

УДК 616.12-008.331.1

С. А. ГРИДИНА, Т. М. ГРИГОРЬЕВА, С. В. ПОВЕТКИН, Н. Г. ФИЛИППЕНКО

/Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия/

Фармакокинетический подход к персонализации антигипертензивной фармакотерапии

Резюме

Проведено исследование, посвященное оценке влияния фенотипа окислительного метаболизма на выраженность фармакодинамического эффекта на фоне применения комбинированной гипотензивной терапии у больных артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска. Выполненные расчеты подтвердили прямо пропорциональную зависимость между уровнем снижения артериального давления и фенотипом окислительного метаболизма. При этом у пациентов с медленным фенотипом фиксированная комбинация амлодипина и лизиноприла (препарат Экватор) оказывала достоверно более выраженный антигипертензивный эффект, по сравнению со свободным сочетанием использованных препаратов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, фенотип окислительного метаболизма, амлодипин, лизиноприл

Сегодня индивидуализация фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний остается одной из актуальных проблем кардиологии. Инновационным направлением персонализации фармакотерапии считается фармакокинетический подход. Он позволяет определить различия в механизме действия лекарственных средств у конкретных пациентов и оптимизировать медикаментозное вмешательство с учетом таких различий [1–4]. Среди гипотензивных препаратов основных классов имеются лекарственные средства, фармакодинамический эффект которых связан с особенностями фармакокинетики, в частности с генетически обусловленной скоростью биотрансформационных процессов.

К таким препаратам относится представитель дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов (БКК) амлодипин [5, 6]. В то же время большинство пациентов с артериальной гипертензией (АГ) нуждаются в комплексной терапии. В связи с этим представляется практически важным изучение выраженности фармакодинамических эффектов комбинированной терапии амлодипина и представителей одного из ведущих классов антигипертензивных средств – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) у больных АГ с различными фенотипами окислительного метаболизма.

Целью работы стала оценка влияния фенотипа окислительного метаболизма на выраженность фармакодинамического эффекта комбинированной гипотензивной терапии у больных АГ высокого и очень высокого риска.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 120 больных АГ 2–3 степени с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений [7].

Критериями исключения из исследования стали:

- порок сердца, инфаркт миокарда, инсульт, стабильная стенокардия напряжения III–IV функционального класса (ФК) в период обследования или в анамнезе;
- хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК;
- нарушения ритма и проводимости сердца, требующие антиаритмической терапии;
- симптоматическая АГ;
- хроническая бронхолегочная патология, сахарный диабет;
- сопутствующая патология, требующая постоянной медикаментозной терапии.

Основную группу составили 84 (70 %) мужчины и 36 (30 %) женщин в возрасте от 45 до 65 лет (средний возраст – 63 (58–64) года). Длительность АГ – $10,60 \pm 2,89$ года. Среди участников исследования преобладали пациенты с 3 степенью АГ (95 (79,1 %) пациентов). 2 степень имела место у 25 (20,9 %) больных. Высокий риск отмечался у 58 (48,3 %) пациентов, очень высокий – у 62 (51,7 %).

Тем, кто удовлетворял критериям включения в основную группу, в течение трехдневного плацебо-периода проводили клинические, лабораторные и инструментальные исследования, после чего пациенты были рандомизированы (стратификационным методом) на три группы в зависимости от схемы фармакотерапии – фиксированной и свободной комбинации ИАПФ и дигидропиридинового БКК. В скрининговом периоде при необходимости больные могли использовать каптоприл.

Для фармакологической коррекции АГ в качестве стартовых схем терапии использовали комбинации препаратов:

- первая группа: амлодипин (Нормодипин) 5–10 мг/сут + рамиприл (Амприлан) 5–10 мг/сут;

- вторая группа: амлодипин (Нормодипин) 5–10 мг/сут + лизиноприл (Диротон) 10–20 мг/сут;
- третья группа: фиксированная комбинация амлодипина и лизиноприла (Экватор) 1 таб. (5 + 10 мг)/сут – 1 таб. (10 + 20 мг)/сут.

В каждой из трех групп проводили титрование доз препаратов, критерием увеличения которых служило отсутствие достижения целевого артериального давления (АД) – менее 140/90 мм рт. ст., оцениваемого во время очередного визита пациента. Общая длительность наблюдения составила четыре недели. При оценке казуальных («офисных») значений АД исходили из существующих методических требований [7]. За исходные уровни системных гемодинамических параметров принимали показатели, зафиксированные перед началом фармакотерапии. До скринингового периода было получено информированное согласие всех пациентов на участие в исследовании.

Фенотип окислительного метаболизма определяли на основании оценки фармакокинетических параметров препарата-маркера – аминофиллина (Эуфиллина) методом высокоэффективной обращенно-фазовой жидкостной хроматографии. Верифицирующим показателем для определения фенотипа окислительного метаболизма служил период полувыведения ($T_{1/2}$) Эуфиллина. Его определяли по концентрации тест-препарата в слюне в течение суток после перорального приема с последующим расчетом фармакокинетических параметров на основании однокачественной кинетической модели с учетом всасывания первого порядка. Дозу Эуфиллина рассчитывали в соответствии с весом пациента: 45–60 кг – 150 мг препарата, 60–75 кг – 300 мг, 75–90 кг – 450 мг.

Первую биопробу брали через три часа после приема препарата, вторую – через пять часов, третью – через семь часов, четвертую – через десять часов, пятую – через 12 часов, шестую – через 24 часа. Пробы хранили в морозильной камере до предварительной подготовки. Последняя заключалась в следующем. Пробы слюны центрифугировали при 1500 об/мин в течение 10–15 минут. Затем к надосадочной жидкости добавляли равное количество осадительной смеси (0,1 % серная кислота в этаноле). Встряхивали в течение одной минуты. Далее центрифугировали при 6000 об/мин в течение 40 минут. Супернатант отбирали и хранили в холодильнике до количественного определения. Фенотип окислительного метаболизма оценивали по граничным уровням периода полуэлиминации тест-препарата ($T_{1/2}$): менее 9 часов – быстрый фенотип окислительного метаболизма, от 9 до 15 часов – медленный фенотип, более 15 часов – очень медленный [4, 8–10]. Фармакокинетические исследования были выполнены с использованием хроматографа «Милихром».

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 8.0. Предварительно оценивали принадлежность совокупностей данных к нормальному распределению. При нормальном распределении изучаемые параметры описывали исходя из их среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). При распределении значений показателей, отличных от нормального, их описывали с помощью медианы

(Me) и межквартильного интервала (нижний квартиль – 25 %, верхний – 75 %). Количественные показатели оценивали по t-критерию (критерий Стьюдента) для независимых и зависимых переменных. При распределении переменных, значения которых отличались от нормального, достоверность различий оценивали непараметрическими методами Вилкоксона и Манна–Уитни (для зависимых и независимых переменных соответственно). Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$. Для устранения ошибочных оценок наличия достоверности различий параметров при множественном сравнении подгрупп применяли поправку Бонферрони. При сравнении дискретных величин в системе четырехпольных таблиц с помощью критерия χ^2 последний оценивали с коррекцией на непрерывность по Йетсу. При наличии в одном из полей таблицы 2x2 значения признака менее 5 применяли точный критерий Фишера [11, 12].

При оценке степени взаимосвязи между различными параметрами использовали коэффициент корреляции Пирсона.

Значение влияния различных факторов на исследуемые показатели оценивали на основании дисперсионного анализа. При определении степени детерминированности вариации критериальной (зависимой) переменной предикторами (независимыми переменными) и прогнозировании значения зависимой переменной с помощью независимых использовали регрессионный анализ.

Результаты исследования

Возможность проведения анализа влияния генетически детерминированной скорости окислительного метаболизма на степень гипотензивного эффекта применяемых в работе лекарственных препаратов была обусловлена их фармакокинетическими характеристиками. Единственным из используемых лекарственных веществ, фармакодинамический эффект которых зависел от скорости окислительного метаболизма, определяемого по тест-препарату, был амлодипин [5, 6]. Фармакокинетика остальных препаратов не зависела от генетически детерминированного полиморфизма скорости окислительных процессов [13, 14].

Другим фактором, определяющим возможность проведения указанного анализа, послужило полимодальное распределение пациентов по фенотипам окислительного метаболизма в каждой исследуемой группе (рис. 1).

Данные (представленные в модульных значениях) о степени снижения АД в исследуемых фенотипических группах больных, получавших различные варианты комбинированной фармакотерапии, отражены в таблице 1.

Степень снижения АД у больных первой группы с медленным и очень медленным фенотипом окислительного метаболизма была достоверно больше, чем у пациентов с быстрым вариантом окислительного процесса. Первые две фенотипические группы также значимо различались по уровню снижения систолического АД (САД). По величине снижения диастолического АД (ДАД) существенных различий между медленными и очень медленными фенотипами окислительного

метаболизма не виявлено. Статистический анализ, оцінювальний вираженість ступені зниження АД в фенотипічних групах хворих, отримавши в якості стартової терапії вільну комбінацію амлодипіна і лізиноприла, виявив залежність, аналогічну тій, котра спостерігалася у хворих першої групи. В третій групі пацієнти з медленим і дуже медленим фенотипом окислювального метаболізму були ідентичні ($p > 0,05$) по рівню зниження АД при чотирьохтижневій терапії Екватором і суттєво перевищували по вказанному ефекту осіб з високою швидкістю окислювального процесу.

Сравнение ступені зниження АД у хворих різних груп з однаковою швидкістю біотрансформаційних процесів показало достовірне ($p < 0,001$ для САД і $p < 0,01$ для ДАД) переважання вираженості гіпотензивного ефекту у пацієнтів з медленим фенотипом окислювального метаболізму з третьої групи, по порівнянню з аналогічною когортою осіб першої і другої груп.

Анализ количества больных, достигших целевого АД, выявил тенденцию ($p > 0,05$) к увеличению среди пациентов с низкой и очень низкой скоростью окислительной биотрансформации лекарственных средств в первой группе (рис. 2). Во второй группе зарегистрировано достоверное преобладание больных с целевым уровнем АД среди лиц с очень низкой скоростью окислительного метаболизма. В третьей группе пациентов с медленным и очень медленным фенотипом окислительного метаболизма зафиксировано достоверно больше, чем пациентов с быстрым фенотипом.

Градации скорости окислительного метаболизма, рассматриваемые как детерминирующий фактор при проведении дисперсионного анализа, достоверно влияли на степень снижения САД и ДАД ($F = 18,7$, $p < 0,001$; $F = 9,89$, $p < 0,001$ соответственно) как в первой, так и во второй ($F = 46,1$, $p < 0,001$; $F = 14,1$, $p < 0,001$ соответственно) и третьей группах ($F = 39,9$, $p < 0,001$; $F = 33,0$, $p < 0,001$ соответственно).

Корреляционный анализ, оценивающий взаимосвязь $T_{1/2}$ тест-препарата и степени антигипертензивного эффекта терапии у больных первой группы, установил достоверное влияние исследуемого параметра на $\Delta\%САД$ и $\Delta\%ДАД$ ($r = 0,59$, $p < 0,001$; $r = 0,58$, $p < 0,001$ соответственно). Аналогичная взаимосвязь имела место как во второй ($r = 0,83$, $p < 0,001$; $r = 0,60$, $p < 0,001$ соответственно), так и в третьей группе ($r = 0,55$, $p < 0,001$; $r = 0,64$, $p < 0,001$ соответственно).

Таблица 1. Степень снижения артериального давления у больных исследуемых групп с различными фенотипами окислительного метаболизма

Группа	Показатели	Фенотип окислительного метаболизма			p		
		быстрый	медленный	очень медленный	1-2	1-3	2-3
Первая	$\Delta\%САД$	6,42 (3,90-8,85)	12,7 ± 3,50	19,6 ± 5,66	**	***	***
	$\Delta\%ДАД$	5,66 (0,39-8,16)	10,6 ± 6,39	16,6 ± 5,14	*	***	н/д
Вторая	$\Delta\%САД$	6,59 (4,07-6,59)	13,1 ± 1,73	21,6 ± 3,09	***	***	***
	$\Delta\%ДАД$	5,66 (0,90-5,66)	11,9 ± 5,43	15,9 ± 3,83	***	***	н/д
Третья	$\Delta\%САД$	9,34 (6,25-14,1)	24,6 ± 4,41	27,9 ± 6,54	***	***	н/д
	$\Delta\%ДАД$	1,04 (-4,17-5,66)	19,1 ± 5,70	23,6 ± 8,66	***	***	н/д

Примечание. $\Delta\%САД$ и $\Delta\%ДАД$ – степень (%) снижения систолического и диастолического АД соответственно

Следующий этап исследования предполагал проведение регрессионного анализа. Его основной задачей было построение регрессионных уравнений, позволяющих со значительной долей вероятности прогнозировать выраженность гипотензивного эффекта при использовании в качестве стартовой второй ступени терапии, основанной на свободной или фиксированной комбинации амлодипина с лизиноприлом или рамиприлом. При этом зависимым параметром служила степень снижения САД и ДАД, независимыми – период полувыведения тест-препарата и исходные значения АД. Выбор параметров для регрессионного анализа был обусловлен достоверной корреляционной зависимостью между фармакокинетическими и гемодинамическими показателями. Кроме указанных корреляционных связей $T_{1/2}$ и $\Delta\%АД$ последний параметр был детерминирован исходным уровнем.

При оценке четырехнедельной терапии пациентов первой группы значение $\Delta\%САД$ достоверно коррелировало с исходным уровнем САД ($r = 0,32$, $p < 0,05$), $\Delta\%ДАД$ – с исходным уровнем ДАД ($r = 0,63$, $p < 0,001$). Во второй группе исходные уровни САД и ДАД также были значимо связаны с величиной их снижения в процессе лечения ($r = 0,41$, $p < 0,01$; $r = 0,54$, $p < 0,001$ соответственно). Исходный уровень САД у больных третьей группы не имел значимой связи с $\Delta\%САД$ ($r = 0,055$, $p > 0,05$), в то время как исходные значения ДАД достоверно коррелировали с величиной их снижения ($r = 0,45$, $p < 0,01$) при фармакотерапии. Показатели регрессионного анализа, проведенного в первой группе пациентов, характеризующие выраженность линейной



Рис. 1. Частота распределения больных по фенотипам окислительного метаболизма



Екватор
МІНІОБІДІТКА • ОБЛАДІЛТИН

- ✓ **Метаболічно нейтральна комбінація**
- ✓ **Ефективний контроль АТ**
- ✓ **Захист органів-мішеней**

Утричі більше аргументів!

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Екватор

Склад: діючі речовини: лізиноприл, амлодіпін. **Фармакотерапевтична група:** Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) у комбінації з блокаторами кальцієвих каналів, лізиноприл і амлодіпін. Код АТХ С09B B03. **Показання:** Есенціальна артеріальна гіпертензія у дорослих. Замісна терапія у пацієнтів з адекватним контролем артеріального тиску на тлі одночасного прийому лізиноприлу та амлодіпину у зазначених дозах. **Протипоказання:** Погіршені функції нирок, лізиноприл: підвищена чутливість до лізиноприлу або інших інгібіторів АПФ; наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку після застосування інгібітору АПФ, свідченнями якого є (продовжений ангіоневротичний набряк; параназальні гіперальєростернік; стеноз ниркової артерії; застосування пацієнтами, які знаходяться на гемодіалізі з використанням високопроточних мембран; рівень креатиніну в сироватці крові >220 мкмоль/л), одночасне застосування Екватору з продуктами, які містять азлозірен, для пацієнтів з цукровим діабетом або нирковою недостатністю (вживають клубочкової фільтрації <60 мл/хв/1,73 м²); вазіліни або жіночі, які планують завагітніти; період годування груддю. Погіршені функції нирок з амлодіпін: підвищена чутливість до амлодіпину, інших похідних дігідропіридину або до будь-яких інших компонентів препарату, також артеріальна гіпертензія; шок (у т. ч. кардіогенний шок); обструкція шлункового тракту лівого шлунка (наприклад, виражений артеріальний стеноз); гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після перенесеного інфаркту міокарда. **Спосіб застосування та дози:** Рекомендована доза – 1 таблетка на добу. Максимальна добова доза – 1 таблетка. **Побічні реакції:** Побічні дії зазвичай мінущі та м'яко виражені, тому переважно курс терапії доводиться рідко. Найчастіше зустрічаються головний біль, кашель і запаморочення. **Категорія відпуску:** За рецептом. **Виробник:** S&T –Геден Ріхтер, Угорщина. **Р. в. МОЗ України:** № UA/3211/01/01, Наказ № 382 від 25.05.2015; № UA/3211/01/02, Наказ № 6 від 11.01.2016; № UA/3211/01/03, Наказ № 1122 від 25.12.2012.



Коротка інструкція для медичного застосування препарату Мертеніл

Склад: 1 таблетка містить 5, 10, 20 мг розувастатину, що еквівалентно 5,2 мг, 10,4 мг, 20,8 мг розувастатину кальцію. **Фармакотерапевтична група:** Гіполіпідемічні засоби; статини; інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Розувастатин. Код АТХ C10AA07. **Показання:** Лікування гіперліпідемії. Мертеніл призначають дорослим, жіткам та дітям віком від 10 років із первинною гіперліпідемією (типу ІІа, за винятком сімейної гетерозиготної гіперліпідемії) або змішаною дисліпідемією (типу ІІВ) як доповнення до дієти, коли дотримання дієти та застосування інших немедикаментозних засобів не вистачає. При гетерозиготній сімейній гіперліпідемії як доповнення до дієти та інших ліпідознижувачих засобів: лікування або уникнення, коли така терапія недостатньо ефективна. **Протипоказання:** серцево-судинні порушення. Мертеніл призначають для запобігання значним серцево-судинним порушенням у пацієнтів, які, за оцінками, зазнають високого ризику пошкодження серцево-судинного порушення, як доповнення до корекції інших факторів ризику. **Протипоказання:** Гіперчутливість до розувастатину або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; захворювання печінки в активній фазі, у т. ч. невідомої етіології, зі стабільним підвищеним активністю печінкових трансамін, а також підвищення рівня будь-якої трансамін у сироватці крові більш ніж у 3 рази відносно верхньої межі норми; тяжка порушена функція нирок (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв); м'язит; одночасний прийом циклоспорину; період вагітності та годування груддю; протипоказано жіткам репродуктивного віку, які не застосовують надійні засоби контрацепції; свідчення непереносимості галактози, лактазна недостатність, глюкогалактоза, мальабсорбція. **Примітка:** препарат у дозі 40 мг протипоказано пацієнтам з факторами, що серйозно впливають на розвиток м'язит/рабдоміолізу. Такі фактори включають: помірно виражені порушення функції нирок (кліренс креатиніну менше 60 мл/хв); гіперхолестеринемія; наявність в історії пацієнта або сімейному анамнезі свідоміх м'язових захворювань; м'язовість на тлі прийому інших інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (3 тиждів 3-метилглютарилколічому А-редуктази) або фіbrates в анамнезі; зловживання алкоголем; стани, які можуть призвести до підвищення концентрації розувастатину у плазмі крові; приналежність до м'язової раси; одночасний прийом фіbrates. **Побічні реакції:** Побічні реакції, що спостерігаються при застосуванні розувастатину, зазвичай слабо виражені та тимчасово з'являються, рідко гіперчутливість, у т. ч. ангіоневротичний набряк, цукровий діабет, діарея, головний біль, запаморочення, озноб, запаморочення, втрата ваги, периферична neuropathia, розлад сну (в т. ч. безсоння та нічні кошмари), кашель, задишка, запор, нудота, біль у животі; алергічні реакції; підвищення рівня печінкових трансамін; жовтяниця; гіперліпідемія; свербіж; висип; та кропив'янка; свідомі спленомегалія; мігальгія; міоалгія (в т. ч. м'язит) та рабдоміоліз; артралгія; порушення з боку суглобів; гематурія; гіпомієліїт; астения; набряк. **Уваження:** По 10 таблеток у блистері по 3 блистери в картонній упаковці. **Категорія відпуску:** За рецептом. **Р. в. МОЗ України:** № UA/11705/01/02, № UA/11705/01/03, № UA/11705/01/04, Наказ № 761 від 04.07.2017.

Мертеніл
розувастатин



На старт...

Увага...

Мертеніл!

Високий холестерин?

Недостатньо дієти?

Мертеніл — подаруй молодість судинам!

GEDEON RICHTER

Представництво «Ріхтер Геден» в Україні:
01054, м. Київ, вул. Тургенівська, 17-Б.
Тел.: (044) 399-39-50, 399-39-51, тел./факс: 399-39-52,
e-mail: ukraine@richter.kiev.ua | www.richter.com.ua

Інформація про відомлення, інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Застосовується за призначенням лікаря. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією.

связи между зависимыми ($\Delta\%САД$, $\Delta\%ДАД$) и независимыми ($T_{1/2}$, исходные уровни САД и ДАД) переменными, свидетельствовали о ее достоверности (табл. 2). Уравнения регрессии, позволяющие рассчитать прогнозируемый гипотензивный эффект четырехнедельной терапии амлодипином и рамиприлом, имели следующий вид:

$$\Delta\%САД = -57,9 + 0,995 \times T_{1/2} + 0,318 \times САД_{исх};$$

$$\Delta\%ДАД = -64,5 + 0,758 \times T_{1/2} + 0,611 \times ДАД_{исх};$$

Все бета-коэффициенты уравнений были высоко значимыми ($p < 0,001$). Коэффициент детерминации объяснял более 60 % вариаций зависимой переменной. Параметры регрессионного анализа, проведенного в третьей группе пациентов, были статистически значимы (табл. 3).

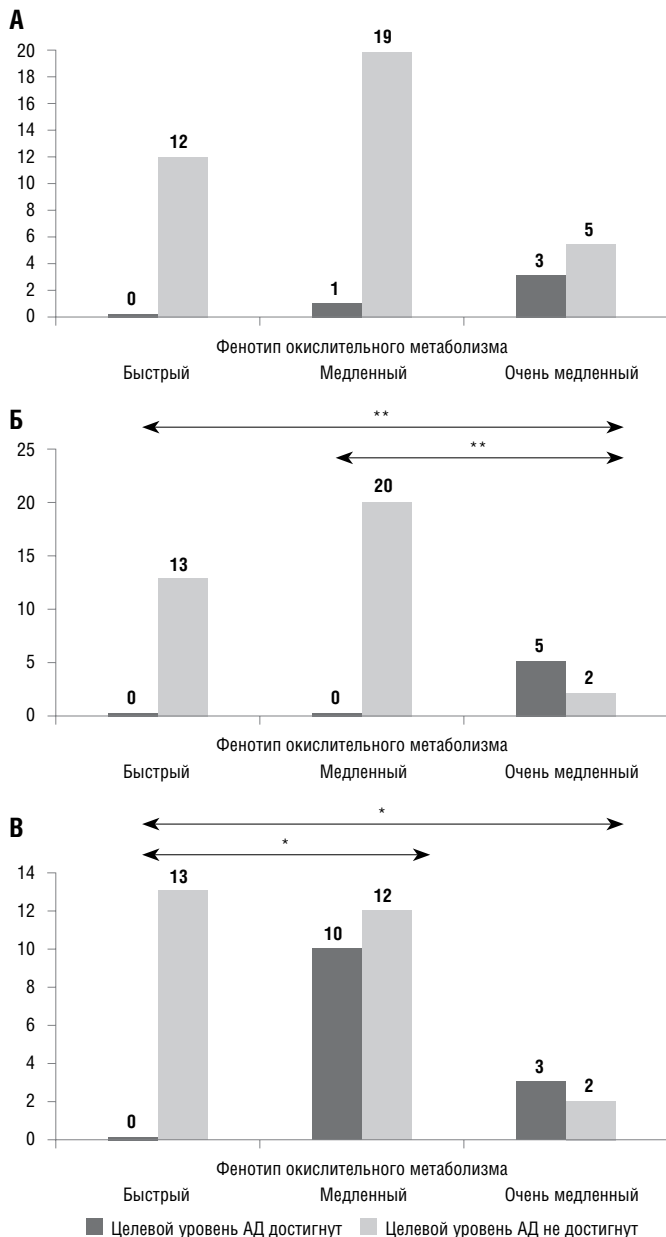


Рис. 2. Частота достижения целевого АД в зависимости от фенотипа окислительного метаболизма у пациентов первой (А), второй (Б) и третьей (В) групп при четырехнедельной фармакотерапии

Расчетные уравнения регрессии для пациентов второй группы:

$$\Delta\%САД = -62,9 + 1,032 \times T_{1/2} + 0,352 \times САД_{исх};$$

$$\Delta\%ДАД = -83,8 + 0,967 \times T_{1/2} + 0,775 \times ДАД_{исх};$$

Коэффициент детерминации объяснял вариации зависимой переменной не менее чем у 3/4 пациентов второй группы. Все бета-коэффициенты уравнений были статистически достоверны ($p < 0,001$).

Показатели регрессионного анализа, проведенного в третьей группе, оценивающие связь между исследуемыми зависимыми и независимыми переменными, были статистически значимы (табл. 4).

Для расчета прогнозируемого гипотензивного эффекта (для САД) от четырехнедельной терапии Экватором использовалось следующее уравнение регрессии:

$$\Delta\%САД = -37,4 + 1,149 \times T_{1/2} + 0,247 \times САД_{исх};$$

Свободный член уравнения и бета-коэффициент САД_{исх} были статистически незначимы. Однако исключение исходных значений САД из параметров регрессионного уравнения приводило к ухудшению последних, в связи с чем данный показатель был оставлен в перечне независимых параметров регрессионного уравнения. Построенное уравнение не характеризовалось высокой степенью охвата вариации $\Delta\%САД$, но при этом было достоверным. Уравнение регрессии для оценки степени снижения ДАД:

$$\Delta\%ДАД = -78,7 + 1,398 \times T_{1/2} + 0,741 \times ДАД_{исх};$$

Коэффициент детерминации данного уравнения объяснял вариации зависимой переменной более чем у половины паци-

Таблица 2. Результаты регрессионного анализа зависимости $\Delta\%АД$ от его исходного уровня и $T_{1/2}$ тест-препарата у больных первой группы на фоне фармакотерапии

Критерии регрессионного анализа	$\Delta\%САД$	$\Delta\%ДАД$
Коэффициент множественной корреляции (R)	0,778	0,791
Коэффициент детерминации (R ²)	0,606	0,625
F-критерий	28,4	23,4
p F-критерий	< 0,001	< 0,001

Таблица 3. Результаты регрессионного анализа зависимости $\Delta\%АД$ от его исходного уровня и $T_{1/2}$ препарата-маркера у больных второй группы на фоне фармакотерапии

Критерии регрессионного анализа	$\Delta\%САД$	$\Delta\%ДАД$
Коэффициент множественной корреляции (R)	0,880	0,860
Коэффициент детерминации (R ²)	0,770	0,750
F-критерий	63,0	54,6
p F-критерий	< 0,001	< 0,001

Таблица 4. Результаты регрессионного анализа зависимости $\Delta\%АД$ от его исходного уровня и $T_{1/2}$ препарата-маркера у больных третьей группы на фоне фармакотерапии

Критерии регрессионного анализа	$\Delta\%САД$	$\Delta\%ДАД$
Коэффициент множественной корреляции (R)	0,60	0,770
Коэффициент детерминации (R ²)	0,360	0,590
F-критерий	10,5	27,2
p F-критерий	< 0,001	< 0,001

ентов третьей группы. Все бета-коэффициенты уравнений являлись высоко значимыми ($p < 0,001$).

Обсуждение результатов

В настоящее время индивидуализация фармакотерапии заболеваний системы кровообращения строится в основном на фармакодинамических и фармакогенетических подходах [2, 3, 15, 16]. Фармакогенетические наиболее перспективные, но технически более сложные. Оценка полиморфизма окислительного метаболизма на основе изучения фармакокинетики препарата-маркера с практической точки зрения является одним из оптимальных путей персонализации фармакотерапии [4, 17, 18]. Использование данного метода в представленной работе позволило выявить в исследуемых группах тримодальное распределение пациентов по скорости биотрансформации тест-препарата. Частотное распределение фенотипических вариантов окислительного метаболизма в исследуемых группах несколько отличалось от такового в европеоидной популяции [4, 8, 19]. В группах доминировали пациенты с медленным фенотипом окислительного метаболизма, что скорее всего было обусловлено небольшим числом включенных в каждую группу больных. Последний факт не препятствовал проведению сопоставительного анализа «фенотип окислительного метаболизма – гипотензивный эффект».

Фармакокинетика использованных препаратов позволяла предположить зависимость степени снижения АД от скорости окислительной биотрансформации лекарственного средства – амлодипина. Метаболизм ИАПФ не зависел от указанного процесса [13, 14].

Проведенные расчеты подтвердили наличие прямо пропорциональной зависимости степени снижения АД от фенотипа окислительного метаболизма. Последний как факторная детерминанта достоверно влиял на выраженность гипотензивного эффекта каждого из трех вариантов второй ступени терапии больных АГ. При этом у пациентов с медленным фенотипом окислительного метаболизма фиксированная комбинация амлодипина и лизиноприла (Экватор) оказывала достоверно более выраженный антигипертензивный эффект, по сравнению со свободным сочетанием использованных препаратов.

Полученные результаты по рассматриваемой проблеме концептуально совпадают с данными литературы. Так, *post-hoc*-анализ, выполненный у 38 462 участников исследования ALLHAT, показал различие фармакодинамических эффектов амлодипина и хлорталидона, ассоциированных с определенными аллельными вариантами гена NPPA T2238C [20].

Особенности фармакокинетики гипотензивных средств – не единственные факторы, обуславливающие величину антигипертензивного эффекта. Именно поэтому построение моделей прогнозирования степени снижения АД должно учитывать множественность детерминант. Среди них определенное место занимают исходные значения гемодинамических параметров. Проведенный в работе корреляционный анализ позволил определить начальные уровни АД наряду с $T_{1/2}$ препарата-маркера как факторы, которые могут использоваться в регрес-

сионных уравнениях, с целью определения гипотетической степени снижения АД под влиянием той или иной схемы стартовой терапии больных АГ. Приведение показателя точности прогноза (по вариативной составляющей) степени снижения АД к среднему значению по всем трем вариантам стартовой фармакотерапии характеризует достаточно высокий процент – 61,7 % – выборки пациентов с АГ высокого и очень высокого риска, у которых будут совпадать теоретические и фактические значения $\Delta\%AD$.

Таким образом, проведенный анализ продемонстрировал зависимость степени снижения АД от фенотипического варианта окислительного метаболизма у больных АГ на фоне применения схем второй ступени гипотензивной терапии с включением амлодипина и лизиноприла или рамиприла. Данный факт позволяет проводить индивидуализированный выбор стартового варианта фармакотерапии. Использование регрессионных уравнений может служить основой для повышения степени персонализации антигипертензивной терапии, основанной на комбинации амлодипина и ИАПФ.

Список использованной литературы

1. Арчаков А. И. Цитохромы P-450, лекарственная болезнь и персонализированная медицина / А. И. Арчаков // Клиническая медицина. – 2008. – № 4. – С. 4–8.
2. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины: руководство для врачей / В. Г. Кукес, С. В. Грачев, Д. А. Сычев, Г. В. Раменская. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
3. Кукес В. Г. Методология персонализированной медицины: старые идеи и новые возможности / В. Г. Кукес, Н. Р. Палеев, Д. А. Сычев // Врач. – 2008. – № 1. – С. 3–6.
4. Холодов Л. Е. Клиническая фармакокинетика / Л. Е. Холодов, В. П. Яковлев. – М.: Медицина, 1985.
5. www.drugbank.ca/drugs/DB00381.
6. Metabolism and kinetics of amlodipine in man / A. P. Beresford, D. McGibney, M. J. Humphrey [et al.] // Xenobiotica. – 1988. – Vol. 18, № 2. – P. 245–254.
7. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. – М., 2010.
8. Холодов Л. Е. Фармакокинетика, фармакодинамика и биофармацевтика антиаритмических препаратов / Л. Е. Холодов, М. Г. Глезер, Р. В. Махарадзе. – Тбилиси: Ганатлеба, 1988.
9. Reliability and predictive value of salivary theophylline levels / M. Jaber, A. T. Schneider, S. Goldstein [et al.] // Ann. Allergy. 1987. – Vol. 58, № 2. – P. 105–108.
10. Knott C., Bateman M., Reynolds F. Do saliva concentrations predict plasma unbound theophylline concentrations? A problem re-examined // Br. J. Clin. Pharmacol. 1984. – Vol. 17, № 1. – P. 9–14.
11. Боровиков В. STATISTICA. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows / В. Боровиков, П. Боровиков. – М.: ФИЛИНЬ, 1997.
12. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1999.
13. www.drugbank.ca/drugs/DB00722.
14. www.drugbank.ca/drugs/DB00178.
15. Фармакогенетика, фармакогеномика в свете проблем, связанных с эссенциальной артериальной гипертензией / А. В. Тимофеева, Л. Е. Горюнова, Г. Л. Хаспеков и др. // Кардиологический вестник. – 2007. – Т. 2, № 1. – С. 5–12.
16. Хохлов А. Л. Критерии эффективности амлодипина при артериальной гипертензии в сочетании с сахарным диабетом 2 типа путем применения острых лекарственных проб / А. Л. Хохлов, Ю. В. Прохорова, Е. Г. Лилеева // Качественная клиническая практика. – 2011. – № 1. – С. 39–43.
17. Возможности персонализации фармакотерапии у больных кардиологического профиля / Н. Г. Филиппенко, С. В. Поветкин, Г. С. Маль и др. // Кардиосоматика. – 2011. – № 2. – С. 58–62.
18. Майорова О. А. Фармакогенетика: индивидуальные особенности метаболизма лекарственных веществ / О. А. Майорова // Качественная клиническая практика. – 2002. – № 4. – С. 2–10.
19. Вальдман Е. А. Проблемы внедрения достижений фармакогеномики / Е. А. Вальдман // Ремедиум. – 2008. – № 3. – С. 5–9.
20. Pharmacogenetic association of the NPPA T2238C genetic variant with cardiovascular disease outcomes in patients with hypertension / Lynch A.L., Boerwinkle E., Davis B.R. [et al.] // JAMA. – 2008. – Vol. 299, № 3. – P. 296–307.

Резюме

Фармакокінетичний підхід до персоналізації антигіпертензивної фармакоterapiї

С. А. Гридіна, Т. М. Григор'єва, С. В. Поветкін, Н. Г. Філіпенко
Курський державний медичний університет, Курськ, Росія

Проведено дослідження, присвячене оцінці впливу фенотипу окислювального метаболізму на вираженість фармакодинамічного ефекту на фоні застосування комбінованої гіпотензивної терапії у хворих з артеріальною гіпертензією високого та дуже високого ризику. Виконані розрахунки підтвердили прямо пропорційну залежність між рівнем зниження артеріального тиску та фенотипом окислювального метаболізму. При цьому у пацієнтів з повільним фенотипом фіксована комбінація амлодипіну і лізіноприлу (препарат Екватор) чинила достовірно більш виражений антигіпертензивний ефект, порівняно з вільним сполученням використаних препаратів.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, фенотип окислювального метаболізму, амлодипін, лізіноприл

Summary

Pharmacokinetic Approach Towards Personalization of Antihypertensive Pharmacotherapy

S. A. Gridina, T. M. Grigoryeva, S. V. Povetkin, N. G. Filippenko
Kursk State Medical University, Kursk, Russia

The current study was aimed at assessing an impact of oxidative phenotype on intensity of pharmacodynamics effect after applying a combination antihypertensive therapy in patients with high- and very high-risk arterial hypertension. It was confirmed that the level of decrease arterial pressure directly correlated with oxidative phenotype. Upon that, patients with slow oxidative phenotype administered with a fixed- vs. free-combination of amlodipine and lisinopril (Equator) exhibited significantly more pronounced anti-hypertensive effect.

Key words: arterial hypertension, angiotensin-converting-enzyme inhibitors, oxidative phenotype, amlodipine, lisinopril

Матеріал предоставлен компанией Гедеон Рихтер. Впервые был опубликован в журнале «Эффективная фармакотерапия. Кардиология и ангиология» № 1, 2016 г.