Profile of Its Use” тадқиқотида периндоприл/индапамид/амлодипин қабул қилган беморларда периндоприл/индапамид, периндоприл/амлодипин, периндоприл/индапамид+амлодипин қабул қилган гурӯҳларга қараганда дори дозасини купроқ титрлашни тақазо қилган ва буни айнан

периндоприл/индапамид/амлодипин қабул қилган гуруҳда АБ мақсадли кўрсаткичга эрта эришганлиги билан боғлайди.

Юқоридаги келтирилган натижаларни қўллаб-қувватлаган ҳолда бу борада илмий ишимизда уч компонентли АГТни 1-гуруҳ фиксацияланган комбинацияда ҳамда эркин комбинацияда қабул қилган 2-гуруҳдаги беморларга тавсия этилган периндоприл, индапамид, амлодипин дозалари бўйича бошланғич этапда бир-биридан ишончли фарқ қилмади. 24 ҳафталик даволаш натижасида уч компонентли АГТ нинг иккала режимида дори препаратлар дозаларининг таҳлили, 1-гуруҳда максимал дозанинг қабули 2 баравар камайгани, бунинг натижасида минимал дозани қабул қилганлар сони ортганлигини, 2-гуруҳда эса максимал ва минимал дозаларни қабул қилганлар сони ишончли ўзгармаганини кўрсатди. Натижада максимал дозада дори препаратлар қабул қилганлар сони 1-гуруҳда 2-гуруҳга қараганда 2 баравар кам, минимал дозани қабул қилганлар сони деярли 2 баравар кўп бўлди ($\chi^2=22.58$; $p=0.00001$). Бу эса иккала даволаш режасида иқтисодий тафовут борлигидан дарак беради, чунки дори препаратларнинг максимал дозаларининг таннарҳи минимал дозалардан устивор бўлади.

24 ҳафталик даволаш фонида натижалар шуни кўрсатдики, 1-гуруҳда 64 нафар бемордан 50 нафари (78%) фиксацияланган периндоприл/индапамид/амлодипин 5/1.25/5 мг/суткасига минимал дозада мақсадли кўрсаткичга эришган бўлса, 2-гуруҳда эса, 62 нафар бемордан 26 нафари (42%) минимал дозаларда мақсадли АБ га эришди ($\chi^2=22.58$; $p=0.00001$). Максимал дозада даволашни бошлаган беморлардан 1-гуруҳда 17.2% бемор, 2-гуруҳда эса 40.3% бемор 24-ҳафталик кузатувни якунлади ва максимал дозаларни қабул қилиш бўйича 2-гуруҳ ишончли устиворликка эга бўлди ($\chi^2=9.55$; $p=0.0019$). 24 ҳафталик даволашдан сўнг 1- ва 2- гуруҳ беморларининг қабул қилаётган препаратлар – периндоприл, индапамид ва амлодипин дозаларида статистик тафовутни кўрсатди.

Худди шундай фармако-иқтисодий натижалар Felix Mahfoud, Marita Kieble, Salka Enners, Ulrich Kintscher, Ulrich Laufs, Michael Böhm,

Martin Schulz томонидан 2016-2020 йилларда Германияда, Panagiotis Stafylas, Georgia Kourlaba , Magda Hatzikou , Dimitrios Georgiopoulos, Pantelis Sarafidis and Nikolaos Maniadakis томонидан “Economic evaluation of a single-pill triple antihypertensive therapy with valsartan, amlodipine, and hydrochlorothiazide against its dual components” тадқиқотида Грецияда назоратланмаган АГ билан оғриган беморларда АГТни фиксацияланган ҳолатдаги дори воситасининг самарадорлиги ва фармакоэкономикаси ўрганилган. Қиёсий таҳлиллар жараёнида АГТни фиксацияланган комбинацияси клиник самарадорлик ва тежамкорлик жиҳатидан ўз устунлигини исботлаган [95].

Юртимизда фиксацияланган комбинация фармакоэкономикасини ўрганиш борасида ҳали илмий изланишлар кузатилмаган. Худди шу вазифани илмий тадқиқотимиз вазифаларидан бири сифатида ўрганишни ўз олдимизга мақсад қилдик. Уч компонентли АГТни даволашга бўлган мойилликни ўрганиш билан бирга фармакосамарадорлигини ҳам ўрганишни муҳим деб ҳисобладик. Бунда уч компонентли фиксацияланган ва эркин комбинацияли режимнинг нархи ва самарасини солиштириш эди. АГ ни даволаш узок муддатни талаб қилганлиги сабабли АГТ ни танлашда самарадорлиги ва ҳаражатлар томонидан энг мақбул ечим бўла оладиган танловни танлай олиш зарур. Масаланинг яна бир муҳим томони назоратланмаган АГ билан оғриган юрак-қон томир касалликлари хавфи юқори бўлган беморларда хавфни камайтириш ва гемодинамик мақсадли кўрсаткичга эришишида эркин комбинацияли АГТда 3 та препарат ҳамда антиагрегант, гиполипидемик мақсадда берилган препаратлар билан умумий ҳисобда 5 та таблеткани ташкил қилади. Бизга маълумки, дори препаратлар сони қанча кўп бўлса, беморнинг дори қабул қилишга бўлган мойиллиги шунча пасаяди. Илмий изланишлар давомида дори препаратларининг сони даволашга мойилликнинг муҳим омили эканлиги бир неча бор ўз тасдиғини топган. Кузатувимиздаги 1-гурух фиксацияланган комбинация ҳолатда қабул қилган беморлар фармакосамарадорлик жиҳатидан 2-гурух эркин комбинация ҳолатда қабул қилган беморлар гуруҳига нисбатан 3 барабор самаралироқ эканлигини ўз

тасдиғини топди. Олинган натижаларга таянган ҳолда уч компонентли АГТнинг фиксацияланган комбинация кўринишидаги дори воситаси тан нарҳи жиҳатидан эркин комбинация кўринишидаги дори воситаларидан қимматроқ бўлишига қарамасдан узоқ ва мустаҳкам, самарали АБни назорат қилиш билан биргаликда фармакосамарадорлик ва фармакоиктисодий ҳамда даволашга бўлган мойилликка эришиш жиҳатдан эркин комбинация кўринишида қабул қилган гуруҳдан ўз устунлигини исботлади.

Alberto Mazza тадқиқотида периндоприл/индапамид/амлодипинни фиксацияланган комбинацияси ва эркин комбинацияда олиб борган тадқиқот натижаларига кўра икки нафар беморда оёқ тупиғида шиш ва бир нафар беморда қуруқ йўтал кузатилган [96]. Armand Mbanua [105] ўтказган тадқиқот натижаларига кўра 198 нафар бемордан 9 (4.5%) нафарда ножўя таъсир, яъни оёқ тўпиқларида шиш, қуруқ йўтал, гипотензия, бош айланиши кузатилган. Бизнинг илмий кузатиш натижаларимизга кўра 126 нафар беморда уч компонентли периндоприл аргинин/индапамид/амлодипинни фиксацияланган ва эркин комбинациясининг иккала гуруҳида ҳам ножўя таъсирлар кузатилмади.

Шундай қилиб, назоратланмаган АГ – даволаш натижасида АБнинг мақсадли кўрсаткичларига эришмаган, хавф стратификацияси бўйича доимий ЮҚТК юқори хавфини акс эттирувчи, негизида нораціонал даволаш тактикаси ёки даволанишга мойилликнинг пастлиги бўлган АГни ифодалайди. Назоратланмаган АГ ни бартараф этиб, назоратланган АГ тоифасига ўтказиш учун илмий адабиётларда таҳлил қилинган тадқиқотлар билан диссертацион ишимизда олинган натижалар, антигипертензив дори воситалар: периндаприл/индапамид/амлодипин фиксацияланган комбинациясининг юқори антигипертензив, нишон-аъзолар ҳимояловчи, беморларни даволанишга мойиллигини оширувчи, клиник хавфсиз ва фармакологик иқтисодий самарага эга эканлигини кўрсатиб, уч антигипертензив препаратлар фиксацияланган комбинациясини назоратланмаган АГ билан беморларни даволашда танлов режаси сифатида тавсия этади.

ХУЛОСАЛАР

1. Назоратланмаган АГ билан оғриган беморларда артериялар эрта қаришини ифодаловчи пульс тўлқини тезлигининг систолик АБ, АБнинг суткалик профилининг бузилиши, чап қоринча ремоделланиши ҳамда метаболик кўрсаткичлар – наҳорги глюкоза ва ЮЗЛП ХС сатҳи билан ўзаро корелляцион боғлиқликларни аниқлади ва ушбу кўрсаткичлар артериосклероз ривожланиши предиктори деб баҳоланди.

2. Назоратланмаган АГ билан оғриган беморларда 24 ҳафталик уч компонентлик периндоприл/индапамид/амлодипин АГТнинг фиксацияланган комбинациясида бирламчи мақсадли АБ ($<140/90$ мм.с.у) ($\chi^2=7.471$, $P=0.006$) ва тавсия этилган мақсадли АБга ($<130/80$ мм.с.у) ($\chi^2=11.61$, $P=0.0001$) эришиш даражаси бўйича дори воситаларнинг эркин комбинациясига қараганда статистик ишончли устивор бўлди.

3. 24 ҳафталик периндоприл/индапамид/амлодипин АГТ назоратланмаган АГли беморларнинг суткалик профилининг кўрсаткичларига ҳар иккала гуруҳда юқори антигипертензив самара кўрсатди. Бунда САБ, ДАБ ва ўртача АБ, ўртача тунги САБ ва ДАБ, кундузги ва тунги САБ ва ДАБ юклама индекси кўрсаткичларининг пасайиши фиксацияланган комбинация гуруҳида эркин комбинация гуруҳига қараганда статистик ишонч даражасида бўлди.

4. 24 ҳафталик периндоприл/индапамид/амлодипин АГТ чап қоринча ремоделланиши, буйрақлар шикастланиши ва артериосклероз жараёнига ишончли протектив самарадорлик кўрсатди. Қўлланилган икки хил даволаш режаларининг қиёсий таҳлили, ЧҚДДсининг ишончли яхшиланганлиги, ЧБХ ва ЧБХ индексланган кўрсаткичини, аугментация индексини ишончли камайганини, ПТТ меъёрий қийматларга эришгани, КФТ кўрсаткичининг ишончли ўсиши фақат фиксацияланган гуруҳда аниқланганлигидан далолат берди.

5. 24 ҳафталик уч компонентли АГТнинг фиксацияланган комбинация режасида даволашга мойиллик ММАС-8 сўровномаси бўйича:

паст мойиллик (≤ 5 балл) статистик ишончли камайганлигини, ўрта ва юқори мойиллик (6-7 ва 8 баллар) ишончли равишда 5 баробар кўтарилганлигини кўрсатди. Даволашга мойилликнинг ошиши бўйича фиксацияланган комбинация эркин комбинациядан статистик ишончли равишда устунлиги аниқланди.

6. Периндоприл/индапамид/амлодипиннинг 24 ҳафталик фиксацияланган комбинациясида юқори клиник ва нишон аъзолар протектив самарадорлиги ҳамда даволанишга мойилликни ишончли ошиши билан бирга бу гуруҳда эркин гуруҳга қараганда дори препаратларнинг статистик ишончли паст дозаларида эришилганлиги аниқланди. Жумладан, максимал дозадаги дори препаратларини қабул қилган беморлар сони эркин комбинация гуруҳига қараганда ишончли кам бўлиши фиксацияланган комбинациянинг эркин комбинацияга қараганда уч баробар юқори фармакоиктисодий самарадорлигини кўрсатди.

АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР

1. Назоратланмаган артериал гипертензия билан оғриган юқори хавфга эга ва даволанишга мойиллиги паст беморларга мақсадли АБга ва АБ суткалик профилини меъёрий кўрсаткичларга ишончли ва узок муддатли эришиш учун периндоприл/индапамид/амлодипин дори воситаларининг фиксацияланган комбинацияси режасида даволаш тавсия этилади.

2. Юқори хавфга эга назоратланмаган артериал гипертензия билан оғриган беморларда аниқланган нишон аъзолар шикастланишида, жумладан, артериосклероз жараёнига, чап қоринча ремоделланишига ва буйрак шикастланишига ижобий таъсир кўрсатадиган мукамал ҳимоячи мақсадида уч компонентли периндоприл/индапамид/амлодипин фиксацияланган антигипертензив дори воситасини қўллаш тавсия этилади.

3. Периндоприл/индапамид/амлодипин дори воситаларининг фиксацияланган комбинациясининг танлови юқори антигипертензив, нишон аъзолар протектив самарадорлиги билан бирга ишончли фармакоиктисодий самарадорлиги туфайли назоратланмаган артериал гипертензия билан оғриган юқори хавфга эга беморларда асосий даволаш режаси сифатида тавсия этилади.

Фойдаланилган адабиётлар рўйхати

1. Курбанов Р.Д., Хамидуллаева Г.А. Артериал гипертония монография. Тошкент – 2017. – 358 бет.
2. Poulter N. Multiple combination therapy in hypertension. Chapter Raised BP: Awareness, Treatment, and Control Rates. // Nova Professional Media LTD – 2014. – P. 121.
3. Абдуллаева Г.Ж., Хамидуллаева Г.А., Шакирова Н.Ш., Курбанова Д.Р., Алиева З.Х. Турмуш тарзини ўзгартириш – артериал гипертензия профилактикасининг асоси. Шифокорлар учун қўлланма. Тошкент – 2014. – 50 б.
4. Perrone-Filardi P., Coca A., Galderisi M., et al. Noninvasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus article from the European Association of Cardiovascular Imaging, the European Society of Cardiology Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. // J Hypertens – 2017. – Vol. 35. – P. 1727-1741. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001396
5. Cordero A., Morillas P., Bertomeu-Gonzalez V., et al. Prevalence of Peripheral Arterial Disease in Patients with Acute Coronary Syndrome Investigators. Clustering of target organ damage increases mortality after acute coronary syndromes in patients with arterial hypertension. // J Hum Hypertens. – 2011. – Vol. 25. – P. 600-607. DOI: 10.1038/jhh.2010.109
6. Greve S.V., Blicher M.K., Sehestedt T., Gram-Kampmann E.M., Rasmussen S., Vishram J.K., Olsen M.H. Effective risk stratification in patients with moderate cardiovascular risk using albuminuria and atherosclerotic plaques in the carotid arteries. // J Hypertens. – 2015. – Vol. 33. – P. 1563-1570. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000584
7. Lonnebakken M.T., Izzo R., Mancusi C., et al. Left ventricular hypertrophy regression during antihypertensive treatment in an outpatient clinic (the

Campania Salute Network). // J Am Heart Assoc. – 2017. – Vol. 8.6(3):e004152. DOI: 10.1161/JAHA.116.004152

8. Lehtonen A.O., Puukka P., Varis J., et al. Prevalence and prognosis of ECG abnormalities in normotensive and hypertensive individuals. // J Hypertens. – 2016. – Vol. 34. – P. 959–966.

9. Giuseppe Mancia, George De Backer, Andrzej J. Dominiczak, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. // Journal of Hypertension. – 2023. – Vol. (41) 12. – P. 2203–2262. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003003

10. WR Tebar, IS Santos, V Meneghini, et al. Eight-year change in carotid intima-media thickness and associated risk factors in adults with and without psoriasis - the ELSA-Brasil cohort study. // Brazilian Journal of Medical and Biological Research. – 2023. – Vol. 56: e12609. DOI: 10.1590/1414-431X2023e12609 PMC ID: [PMC9974072](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40729972/)

11. Inaba Y., Chen J.A., Bergmann S.R. Carotid plaque, compared with carotid intimamedia thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. // Atherosclerosis. – 2012. – Vol. 220 (1). – P. 128–133. DOI: 10.1016/j.Атеросклероз.2011.06.044.

12. Van Bortel L.M., Laurent S., Boutouyrie P., et al. European Society of Hypertension Working Group on Vascular Structure and Function, European Network for Noninvasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. // J Hypertens. – 2012. – Vol. 30. – P. 445–448. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0.

13. Ben-Shlomo Y., Spears M., Boustred C., et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. // J Am Coll Cardiol. – 2014. – Vol. 63. – P. 636–646. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.063.

14. Delanaye P., Schaeffner E., Cozzolino M., et al. The new, race-free, Chronic Kidney Disease Epidemiology Consortium (CKD-EPI) equation to estimate

glomerular filtration rate: Is it applicable in Europe? A position statement by the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM). // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2023. – Vol. 61(1). – P 44–47. DOI: 10.1515/cclm-2022-0928

15. M Fareed K Suri, Adnan I Qureshi. Hypertensive Retinopathy and Risk of Cardiovascular Diseases in a National Cohort. // *Journal of Vascular and Interventional Neurology*. – 2023. – Vol. 1(3). – P. 275. DOI: [10.2174/2212319408666231112123451](https://doi.org/10.2174/2212319408666231112123451).

16. 2023 ESH гипертонияни бошқариш бўйича тавсияларидаги ретинал ўзгаришлар 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // *Journal of Hypertension*. – 2023. – Vol. 41 (11). – P. 1874–2071. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003480

17. Соловьева А.П., Горячев Д.В., Архипов В.В. Критерии оценки когнитивных нарушений в клинических исследованиях. // *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. – 2018. – № 4. – С. 218-230. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-4-218-230>

18. Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A., et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387. – P. 957–967. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.

19. Cushman W.C., Evans G.W., Byington R.P., et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. // *N Engl J Med*. – 2010. – Vol. 362. – P. 1575–1585. doi: 10.1056/NEJMoa1001286.

20. Xiaoyan Xie, Ewen M. Atkins, Jianping Lv et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis HOT Study Group. // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387 (10017). – P. 435–443.

21. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. // *BMJ*. – 1998. – Vol. 317. – P. 703–713.

22. The EUROPA investigators. Effect of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (the EUROPA study). // *Lancet*. – 2003. – Vol. 362. – P. 782-788.

23. Gardner R.S., McDonough T.A., Walker N.L. Heart Failure. Second Edition. // Oxford Medical Publications – 2014. <https://doi.org/10.1093/med/9780199674152.001.0001>

24. Курбанов Р.Д. Руководство по клинической кардиологии. Ташкент – 2007. – 128 стр.

25. Хафизова Л.Ш., Закирова Ф.А., Кеворков А.Г., и др. Органопротективная эффективность монотерапии лерканидипином и комбинированного его применения с эпросартаном у больных эссенциальной гипертензией. // *Сибирский медицинский журнал* – 2011; – №1. – С. 41-44. <https://cyberleninka.ru/article/n/organoprotektivnaya-effektivnost-monoterapii-lerkanidipinom-i-ego-kombinirovannogo-primeneniya-s-eprosartanom-u-bolnyh-essentsialnoy>

26. Сирожиддинова Н.З. Эффективность амлодипина в лечении артериальной гипертензии. // *Кардиология Узбекистана*. – 2010. – №4. – С. 9-12.

27. S. R. Nair, S. S. Prabhu, K. A. Dsouza, et al. Gupta Differential effects of lercanidipine/enalapril versus amlodipine/enalapril and hydrochlorothiazide/enalapril on target organ damage and sympathetic activation in non-obese essential hypertensive subjects. // *Journal of Hypertension* – 2016. – Vol. 34 (10). – P. 1899–1907. **DOI:** 10.1097/HJH.0000000000000851

28. А. Евдокимова, Ю. Рижова. Almesartan and Lercanidipine Monotherapy and Combination Therapy in Hypertension and Microalbuminuria: Clinical Efficacy and Nephroprotective Properties. // *Journal of Clinical Practice*. – 2020. – Vol. 2. **DOI:** 10.24411/2221-6187-2020-10002

29. Трухан Д.И., Викторова И.А., Артериальная гипертония. Методическое пособие для практических врачей. Москва – 2011г. – 64 стр.

30. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Контроль высокого систолического давления. Практические рекомендации. Москва. – 2011. – 14 стр.

31. Елисеева М.Р., Хамидуллаева Г.А., Сирожиддинова Н.З., Закирова Ф.А., Абдуллаева Г.Ж. и соавт. Стандарты диагностики и лечения артериальной гипертензии на основа современных рекомендаций. // Пособие для врачей. Ташкент – 2010. – 72 стр.

32. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs—overview and meta-analyses. // J Hypertens. – 2015. – Vol. 33. – P. 195–211. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000447.

33. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses. // J Hypertens. – 2015. – Vol. 33. – P. 1321–1341. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000614

34. Roush G.C., Ernst M.E., Kostis J.B., Tandon S., Sica D.A. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. // Hypertension. – 2015. – Vol. 65. – P. 1041–1046. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05021.

35. Dondo T.B., Hall M., West R.M., Jernberg T., Lindahl B., Bueno H., Danchin N., Deanfield J.E., Hemingway H., Fox K.A.A., Timmis A.D., Gale C.P. Beta-blockers and mortality after acute myocardial infarction in patients without heart failure or ventricular dysfunction. // J Am Coll Cardiol. – 2017. – Vol. 69. – P. 2710–2720. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.03.578.

36. Efficacy and safety of a novel low-dose triple single-pill combination of telmisartan, amlodipine and indapamide, compared with dual combinations for treatment of hypertension // The Lancet. – 2024. – Volume **404**. – Issue. **10462**. – Pages. **1536–1546**. – DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01744-6.

37. The ALLHAT Group. Major cardiovascular events in Hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlortalidon. // JAMA. – 2000. 1967-75.

38. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Виллевалде С.Б., Возможности улучшения контроля артериальной гипертензии путем рационального использования диуретика по результатам Российской научно-практической программы АРГУС-2. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. №6(3). 61-67 с.

39. Ku, E., Inker, L. A., Tighiouart, H. et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin-Receptor Blockers for Advanced Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Retrospective Individual Participant-Level Meta-analysis of Clinical Trials. // *Annals of Internal Medicine*. – 2024. – Vol. 177(7). – P. 953–963. DOI 10.7326/M23-3236 [Europe PMC+2](#)

40. Johao Escobar., Anurag Rawat., Fabricio Maradiaga et al. Comparison of Outcomes Between Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers in Patients With Myocardial Infarction: A Meta-Analysis. // *J Cureus*. 2023. – Vol. 26. – P. 1282–1289. doi: [10.7759/cureus.47954](https://doi.org/10.7759/cureus.47954)

41. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses. // *J Hypertens*. – 2015. Vol – 33. – P. 1321–1341.

42. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. // *J Hypertens*. – 2017. – Vol 35. – P. 2150–2160. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001547.

43. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). // *Eur Heart J*. – 2013. 34:2159–2219. DOI: 10.1093/eurheartj/eh151.

44. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M., et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. // *Lancet*. – 2004. – Vol. 363. – P. 2022-2031. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16451-9.

45. Liou YS, Ma T, Tien L, Lin CM, Jong GP. The relationship between antihypertensive combination therapies comprising diuretics and/or β -blockers and the risk of new-onset diabetes: A retrospective longitudinal cohort study. // *Hypertension Research*. – 2009. – Vol. 32 (6). – P. 496–499. Doi: 10.1038/hr.2009.45.

46. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L., et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. // *N Engl J Med*. – 2008. – Vol. 359. – P. 2417–2428.

47. Ogihara T., Saruta T., Rakugi H., et al. COLM Investigators. Combination therapy of hypertension in the elderly: a subgroup analysis of the Combination of OLMesartan and a calcium channel blocker or diuretic in Japanese elderly hypertensive patients trial. // *Hypertens Res*. – 2015. Vol. – 38: – P. 89–96.

48. Matsuzaki M., Ogihara T., Umemoto S., et al. Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events Trial Group. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. // *J Hypertens*. – 2011. – Vol. 29: – P. 1649–1659. DOI:[10.1291/hypres.28.331](https://doi.org/10.1291/hypres.28.331)

49. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., et al. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359. – P. 995–1003.

50. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R., et al. 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 randomised controlled trial. // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366. – P. 895–906.

51. Black H.R., Elliott W.J., Grandits G., et al. CONVINCE Research Group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. // *JAMA*. – 2003. – Vol. 289. – P. 2073–2082.

52. Steptoe A., Breeze E., Banks J., Nazroo J. Cohort profile: the English longitudinal study of ageing. // *Int J Epidemiol*. – 2013. – Vol. 42. – P. 1640–1648 doi: 10.1093/ije/dys168.

53. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). // *JAMA*. – 2002. – Vol. 288: – P. 2981–2997. DOI: 10.1001/JAMA.288.23.2981.

54. McKavanagh P., Lusk L., Ball P.A., et al. A comparison of cardiac computerized tomography and exercise stress electrocardiogram test for the investigation of stable chest pain: the clinical results of the CAPP randomized prospective trial. // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. – 2015. – Vol. 16. – P. 441–448. DOI: 10.1093/ehjci/jeu284.

55. Elgendy I.Y., Bavry A.A., Gong Y., et al. Long-term mortality in hypertensive patients with coronary artery disease: results from the US cohort of the International Verapamil (SR)/Trandolapril Study. // *Hypertension*. – 2016. – Vol. 68. – P. 1110–1114. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07854.

56. Gress, S., Saeedi, P., Karuranga, S., et al. Medication-Induced Hyperglycemia and Diabetes Mellitus: A Review of Current Literature and Practical Management Strategies // *J Diabetes Therapy*. – 2024. – Vol. 15. – P. 2001–2025. Doi: 10.1007/s13300-024-01628-0

57. Brown M.J., Williams B., Morant S.V., et al. Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose

tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel-group, double-blind randomised phase 4 trial. // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2016. – Vol. 4. – P. 136–147. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00377-0.

58. Williams B., MacDonald T.M., Morant S., et al. British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. // *Lancet* – 2015. – Vol. 386. – P. 2059–2068. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00257-3.

59. Brown M.J., Palmer C.R., Castaigne A., de Leeuw P.W., Mancia G., Rosenthal T., Ruilope L.M. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). // *Lancet.* – 2000. – Vol. 356. – P. 366–372.

60. Nelson Wang, Phidias Rueter, Emily Atkins et al Efficacy and Safety of Low-Dose Triple and Quadruple Combination Pills vs Monotherapy, Usual Care, or Placebo for the Initial Management of Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. // *JAMA Cardiology.* – 2023. – Vol. 8 (6). – P. 606–611. Doi: [10.1001/jamacardio.2023.0720](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2023.0720)

61. MacDonald T.M., Williams B., Webb D.J., et al. British Hypertension Society Programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based Therapy (PATHWAY). Combination therapy is superior to sequential monotherapy for the initial treatment of hypertension: a double-blind randomized controlled trial. // *J Am Heart Assoc.* – 2017. – Vol. 6. – P. 29. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006986>

62. Хафизова Л.Ш., Хамидуллаева Г.А., Курбанова Д.Р., Каримова Б.Ш. Эффективность двойной комбинированной антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией с высоким кардиоваскулярным риском. // *Журнал «Артериальная гипертензия» Украина.* – 2015. – №4(42). – С. 58-64.

63. Хафизова Л.Ш., Хамидуллаева Г.А. Влияние трёхмесячной комбинированной терапии индапамида с лерканидипином на параметры внутрисердечной гемодинамики. // Центриально-Азиатский Медицинский Журнал. – 2014. – Том XX; №4: – С. 271-275.

64. Сирожиддинова Н.З., Шакирова Н.Ш., Абдуллаева Г.Ж., Хафизова Л.Ш., Курбанова Д.Р., Турсунова Н.Б. Эффективность комбинированной терапии индапамида с амлодипином у больных артериальной гипертензией с высоким риском. // Центриально-Азиатский Медицинский Журнал. – 2014. – Том XX; №4. – С. 266-270.

65. Хафизова Л.Ш., Закирова Ф.А., Каримова Б.Ш. Суточный профиль АД при применении комбинированной терапии лерканидипином с эпросартаном и периндоприлом у больных эссенциальной гипертензией. // Кардиология Узбекистана – 2010. – №1(15). – С. 17-21.

66. Хамидуллаева Г.А., Сирожиддинова Н.З., Абдуллаева Г.Ж., Шакирова Н.Ш., Хафизова Л.Ш., Эффективность комбинированного применения индапамида и валсартана у больных артериальной гипертензией и метаболическими нарушениями. // Евразийский кардиологический журнал. – 2014. – №4: – С. 62-70.

67. Chow C.K., Teo K.K., Rangarajan S., et al. PURE Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. // JAMA 2013. – Vol. 310. – P. 959–968.

68. Falaschetti E., Mindell J., Knott C., Poulter N. Hypertension management in England: a serial cross-sectional study from 1994 to 2011. // Lancet. – 2014; – Vol. 383. – P. 1912–1919. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60688-7.

69. Hack-Lyong Kim, So-Jeong Park, Yoon-Jong Bae et al. The role of ambulatory blood pressure monitoring in enhancing medication adherence among patients with newly diagnosed hypertension: an analysis of the National Health Insurance cohort database. // Clinical Hypertension. – 2024. – Vol. 30. – P. 6. doi: 10.1186/s40885-024-00264-x

70. Weir M.R., Hsueh W.A., Nesbitt S.D., et al. A titrate-to-goal study of switching patients uncontrolled on antihypertensive monotherapy to fixed-dose combinations of amlodipine and olmesartan medoxomil \pm hydrochlorothiazide. // *J Clin Hypertens (Greenwich)* – 2011. – Vol. 13. – P. 404–412. doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00437.x.

71. Volpe M., Christian Rump L., Ammentorp B., Laeis P. Efficacy and safety of triple antihypertensive therapy with the olmesartan/amlodipine/hydrochlorothiazide combination. // *Clin Drug Investig* – 2012. – Vol. 32. – C. 649–664. doi: 10.1007/BF03261919.

72. Corrao G., Parodi A., Zambon A., Heiman F., Filippi A., Cricelli C., Merlino L., Mancia G. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. // *J Hypertens.* – 2010. – Vol. 28. – P. 1584–1590. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328339f9fa.

73. Gupta A.K., Arshad S., Poulter N.R. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. // *Hypertension.* – 2010. – Vol. 55: – P. 399–407. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816.

74. Corrao G., Parodi A., Nicotra F., et al. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. // *J Hypertens.* – 2011. Vol. – 29. P. – 610–618. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328342ca97

75. Tiffe T., Wagner M., Rucker V., et al. Control of cardiovascular risk factors and its determinants in the general population- findings from the STAAB cohort study. // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2017. Vol. – 17. – C. 276. doi: 10.1186/s12872-017-0708-x.

76. Mensah G.A., Bakris G. Treatment and control of high blood pressure in adults. // *Cardiol Clin.* – 2010. – Vol. 28. – C. 609–622. doi: 10.1016/j.ccl.2010.08.002.

77. Gupta P., Patel P., Strauch B., et al. Biochemical screening for nonadherence is associated with blood pressure reduction and improvement in

adherence. // Hypertension. – 2017. – Vol. 70. – P. 1042–1048. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09631.

78. Chalmers J., Arima H., Woodward M., et al. Effects of Combination of Perindopril, Indapamide, and Calcium Channel Blockers in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. // Hypertension. – 2014. – Vol. 63. – P. 259-264. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02252.

79. Alberto Mazza., Salvatore Lenti., Laura Schiavon., et al. Fixed-Dose Triple Combination of Antihypertensive Drugs Improves Blood Pressure Control: From Clinical Trials to Clinical Practice. // Adv Ther. – 2017. – Vol. 34. – P. 975–985. doi: 10.1007/s12325-017-0511-1.

80. Chalmers J., Arima H., Woodward M., Mancia G., Poulter N., Hirakawa Y. Effects of Combination of Perindopril, Indapamide, and Calcium Channel Blockers in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. // Hypertension. – 2014. – Vol. 63. – P. 259-264.

81. Yamout H., Bakris L. Evidence-based Triple Antihypertensive Therapy Yields Lower Mortality in Older Patients with Diabetes Mellitus. // Hypertension. – 2014. – Vol. 63. – P. 220-221. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02659.

82. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. // Lancet. – 2007. – Vol. 370. – P. 829-840. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61303-8.

83. Хамидуллаева Г.А., Абдуллаева Г.Ж., Сирожиддинова Н.З., Хафизова Л.Ш., Каримова Б.Ш., Курбанова Д.Р. Эффективность тройной комбинации антигипертензивных препаратов при лечении резистентных к терапии больных АГ. Центрально-Азиатский // Медицинский Журнал, Киргизия. – 2015. – Том XXI. – №2-3. – С. 150-153.

84. Mohamed Sobhy., Adel Eletriby., Hany Ragy et al. ACE Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers for the Primary and Secondary Prevention of

Cardiovascular Outcomes: Recommendations from the 2024 Egyptian Cardiology Expert Consensus in Collaboration with the CVREP Foundation. // *Cardiology and Therapy*. – 2024. – Volume. 13. – Pages. 707–736 doi:[10.1007/s40119-024-00381-6](https://doi.org/10.1007/s40119-024-00381-6)

85. Olivier Hanon, Laure Caillard, Edouard Chaussade et al. Blood pressure-lowering efficacy of indapamide SR/amlodipine combination in older patients with hypertension: A post hoc analysis of the NESTOR trial. NESTOR тадқиқоти: Индапамид SR/амлодипин комбинациясининг самарадорлиги. // *PMС BMJ Open*. – 2020 йил. Doi: [10.1136/bmjopen-2020-037477](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-037477)

86. Sergey V.. Nedogoda., Vesna J., Stojanov. Single-Pill Combination of Perindopril/Indapamide/ Amlodipine in Patients with Uncontrolled Hypertension: A Randomized Controlled Trial. // *Cardiol Ther*. – 2017. – Vol. 6. – P. 91–104. DOI [10.1007/s40119-017-0085-7](https://doi.org/10.1007/s40119-017-0085-7).

87. John Chalmers, Jean-Jacques Mourad, Romualda Brzozowska-Villatte et al. Benefit of treatment based on indapamide mostly combined with perindopril on mortality and cardiovascular outcomes: a pooled analysis of four trials. // *Journal of Hypertension*. – 2023. – Volume 41. – Issue 3. – Pages. 508–515. DOI: [10.1097/HJH.0000000000003368](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003368)

88. Leung A.A., Nerenberg K., Daskalopoulou S.S. et al. CHEP Guidelines Task Force, et al. Hypertension Canada’s 2016 Canadian Hypertension Education Program guidelines for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. // *Can J Cardiol*. – 2016. – Vol. 32. – P. 569–88. doi: [10.1016/j.cjca.2016.02.066](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.02.066).

89. Geng T., Xu W., Gao H et al Relationship Between Control of Cardiovascular Risk Factors and Chronic Kidney Disease Progression, Cardiovascular Disease Events, and Mortality in Chinese Adults. // *Journal of the American College of Cardiology (JACC)*. – 2024– Vol. 84 (6). – P. 499–508. Doi: [10.1016/j.jacc.2024.06.041](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.06.041)

90. To’th K. Investigators PIANIST. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives:

results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). // *Am J Cardiovasc Drugs*. – 2014. – Vol. 14. – P. 137–45. doi: 10.1007/s40256-014-0067-2.

91. Gupta A.K., Arshad S., Poulter N.R. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. // *Hypertension*. – 2010. – Vol. 55. – P. 399–407. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816.

92. Dragomir A., Cote R., Roy L., et al. Impact of adherence to antihypertensive agents on clinical outcomes and hospitalization costs. // *Med Care*. – 2010. – Vol. 48. – P. 418–25. doi: 10.1097/MLR.0b013e3181d567bd.

93. Ahmed Hossain., Gias Uddin Ahsan., Mohammad Zakir Hossain et al. Medication adherence and blood pressure control in treated hypertensive patients: first follow-up findings from the PREDICT-HTN study in Northern Bangladesh. // *BMC Public Health*. – 2025. – Vol. 25 (1). – P. 1–9. Doi: 10.1186/s12889-025-21409-z

94. Edward J., Filippone M.D., FACP and Andrew J., Foy M.D. Starting a Fixed-Dose Combination Pill versus a Single Agent for Patients with Hypertension. // © Society of General Internal Medicine. – 2017. – Vol. 32(6). – P. 597–8. DOI: 10.1007/s11606-017-4013-2

95. Felix Mahfoud., Marita Kieble., Salka Enners., et al. Use of fixed-dose combination antihypertensives in Germany between 2016 and 2020: an example of guideline inertia. // *Clinical Research in Cardiology*. – 2023. – Vol. 112. – P. 197–202. <https://doi.org/10.1007/s00392-022-01993-5>.

96. Alberto Mazza., Salvatore Lenti., Laura Schiavon., et al. Fixed-Dose Triple Combination of Antihypertensive Drugs Improves Blood Pressure Control: From Clinical Trials to Clinical Practice. // *Adv Ther*. – 2017. – Vol. 34. – C. 975–985. DOI 10.1007/s12325-017-0511-1.

97. Riccardo Sarzani., Federico Giulietti., Andrea Filipponi., et al. The Number of Pills, Rather Than the Type of Renin– Angiotensin System Inhibitor, Predicts Ambulatory Blood Pressure Control in Essential Hypertensives on Triple

Therapy: A Real-Life Cross-Sectional Study. // *Adv Ther.* – 2021. – Vol. 38. – P. 4013-4021. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01799-3>.

98. Abegaz T.M., Shehab A., Gebreyohannes E.A., et al. Nonadherence to antihypertensive drugs a systematic review and meta-analysis. // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96(4):e5641. doi: 10.1097/MD.0000000000005641.

99. Yahiya Y., Syed. Perindopril/Indapamide/Amlodipine in Hypertension: A Profile of Its Use. // *American Journal of Cardiovascular Drugs*. – 2022. – Vol. 22. – P. 219–230. <https://doi.org/10.1007/s40256-022-00521-0>

100. Abraham G., Deysi C.A. The antihypertensive efficacy of the triple fixed combination of perindopril, indapamide, and amlodipine: the results of the PETRA Study. // *Adv Ther.* – 2017. – Vol. 34(7). – P. 1753–63. DOI: 10.1007/s12325-017-0572-1

101. Mareev V.Y., Minina Y.V., Begrambekova Y.L., et al. Therapeutic approaches to the rational use of triple combination therapy with a fixed combination of amlodipine, indapamide and perindopril arginine (TRIPLE COMBINATION) in patients with hypertension who do not control blood pressure on conventional treatment: description and main results of the TRIO program. // *Kardiologiya*. – 2020. – Vol. 60(5). – P. 62–73. doi: 10.18087/cardio.2020.5.n1149.

102. Logunova N., Khomitskaya Y., Karpov Y., et al. Antihypertensive effectiveness and tolerability of perindopril/indapamide/amlodipine triple single-pill combination in the treatment of patients with arterial hypertension (TRICOLOR). // *Journal of Hypertension*. – 2021. – Vol. 39(Suppl 1). – P. e373. DOI: 10.1097/01.hjh.0000748864.41799.c9

103. Tsioufs K., Douma S., Kallistratos M.S., et al. Effectiveness and adherence to treatment with perindopril/indapamide/amlodipine single-pill combination in a Greek population with hypertension. // *Clin Drug Investig.* – 2019. – Vol. 39(4). – P. 385–93. doi: 10.1007/s40261-019-00761-0.

104. Larina V., Orlov D., Litvin A. Effectiveness of a fixed combination of three antihypertensive drugs in outpatients with hypertension. // *J Hypertens.* – 2019. – Vol. 37(Suppl 1). – P. e250. DOI: 10.1097/01.hjh.0000573192.67409.d0.

105. Armand Mbanya., Azarkhan Ackbarkhan., Mohammad Yaseen Mittoo., Haja Andriamiadanarivo Ramamonjisoa., Benja Ramilitiana., Eliane Mikkelsen Ranivoharisoa., Solohery Jean Noe I Ratsimbazafy., Jean Claude Mbanya. Use of Perindopril Arginine/Indapamide/Amlodipine in the Management of Hypertension in Two Sub-Saharan African Island Countries of Madagascar and Mauritius. // *Adv Ther.* – 2022. – Vol. 39. – P. 2850–2861 <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02134-0>.

106. Pall D., Szanto I., Szabo Z. Triple combination therapy in hypertension: the antihypertensive efficacy of treatment with perindopril, amlodipine, and indapamide SR. // *Clin Drug Investig.* – 2014. – Vol. 34(10). – P. 701–8. doi: 10.1007/s40261-014-0223-0.

107. Olowofela A.O., Isah A.O. A profile of adverse effects of antihypertensive medicines in a tertiary care clinic in Nigeria. // *Ann Afr Med.* – 2017. – Vol. 16(3). – P. 114–9. doi: 10.4103/aam.aam_6_17.

108. Rachel L., David W., Heba H., et al. Frequency and preventability of adverse drug events in the outpatient setting. // *BMJ Quality & Safety.* – 2024. – Vol. 1(1). — P. 1–7. Doi: 10.1136/bmjqs-2023-015654

109. Webster R., Salam A., de Silva H.A., et al. Fixed lowdose triple combination antihypertensive medication vs usual care for blood pressure control in patients with mild to moderate hypertension in Sri Lanka: a randomized clinical trial. // *JAMA.* – 2018. – Vol. 320(6). – P. 566–79. doi: 10.1001/jama.2018.10359.

110. Salam A., Webster R., Singh K., et al. TRIple pill vs Usual care Management for Patients with mild-to-moderate Hypertension (TRIUMPH): study protocol. // *Am Heart J.* – 2014. – Vol. 167(2). – P. 127–32. doi: 10.1016/j.ahj.2013.10.020.

111. Seeley A., Prynne J., Perera R., Street R., Davis D., Etyang A.O. Pharmacotherapy for hypertension in Sub-Saharan Africa: a systematic review and network meta-analysis. // *BMC Med.* – 2020. – Vol. 18(1). – P. 75. DOI: 10.1186/s12916-020-01530-z

112. Ojji D.B., Mayosi B., Francis V., Badri M., Cornelius V., Smythe W. Comparison of dual therapies for lowering blood pressure in Black Africans. // *N Engl J Med.* – 2019. – Vol. 380(25). – P. 2429–39. DOI: 10.1056/NEJMoa1817221

113. Panagiotis Stafylas., Georgia Kourlaba., Magda Hatzikou., et al. Economic evaluation of a single-pill triple antihypertensive therapy with valsartan, amlodipine, and hydrochlorothiazide against its dual components. Stafylas et al. // *Cost Effectiveness and Resource Allocation.* – 2015. – Vol. 13. – P. 10. DOI 10.1186/s12962-015-0036-x.

114. Michel Burnier. Josep Redon. Massimo Volpe. Single-Pill Combination with Three Antihypertensive Agents to Improve Blood Pressure Control in Hypertension: Focus on Olmesartan-Based Combinations. // *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention.* – 2023. – Vol. 30. – P. 109–121. <https://doi.org/10.1007/s40292-023-00563-8>.

115. Bangalore S., Kamalakkannan G., Parkar S., Messerli F.H. Fixed dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. // *Am J Med.* – 2007. – Vol. 120(8). – P. 713–9. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.08.033>.

116. Corrao G., Parodi A., Nicotra F., Zambon A., Merlino L., Cesana G., Mancia G. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. // *J Hypertens.* – 2011. – Vol. 29(3). – P. 610– 8. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328342ca97>.

117. Egan B.M., Kjeldsen S.E., Narkiewicz K., Kreutz R., Burnier M. Single-pill combinations, hypertension control and clinical outcomes: potential, pitfalls and solutions. // *Blood Press.* – 2022. – Vol. 31(1). – P. 164–8. <https://doi.org/10.1080/08037051.2022.2095254>.

118. Bramlage P., Fronk E.M., Wolf W.P., Smolnik R., Sutton G., Schmieder R.E. Safety and effectiveness of a fixed-dose combination of olmesartan, amlodipine, and hydrochlorothiazide in clinical practice. // *Vasc Health Risk Manag.* – 2015. – Vol. 11. – P. 1–8. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S75380>.

119. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. doi:10.1093/eurheartj/ehy339

120. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension – 2023_esh_guidelines_for_the_management_of_arterial.271-1.pdf

121. Chow C.K., Teo K.K., Rangarajan S., et al. PURE Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. JAMA – 2013; – 310: – 959–968. DOI: 10.1001/jama.2013.184182.

122. 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. // Lancet. – 2021. – Vol. 398. – P. 957–980. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1.

123. Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 ноябрдаги Қарори ПҚ-4891-сон “Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида”ги Қарори.

124. Ўзбекистон Республикаси Президентининг 06.06.2017 йилдаги ПҚ-3039-сонли фармонида “Тошкент шаҳри аҳолисига бирламчи тиббий-санитария ёрдами кўрсатишни бошқариш тизимини янада такомиллаштириш ҳамда унинг самарадорлиги учун раҳбарлар ва мутахассисларнинг касбий масъулиятини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги Қарори.

125. Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 12 декабрдаги ПҚ-4063-сон “Юқумли бўлмаган касалликлар профилактикаси, аҳолининг соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва жисмоний фаоллиги даражасини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги Қарори.

126. Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2021 йил 26 июлдаги ПҚ-5198-сон “Аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдам сифатини янада яхшилаш чора-тадбирлари тўғрисида”ги Қарори.

127. Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 26 январдаги ПҚ-103-сон “Юрак қон-томир касалликларини олдини олиш ва даволаш сифатини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги Қарори.

128. Sven E. Kjeldsen., Arne H. Husebye., Benedicta M. A. H. T. van der Meer et al. Effect of Therapeutic Drug Monitoring on Adherence and Blood Pressure: A Multicenter Randomized Clinical Trial. // *American Journal of Hypertension*. – 2024. – Vol. 37(10). – P. 826–836. doi: [10.1093/ajh/hpae059](https://doi.org/10.1093/ajh/hpae059)

129. Maryn McKenna. High Blood Pressure Is the World’s Biggest Killer. Now There’s a Plan to Tackle It // WIRED. – 2023. DOI: <https://www.wired.com/story/high-blood-pressure-is-the-worlds-biggest-killer-now-theres-a-plan-to-tackle-it>

130. Webster R., Salam A., de Silva H.A., Selak V., Stepien S., Rajapakse S., et al. Fixed Low-Dose Triple Combination Antihypertensive Medication vs Usual Care for Blood Pressure Control in Patients With Mild to Moderate Hypertension in Sri Lanka: A Randomized Clinical Trial. // *Journal of the American Medical Association*. – 2018. – P. 566–579. doi:10.1001/jama.2018.10359.

131. Schillaci G., Bilo G., Pucci G., et al., Oxidative Stress in Aging Brain: Nutritional and Pharmacological Interventions for Neurodegenerative Disorders // *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2012. – P. 192. DOI:10.3389/fnagi.2019.00192

132. Хамидуллаева Г.А., Елисеева М.Р. Фармакогенетические особенности антигипертензивной и вазопротеktivной эффективности небивалола у больных эссенциальной гипертензией узбекской национальности. // Журнал “Кардиология Узбекистана”. – 2010. – №2-3: – 85-89 бет.

133. L.T. Cascau, J. Levy, M.d. Alves, et al. Association between dietary patterns and carotid intima-media thickness: cross-sectional analysis of ELSA-Brasil study. // *Eur J Nutr*. – 2023. – Vol. 62 (6) – P. 1623–1633. DOI: [10.1007/s00394-023-03097-w](https://doi.org/10.1007/s00394-023-03097-w) [SpringerLink](https://www.springerlink.com)

134. John Chalmers, Jean-Jacques Mourad, Romualda Brzozowska-Villatte et al. Benefit of treatment based on indapamide mostly combined with perindopril on mortality and cardiovascular outcomes: a pooled analysis of four trials. // *Journal of Hypertension*. – 2023. – Vol. 41 (3). – P. 508–515. DOI: [10.1097/HJH.0000000000003368](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003368)

135. Olivier Hanon, Laure Caillard, Edouard Chaussade et al. Blood pressure–lowering efficacy of indapamide SR/amlodipine combination in older patients with hypertension: A post hoc analysis of the NESTOR trial. *NESTOR // PМС*, – 2020 йил. DOI: [10.1136/bmjopen-2020-037477](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-037477)

136. Mohamed Sobhy., Adel Eletriby., Hany Ragy et al. ACE Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Outcomes: Recommendations from the 2024 Egyptian Cardiology Expert Consensus in Collaboration with the CVREP Foundation. // *Cardiology and Therapy*. – 2024. – Vol. 13. – P. 707–736 Doi: [10.1007/s40119-024-00381-6](https://doi.org/10.1007/s40119-024-00381-6)

ҚИСҚАРТМА СЎЗЛАР РЎЙҲАТИ

ACCOMPLISH	Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patient Living with Systolic Hypertension
ACCORD	Action to control Cardiovascular Risk in Diabetes
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron –MR Controlled Evaluation
ААФи	ангиотензин айлантирувчи фермент ингибитори
АБ	артериал босим
АБСМ	артериал босимни суткалик мониторинг
АГ	артериал гипертензия
АГП	антигипертензив препаратлар
АГТ	антигипертензив терапия
АИ	атероген индекси.
АҚШ	Америка Қушма Штатлари
АРА	ангиотензин рецептор блокатори
БАБ	бета адреноблокаторлар
БМҚАЎБ	бош миёда қон айланишининг ўткир бўзилиши
ВАР ДАБ	ўртача диастолик артериал босим вариабеллиги;
ВАР САБ	ўртача систолик артериал босим вариабеллиги;
WHOQOL-BREF	WHOQOL-BREF World Health Organization Quality-of-Life Scale
ГК	гипертония касаллиги
ДАБ	диастолик артериал босим
ДД	диастолик дисфункция
ДЭХОКГ	доплероэхокардиография
Е/А	эрта чўққи тезликнинг бўлмачалар тўлишининг чўққи тезлигига нисбати;
ЕГЖ	Европа Гипертониклар жамияти
ЕКЖ	Европа кардиологлар жамияти

ESC	European Society of Cardiology (Evropa Kardiologlar Jamiyati)
ESH	European Society of Hypertension (Evropa Gipertoniya Jamiyati)
ЖССТ	жахон соғлиқни сақлаш ташкилоти
ИМК	интима медиа қават
IQCODE	Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly
КА	кальций антогонисти
ККБ	кальций каналлари блокатори
КФТ	коптокчалар филтрлаш тезлиги
CDT	Clock Drawing Test
COLM	Combination of OLMesartan and a CCB or diuretic in Japanese older hypertensive patients
COPE	Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events
ҚАТ НҚ	қоринчалараро тўсиқ нисбий қалинлиги
ҚАТқ	қоринчалараро тўсиқ қалинлиги
ҚД	қандли диабет
МАУ	микроальбуминурия
мДАБ	марказий диастолик артериал босим;
МКРА	минералокортикоид рецептори антогонисти
ММАС-8	8-item Morisky Medication Adherence Scale
мПБ	марказий пульс босими;
МС	Метаболик синдром
мСАБ	марказий систолик артериал босим;
Mini-Cog	когнитив бузилишларни аниқлаш скрининги
MMSE	Mini Mental State Examination (Ақлий ҳолатни баҳолашда кичик сўровнома)

MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MPT	магнит резонанс томография
НАГСШ	нишон аъзоларнинг гипертонаия сабабли шикастланиши
НАШ	нишон аъзоларнинг шикастланиши
ОДЎ	охирги диастолик ўлчамлар
ОДЎчк	охирги диастолик ўлчам чап қоринча
ОСЎ	охирги систолик ўлчам
ОФ	отиш фракцияси
ОФп-ЮЕ	отиш фракцияси паст юрак етишмовчилиги
ОФс-ЮЕ	отиш фракцияси сақланган юрак етишмовчилиги
ONTARGET	Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial
ПҚ	президент қарори
ПТТ	пульс тўлқини тезлиги
РАТ	ренин ангиотензин тизими
РИКИАТМ	Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий амалий тиббиёт маркази
САБ	систолик артериал босим
СБК	сурункали буйрак касаллиги
СЮЕ	сурункали юрак етишмовчилиги
SCORE	SCORE — Systematic COronary Risk Evaluation (Систематик коронар хавфни баҳолаш шкаласи)
ТВИ	тана вазни индекси;
ТГ	триглицеридлар
ТЕИ	тўпиқ-елка индекси
ТИХ	транзитор ишемик хужум
ТПД АБ ўрт	тунги пасайиш даражаси ўртача артериал босим;
TICS	Telephone Interview for Cognitive Status

ЎМИ	ўткир миокард инфаркти
Ўрт.АБ.	ўртача артериал босим;
Ўрт.кундузги	ўртача кундузги;
Ўрт.суткалик	ўртача суткалик;
Ўрт.тунгги	ўртача тунгги;
УТТ	ультратовуш текшируви
УХС	умумий холестерин;
ФС	функционал синф
FAB	Frontal Assessment Batter
ХС ПЗЛП	паст зичликли липопротеин холестерин
ХС ЮЗЛП	юқори зичликли холестерин липопротеин
ЧБҲ	чап бўлмача ҳажми;
ЧБҲИ	чап бўлмача ҳажми индекси;
ЧҚ	чап қоринча
ЧҚГ	чап қоринча гипертрофияси
ЧҚДД	чап қоринча диастолик дисфункцияси
ЧҚММ	чап қоринча миокарди массаси
ЧҚММИ	чап қоринча миокард массаси индекси
ЧҚОД	чап қоринча орқа девори
ЧҚОДк	чап қоринча орқа девор қалинлиги
ЭКГ	электрокардиограмма
ЭС	экстрасистолия
ЭхоКГ	эхокардиография
ЮЕ	ЮЕ юрак етишмовчилиги
ЮИ ДАБ	юклама индекси диастолик артериал босим;
ЮИ САБ	юклама индекси систолик артериал босим;
ЮИК	юрак ишемик касаллиги
ЮИК. СтЗС ФС	юрак ишемик касаллиги, стабил зўриқиш стенокардия, функционал синф

ЮҚС	юрак қисқариш сони
ЮҚТ	юрак қон томир
ЮҚТК	юрак қон томир касалликлари

МУНДАРИЖА

КИРИШ	3
I БОБ. АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ	
1.1-§. Назоратланмаган артериал гипертензияда қон томирлардаги ўзгаришлар.....	8
1.2-§. Юқори хавф назоратланмаган артериал гипертонияли беморларда нишон аъзоларининг шикастланиши.....	10
1.3-§. Қўшилган клиник ҳолатлар билан бирга назоратланмаган артериал гипертонияли беморларда мақсадли кўрсаткичлар.....	15
1.4-§. Юқори хавф назоратланмаган артериал гипертонияли беморларда мақсадли кўрсаткичга эришишда замонавий ёндашувлар.....	19
1.5-§. Икки компонентли антигипертензив даво муолажасининг самарадорлиги.....	23
1.6-§. Уч компонентли антигипертензив даво самарадорлиги.....	26
II БОБ. КЛИНИК МАТЕРИАЛЛАР ТАСНИФИ ВА БЕМОРЛАРНИ ТЕКШИРИШ УСУЛЛАРИ	
2.1-§. Беморларнинг клиник таснифи ва текширув дизайни.....	40
2.2-§. Махсус текширувлар.....	40
2.2.1-§. Артериал босимни суткалик мониторинг.....	44
2.2.2-§. Эхокардиография.....	44
2.2.3-§. Аппланоцион тонометрия.....	45
2.2.4-§. Уйку артерияларининг ультратовушли текшируви.....	46
2.2.5-§. Қон зардоби таркибидаги липид, глюкоза, креатинин ва сийдик кислоталарини аниқлаш.....	46
2.2.6-§. Суткалик пешоб таркибидаги микроальбуминурияни аниқлаш.....	47
2.2.7-§. MMAS-8 (Morisky Medication Adherence Scale – 8-item).....	47
2.2.8-§. Натижаларни статистик таҳлил қилиш усуллари.....	48
III БОБ. ТАДҚИҚОТ НАТИЖАЛАРИ	
3.1-§. Юқори хавфга эга назоратланмаган АГли беморларда артериялар эрта қариши билан боғлиқ клиник ва функционал предикторларни аниқлаш ва нишон аъзоларининг шикастланишини баҳолаш	49
3.2-§. Уч компонентли антигипертензив дори воситалари комбинациясини фиксацияланган ва эркин комбинацияли режаларининг антигипертензив самарадорлигини ва мақсадли АБга эришиш даражасини таққослаш.....	56
3.3-§. Периндоприл, амлодипин ва индапамидни 24 ҳафталик фиксацияланган ва эркин комбинациядаги антигипертензив терапия фониди	

марказий босим кўрсаткичларининг ўзгариши ва қон томирларни ҳимоя қилиши.....62

3.4-§. Периндоприл, амлодипин ва индапамидни 24 ҳафталик фиксацияланган ва эркин комбинациядаги антигипертензив терапиянинг АГ сабабли нишон аъзолар шикастланишига ва метаболик ўзгаришларга таъсири.....65

IV БОБ. УЧ КОМПОНЕНТЛИ ФИКСАЦИЯЛАНГАН ВА ЭРКИН КОМБИНАЦИЯЛИ ДАВОЛАШ РЕЖИМЛАРИГА МОЙИЛЛИКНИ ВА ИҚТИСОДИЙ САМАРАДОРЛИГИНИ БАҲОЛАШ

4.1-§. Уч компонентли фиксацияланган ва эркин комбинацияда қабул қилган беморларда даволашга мойилликни ўрганиш.....71

4.2-§. Назоратланмаган АГли беморларнинг мақсадли артериал босим даражасигача эришиш учун антигипертензив даволаш режаларини такомиллаштириш.....77

4.3-§. Уч компонентли фиксацияланган ва эркин комбинацияда қабул қилган беморларда фармакоиктисодий самарадорлигини баҳолаш.....80

Тадқиқот натижаларининг таҳлили.....84

Хулосалар.....97

АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР.....99

ФЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ.....100

ҚИСҚАРТМА СЎЗЛАР РЎЙХАТИ.....120