

М.Н. ДОРОФЕЕВА¹, Ж.М. СИЗОВА¹, Е.В. ШИХ¹, Н.И. ЛАПИДУС¹, К.А. РЫЖИКОВА², Н.П. ДЕНИСЕНКО², Е.А. ГРИШИНА², Д.А. СЫЧЕВ²¹ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

ВЛИЯНИЕ ОМЕПРАЗОЛА НА ГИПОТЕНЗИВНЫЙ ЭФФЕКТ АМЛОДИПИНА

В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ПАЦИЕНТА

Изучена эффективность антигипертензивной терапии амлодипином у больных артериальной гипертензией (АГ) с коморбидной патологией – кислотозависимыми заболеваниями (КЗЗ), принимающих омепразол, в зависимости от генетических особенностей пациента. Показано, что у пациентов с генотипом *2/*3, *3/*3 ((PM, m1 / m2 (CYP2C19*2 / *3), m1 / m1 (CYP2C19*2 / *2), m2 / m2 (CYP2C19*3 / *3)) (медленные метаболизаторы) метаболизм омепразола может сдвигаться в сторону цитохрома P450 3A4 и способствовать более выраженному снижению его активности, что в свою очередь приводит к замедлению метаболизма амлодипина, повышению его концентрации в плазме крови и более выраженному гипотензивному эффекту. По результатам суточного мониторингирования АД установлено, что у пациентов – медленных метаболизаторов отмечается статистически достоверно более выраженный гипотензивный эффект по сравнению с пациентами – экстенсивными метаболизаторами и пациентами – быстрыми метаболизаторами.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, кислотозависимые заболевания, амлодипин, омепразол, CYP2C19, CYP 3A4, коморбидность.

M.N. DOROFEEVA¹, ZH.M. SIZOVA¹, E.V. SHIKH¹, N.I. LAPIDUS¹, K.A. RYZHIKOVA², N.P. DENISENKO², E.A. GRISHINA², D.A. SYCHEV²¹ Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia

EFFECT OF OMEPRAZOLE ON THE HYPOTENSIVE EFFICACY OF AMLODIPINE DEPENDING ON THE GENETIC CHARACTERISTICS OF PATIENTS

Features of anti-hypertensive therapy amlodipine at patients with the arterial hypertension (AH) with comorbid pathology – kislotozavisimyy diseases (KZZ), accepting omeprazole, depending on genetic features of the patient are studied and analysed. It is shown that a certain genetic polymorphism of an isoenzyme of P450 3A4 cytochrome can shift a metabolism of an omeprazole towards P450 3A4 cytochrome and promote more expressed oppression of activity of this enzyme. Depending on rate of a metabolism at the sick AG and KZZ receiving a combination of an amlodipine and an omeprazole various anti-hypertensive effect of an amlodipine can be observed. Reliable differences in dynamics of indicators of daily monitoring of the arterial blood pressure (ABP) at sick AG - slow metabolizer and sick AG – fast and intermediate metabolizer are received. Decrease of the activity of an isoenzyme of P450 3A4 cytochrome at patients - slow metabolizer leads to retardation of a metabolism of an amlodipine and, as a result, to rising of its concentration in a blood plasma that is clinically shown by more expressed anti-hypertensive effect.

Keywords: arterial hypertension, acid-related disease, amlodipine, omeprazole, CYP 2C19, CYP 3A4, co-morbidity.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время проблема коморбидной патологии является особенно актуальной в отношении выбора рациональной фармакотерапии таким больным с учетом возможного взаимодействия лекарственных средств (ЛС) между собой. Наличие у больных нескольких заболеваний обуславливает необходимость назначения комбинации ЛС. Взаимное влияние ЛС на фармакокинетические параметры может приводить к нежелательным лекарственным взаимодействиям и значимо изменять их фармакодинамическую эффективность. Однако в большинстве случаев такие лекарственные взаимодействия могут быть прогнозируемы, и, следовательно, есть возможность избежать их негативных последствий [2, 3, 18].

В клинической практике врача-терапевта достаточно часто встречается сочетание артериальной гипертензии (АГ) и заболеваний желудочно-кишечного тракта – кислотозависимых заболеваний (КЗЗ). Сочетание АГ и КЗЗ, по

данным различных авторов, колеблется от 11,6 до 50%, что определяет актуальность обсуждаемой проблемы [1]. Для лечения АГ применяется широкий спектр антигипертензивных ЛС, в том числе и антагонисты кальция дигидропиридинового ряда – амлодипин [6, 17]. Известно, что амлодипин метаболизируется цитохромом P450 (CYP) 3A в печени. У взрослых CYP3A включает 2 изофермента – CYP3A4 и CYP3A5. Активность CYP3A может значительно варьировать у различных людей, что и определяет индивидуальные различия в эффективности и переносимости амлодипина [16].

Одним из наиболее широко назначаемых ЛС для лечения КЗЗ в амбулаторных условиях является ингибитор протонной помпы омепразол, ключевой реакцией I фазы метаболизма которого является образование 5-гидроксиомепразола, катализируемое изоферментами CYP2C19 и CYP3A4. Анализ результатов научных исследований позволяет выделить с учетом скорости метаболизма субстратов CYP2C19 три группы пациентов в зависимости от их генотипа [5, 14, 15].

Первую группу составляют индивидуумы с быстрым метаболизмом, имеющие комбинацию $*1/*1$ ((wt / wt (CYP2C19*1 / *1)) и повышенную скоростью метаболизма ряда ЛС. В плазме крови таких больных отмечается более низкая концентрация ЛС, часто недостаточная для достижения желаемого терапевтического эффекта, что требует назначения более высоких доз ЛС [4]. Группа лиц с «промежуточным» метаболизмом (вторая группа) – «экстенсивные» метаболизаторы – включает сочетание $*1/*2$, $*1/*3$ ((wt / m1 (CYP2C19*1 / *2), wt / m2 (CYP2C19*1 / *3)) и характеризуется нормальной скоростью метаболизма определенных ЛС. Третью группу составляют индивидуумы с медленным метаболизмом – сочетание $*2/*3$, $*3/*3$ ((PM, m1 / m2 (CYP2C19*2 / *3), m1 / m1 (CYP2C19*2 / *2), m2 / m2 (CYP2C19*3 / *3)) [7,8,9]. У этих пациентов наблюдается повышение концентрации ЛС в организме, таким больным необходимо аккуратно проводить подбор лекарственной терапии и тщательно контролировать применяемую дозировку.

Проблема коморбидной патологии является особенно актуальной в отношении выбора рациональной фармакотерапии таким больным с учетом возможного взаимодействия лекарственных средств

Доказано, что сродство омепразола к изоферменту CYP 3A4 в 10 раз ниже, чем к изоферменту CYP 2C19, поэтому метаболизм препарата через CYP 3A4 рассматривается как альтернативный путь при наличии высоких концентраций омепразола в плазме крови у больных с медленной скоростью метаболизма [10, 11].

В связи с этим весьма актуальным является изучение влияния омепразола на фармакодинамическую эффективность амлодипина у больных АГ в сочетании с КЗЗ, наблюдающихся в условиях городской поликлиники, в зависимости от полиморфизма гена CYP 2 C19 [6].

ЦЕЛЬ

Сравнить антигипертензивную эффективность амлодипина у больных АГ и КЗЗ, принимающих омепразол, по динамике показателей офисного артериального давления (АД) и суточного мониторирования АД в зависимости от полиморфизма гена CYP2C19.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находился 51 больной АГ 1–2-й степени в сочетании с КЗЗ (мужчин – 21 (41,2%), женщин – 30 (58,8%)) в возрасте от 30 до 63 лет (средний возраст $57,1 \pm 7,4$ лет), находящихся на амбулаторном наблюдении в ГБУЗ «Городская поликлиника №2 ДЗМ» г. Москвы.

В исследование были включены больные АГ и КЗЗ, не нуждающиеся в активной лекарственной терапии по поводу сопутствующей патологии. В исследование не включали пациентов с язвенной болезнью (ЯБ) в стадии

обострения, так как в стандарты лечения таких пациентов входят антибактериальные ЛС, метаболизирующиеся через цитохром Р 450 – изофермент CYP 3A4, что могло повлиять на результаты исследования.

Анамнестическая длительность АГ колебалась от 3 до 12 лет и составляла в среднем $8,3 \pm 3,6$ года. АГ I степени имела место у 19 (37,3%) больных, АГ II степени – у 32 (62,7%) больных (табл. 1). В зависимости от наличия или отсутствия факторов риска, поражения органов мишеней и ассоциированных состояний 13 (25,2%) больных имели АГ I стадии, 38 (74,5%) – АГ II стадии. В исследование не включались пациенты с III стадией и III степенью АГ.

Сопутствующая патология у больных АГ была представлена КЗЗ: 31 (60,8%) больной АГ дополнительно наблюдался в поликлинике по поводу обострения гастрита, у 20 (39,2%) больных АГ диагностирована гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Анамнестическая длительность КЗЗ составила в среднем $10,8 \pm 6,4$ лет. Лечение гастрита и ГЭРБ проводилось в соответствии с рекомендациями Российского общества гастроэнтерологов [12].

В качестве другой сопутствующей патологии в группе обследуемых больных АГ были отмечены хронический холецистит – 8 (15,7%) больных, мочекаменная болезнь – 4 (7,9%) больных, полиартроз суставов – 11 (4,63%), остеохондроз позвоночника – 13 (3,92%) вне обострения. В активной лекарственной терапии больные АГ по поводу указанной сопутствующей патологии не нуждались.

Длительность наблюдения за больными АГ+КЗЗ в данном исследовании составила 4 недели.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов АГ и КЗЗ, включенных в исследование

Показатели		Количество больных		
		п	%	
Пол	м	21	41,2	
	ж	30	58,8	
Ср. возраст, лет		57,1 ± 7,4		
Анамнестическая длительность АГ, лет	до 5 лет	8	15,7	
	от 5 до 10 лет	26	51,0	
	более 10 лет	17	33,3	
Ср. длительность АГ, лет		8,3 ± 3,6		
АГ	стадия	I	13	25,5
		II	38	74,5
	степень	1	19	37,3
		2	32	62,7
КЗЗ		гастрит	31	60,8
		ГЭРБ	20	39,2
Ср. анамнестическая длительность КЗЗ, лет		10,8 ± 6,4		

Таблица 2. Распределение аллельных вариантов CYP 2C19 у обследованных пациентов с АГ и КЗЗ

CYP2C19*2 (681G>A)			CYP2C19*3 (636 G>A)			CYP2C19*17 (C-806T)		
Генотип	Кол-во (n)	%	Генотип	Кол-во (n)	%	Генотип	Кол-во (n)	%
GG	40	78,4%	GG	50	98,1%	CC	30	58,8%
GA	11	21,6%	GA	1	1,9%	CT	18	35,3%
						TT	3	5,9%

Оценка динамики АД проводилась несколькими способами: офисное АД измеряли на каждом визите больного; суточное мониторирование АД (СМАД) в течение 24 часов проводили в динамике (исходно и через 2 недели лечения) с помощью программно-аппаратного комплекса «BPLab», производство Россия. Оценивали динамику среднесуточных показателей офисного АД, среднесуточные дневные и ночные показатели систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), а также динамику среднесуточных дневных и ночных САД и ДАД.

Методика генотипирования включала выделение ДНК методом ПЦР-ПДРФ (полимеразная цепная реакция и полиморфизм длин рестрикционных фрагментов) с использованием оборудования «ДНК-ЭКСТРАН-1» (ЗАО «Синтол», Россия). Носительство полиморфных маркеров rs4244285 (G681A, *2), rs4986893 (G636A, *3), rs12248560 (C806T, *17) гена CYP2C19 определялось методом в режиме реального времени (Real-Time PCR) с помощью наборов реагентов «SNP-Скрин» (ЗАО «Синтол», Россия) на амплификаторе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA).

Активность изофермента цитохрома P450 CYP3A4 оценивалась по соотношению концентраций 6β-гидроксикортизола (образуется из кортизола исключительно под действием CYP3A4) и кортизола (6β-гидроксикортизол/кортизол) в моче [D.M. Roberts et al., 2007]. Концентрацию 6β-гидроксикортизола и кортизола определяли в утренней порции мочи методом хромато-масс-спектрометрического анализа по стандартной методике высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Для экстракции данных стероидов из мочи использовался метод жидко-жидкостной экстракции. Экстракцию стероидов проводили дважды из 2,0 мл мочи с помощью 4 мл экстрагента. В качестве экстрагента использовали смесь этилацетат/изопропанола в соотношении 85:15. Центрифугирование проводили в течение 5 минут при скорости 300 об/мин. Органические слои отделяли и объединяли. Для улучшения экстракции к объединенному органическому слою добавляли 2,0 мл раствора NaOH, пробу помещали на шейкер и центрифугировали 5 минут при скорости 300 об/мин. Объединенный органический слой упаривали на вакуумно-выпарительном аппарате. Определение концентраций кортизола и 6β-гидроксикортизола в моче проводилось на приборе Agilent 1200 LC/MS.

Статистический анализ осуществлялся на персональном компьютере с использованием прикладных программ Microsoft®Excel 2010 и SPSS 11.5. Распространенность полиморфизма гена по полученным собственным данным сравнивалась с реальными данными в популяциях. Для сравнения использовали закон Харди – Вайнберга. Для сравнения количественных признаков парной выборки использовали t-тест Стьюдента и альтернативный непараметрический критерий Манна – Уитни (U-тест). Для выявления тесной связи между количественными показателями в группах использовали непараметрический метод – коэффициент ранговой корреляции Спирмена. В полученных показателях различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов генотипирования больных АГ в сочетании с КЗЗ выявил следующие генотипы: rs4244285 (G681A, *2), rs4986893 (G636A, *3), rs12248560 (C806T, *17) однонуклеотидного генетического полиморфизма гена CYP2C19.

Генотип GG по аллельному варианту CYP2C19*2, ассоциированный с нормальной скоростью биотрансформации омепразола («нормальные» метаболизаторы), выявлен у 40 (78,4%) больных АГ («нормальные» метаболизаторы). Генотип GA по аллельному варианту CYP2C19*2, ассоциированный с замедленной скоростью метаболизма омепразола, выявлен у 11 (21,6%) пациентов («медленные» метаболизаторы).

У 50 (98,1%) пациентов выявлено носительство генотипа GG по аллельному варианту CYP2C19*3, что ассоциировано с нормальной скоростью биотрансформации омепразола. Генотип GA по аллельному варианту CYP2C19*3 выявлен у 1 (1,9%) пациента, который ассоциирован с замедленной скоростью метаболизма омепразола.

Генотипирование по аллельному варианту CYP2C19*17 показало, что 18 (35,3%) пациентов имели генотип CT и 3 (5,9%) пациента имели генотип TT, которые ассоциированы с высокой скоростью биотрансформации омепразола («быстрые» метаболизаторы) (табл. 2).

По данным российских и зарубежных авторов, носители CYP2C19*2-аллели наиболее часто встречаются у европеоидной расы – от 11 до 16%, а носители CYP2C19*3-

аллели – в 2%. Частота аллелей CYP2C19*17 (связанная с усилением функции) колеблется от 18 до 32,9%, что и подтверждает наше исследование [13].

Оценка динамики показателей офисного измерения АД показала, что у пациентов АГ – «медленных метаболизаторов» отмечается более выраженный антигипертензивный эффект по сравнению с больными АГ – «экстенсивными метаболизаторами» и больными АГ – «быстрыми метаболизаторами». Среднее значение офисного САД у больных АГ – «медленных метаболизаторов» составило $19,9 \pm 3,5$ мм рт. ст. ($p = 0,03$), у больных АГ из группы «быстрых метаболизаторов» – $12,5 \pm 3,5$ мм рт. ст. ($p = 0,03$), у больных АГ – «экстенсивных метаболизаторов» – $13,2 \pm 2,6$ мм рт. ст. ($p = 0,04$).

Анализ динамики офисного ДАД показал более выраженное снижение этого показателя у больных АГ – «медленных метаболизаторов» – $8,3 \pm 2,1$ мм рт. ст. ($p = 0,03$) по сравнению с группой «быстрых метаболизаторов» – $3,93 \pm 1,9$ мм рт. ст. ($p = 0,04$). Достоверной разницы в динамике офисного ДАД между группами больных с медленным и экстенсивным метаболизмом выявлено не было ($8,3 \pm 2,1$ мм рт. ст. и $8,11 \pm 2,1$ мм рт. ст.; $p > 0,05$) (табл. 3).

Анализ результатов динамики показателей СМАД у больных АГ и КЗЗ с различным метаболическим статусом показал, что динамика среднего значения суточного САД у пациентов с медленным метаболизмом ЛС составила $14,7 \pm 4,7$ мм рт. ст., что статистически значимо превысило этот показатель у пациентов с нормальным метаболизмом – $11,4 \pm 2,9$ мм рт. ст. ($p=0,05$) и пациентов с быстрым метаболизмом ЛС – $9,2 \pm 3,1$ мм рт. ст. ($p=0,05$) (табл. 4).

Динамика среднего значения суточного ДАД у пациентов АГ – «медленных метаболизаторов» составила $11,72 \pm 2,9$ мм рт. ст., что статистически значимо превысило этот показатель у пациентов АГ – «экстенсивных метаболизаторов» – $5,8 \pm 2,9$ мм рт. ст. ($p=0,03$) и пациентов АГ – «быстрых метаболизаторов» – $5,9 \pm 2,04$ мм рт. ст. ($p=0,03$).

Динамика среднего значения дневного САД у пациентов АГ «медленных метаболизаторов» составила $15,3 \pm$

$2,6$ мм рт. ст. и статистически значимо превысила динамику этого показателя в группе пациентов АГ – «экстенсивных метаболизаторов» – $5,5 \pm 1,7$ мм рт. ст. ($p=0,04$) и в группе пациентов АГ – «быстрых метаболизаторов» – $5,8 \pm 2,3$ мм рт. ст. ($p=0,04$).

Взаимное влияние ЛС на фармакокинетические параметры может приводить к нежелательным лекарственным взаимодействиям и значимо изменять их фармакодинамическую эффективность. Однако в большинстве случаев такие лекарственные взаимодействия могут быть прогнозируемы

Среднее значение ночного САД в группе пациентов «медленных метаболизаторов» составило $9,9 \pm 1,8$ мм рт. ст., что статистически значимо превысило аналогичный показатель в других группах сравниваемых групп: в группе экстенсивных метаболизаторов – $6,84 \pm 1,8$ мм рт. ст. ($p=0,04$), в группе быстрых метаболизаторов – $3,1 \pm 1,1$ мм рт. ст. ($p=0,04$).

Динамика среднего значения ДАД дневного – $13,8 \pm 3,2$ мм рт. ст. и ДАД ночного – $11,2 \pm 2,3$ мм рт. ст. также соответствовала выявленной общей тенденции: максимальная динамика отмечалась в группе пациентов АГ – «медленных метаболизаторов». Динамика среднего значения ДАД дневного в группе пациентов АГ – «медленных метаболизаторов» статистически значимо превосходила динамику в группе пациентов АГ – «экстенсивных метаболизаторов» – $8,94 \pm 2,1$ мм рт. ст. ($p=0,04$) и в группе пациентов АГ – «быстрых метаболизаторов» – $8,4 \pm 1,9$ мм рт. ст. ($p=0,04$). Аналогичная тенденция характерна для динамики среднего значения ДАД ночного – статистически значимо превосходила динамику этого показателя в группе пациентов АГ – «экстенсивных метаболизаторов» – $8,9 \pm 1,9$ мм рт. ст. ($p=0,05$) и в группе пациентов АГ – «быстрых метаболизаторов» – $6,8 \pm 1,7$ мм рт. ст. ($p=0,04$).

Таблица 3. Динамика показателей офисного АД у пациентов АГ и КЗЗ, принимающих комбинацию ЛС «омепразол + амлодипин» в зависимости от скорости метаболизма лекарственных средств

Показатели	1 группа (n=21)	2 группа (n=12)	3 группа (n=18)	Различия между группами по методу Манна – Уитни, p	
				2VS1	2VS3
Среднее знач. офис. САД, мм рт. ст.	$136,90 \pm 8,39$	$137,65 \pm 7,25$	$138,92 \pm 7,28$		
	$123,6 \pm 4,9$	$116,4 \pm 5,26$	$126,4 \pm 5,8$		
Динамика через 2 недели	$13,2 \pm 2,6$	$19,9 \pm 3,5$	$12,5 \pm 3,5$	0,04	0,03
Среднее знач. офис. ДАД, мм рт. ст.	$89,51 \pm 7,94$	$87,83 \pm 6,92$	$85,22 \pm 7,35$		
	$81,4 \pm 3,4$	$79,5 \pm 2,8$	$81,3 \pm 5,25$		
Динамика через 2 недели	$8,11 \pm 2,3$	$8,3 \pm 2,1$	$3,92 \pm 1,9$	0,06	0,03

Примечание. 1 группа – «экстенсивные» метаболизаторы; 2 группа – «медленные» метаболизаторы; 3 – «быстрые» метаболизаторы.

Анализ полученных результатов оценки влияния комбинированной фармакотерапии омега-3 и амлодипином у больных АГ и сопутствующими КЗЗ на активность CYP3A4 показал, что статистически значимое снижение значения отношения концентрации кортизола и 6-бета-гидроксикортизола выявлено у больных АГ медленных метаболизаторов $0,81 \pm 0,39$ ($p=0,03$) по сравнению с больными АГ, нормальными («экстенсивными») метаболизаторами, а также больными быстрыми метаболизаторами ЛС $0,97 \pm 0,38$ ($p=0,05$) и $0,98 \pm 0,33$ ($p=0,05$) соответственно и средним значением по всей группе обследованных пациентов $0,92 \pm 0,37$ ($p=0,05$).

Известным является факт, что метаболизм омега-3 идет двойным путем: через изоферменты CYP 2C19 и CYP 3A4 (3,5,7). В случае наличия у пациента генотипа *2/*3, *3/*3 ((PM, m1 / m2 (CYP2C19*2 / *3), m1 / m1 (CYP2C19*2 / *2), m2 / m2 (CYP2C19*3 / *3)) (медленный метаболизатор) активизируется второй путь метаболизма омега-3 через CYP 3A4. Это подтверждается более выраженным снижением соотношения концентрации кортизола и 6β-гидроксикортизола у пациентов – медленных метаболизаторов по CYP2C19 по сравнению с пациентами – экстенсивными метаболизаторами.

Эти изменения на уровне метаболизма, вероятнее всего, приводят к повышению концентрации амлодипина в плазме крови, что и объясняет более выраженный гипотензивный эффект амлодипина в группе пациентов медленных метаболизаторов (генотип *2/*3, *3/*3 ((PM, m1 / m2 (CYP2C19*2 / *3), m1 / m1 (CYP2C19*2 / *2), m2 / m2 (CYP2C19*3 / *3)). Эти предположения согласуются с результатами нашего исследования, которые продемонстрировали более выраженное угнетение активности CYP 3A4 P450 на фоне комбинированной терапии омега-3 + амлодипином у больных – «медленных» метаболизаторов по сравнению с больными, имеющими быстрый и промежуточный (экстенсивный) метаболизм ЛС, а также более выраженный гипотензивный эффект в этой группе пациентов по сравнению с пациентами – экстенсивными метаболизаторами и пациентами – быстрыми метаболизаторами.

Таким образом, практическому врачу необходимы знания о метаболизме лекарственных средств для прогнозирования возможных межлекарственных взаимодей-

Таблица 4. Динамика показателей СМАД у пациентов АГ и КЗЗ, принимающих комбинацию ЛС «омега-3 + амлодипин», в зависимости от скорости метаболизма лекарственных средств

Показатели	1 группа (n=21)	2 группа (n=12)	3 группа (n=18)	Различия между группами по методу Манна – Уитни, p	
				2VS1	2VS3
Среднее знач. САД сут., мм рт. ст.	134,5 ± 8,2	132,7 ± 7,9	135,6 ± 8,3		
	123,4 ± 7,9	117,5 ± 8,3	126,7 ± 7,4		
Динамика через 2 недели	11,4 ± 2,9	14,7 ± 4,7	9,2 ± 3,1	0,04	0,03
Среднее знач. ДАД сут., мм рт. ст.	85,7 ± 3,9	86,7 ± 5,1	85,7 ± 4,3		
	79,9 ± 4,2	75,5 ± 3,9	79,8 ± 3,4		
Динамика ср. значения через 2 недели	5,8 ± 2,1	11,2 ± 2,9	5,9 ± 2,04	0,03	0,03
Среднее знач. САД днев. сут., мм рт. ст.	137,7 ± 7,1	136,9 ± 6,4	138,1 ± 6,8		
	129,5 ± 4,9	121,6 ± 5,7	129,5 ± 5,6		
Динамика через 2 недели	8,2 ± 1,9	15,3 ± 2,6	8,6 ± 1,7	0,04	0,04
Среднее знач. САД ночн. сут., мм рт. ст.	132,3 ± 5,7	130,5 ± 6,27	130,7 ± 5,9		
	125,5 ± 6,1	120,4 ± 4,8	127,6 ± 5,7		
Динамика через 2 недели	6,84 ± 1,8	9,9 ± 1,8	3,1 ± 1,1	0,04	0,04
Среднее знач. ДАД днев. сут., мм рт. ст.	92,3 ± 5,6	94,5 ± 6,7	95,1 ± 5,4		
	83,3 ± 5,2	80,7 ± 5,6	86,7 ± 5,8		
Динамика ср. знач. через 2 недели	8,94 ± 2,1	13,8 ± 3,2	8,4 ± 1,9	0,04	0,04
Среднее знач. ДАД ночн. сут., мм рт. ст.	86,7 ± 6,7	85,7 ± 6,2	84,8 ± 5,3		
	77,8 ± 5,1	74,5 ± 6,3	78,8 ± 5,5		
Динамика ср. знач. через 2 недели	8,9 ± 1,9	11,2 ± 2,3	6,8 ± 1,7	0,05	0,04

Примечание. 1 группа – «экстенсивные» метаболизаторы; 2 группа – «медленные» метаболизаторы; 3 – «быстрые» метаболизаторы.

ствий. При проведении комбинированной фармакотерапии больным АГ с кислотозависимыми заболеваниями, принимающим ингибитор протонной помпы омепразол, необходимо контролировать и корректировать дозу амлодипина. Учет генетических факторов может послужить основой для разработки индивидуального подхода

к выбору режима дозирования препарата, что будет способствовать повышению эффективности проводимой фармакотерапии.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Хлынова О.В., Туев А.В., Береснева Л.Н. Проблема коморбидности с учетом состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с артериальной гипертензией и кислотозависимыми заболеваниями. *Казанский медицинский журнал*, 2013, 94(1): 80–85. / Khlynova OV, Tuev AV, Beresneva LN. The problem of comorbidity in the light of the cardiovascular system condition in patients with arterial hypertension and acid-dependent diseases. *Kazansky Meditsinsky Zhurnal*, 2013, 94(1): 80–85.
- Сычев Д.А. (ред.), Сосновский Е.Е., Орехов Р.Е., Бордовский С.П. Полипрагмазия в клинической практике. СПб., 2016. / Sychev DA (ed.) Sosnovsky EE, Orekhov RE, Bordovsky SP. Polypragmasya in clinical practice. St. Petersburg, 2016.
- Сычев Д.А., Муслимова О.В., Гаврисюк Е.В. Фармакогенетические технологии персонализированной медицины: оптимизация применения лекарственных средств. *Terra Medica*, 2011, 1: 4–9. / Sychev DA, Muslimova OV, Gavrysyuk EV. Pharmacogenetic technologies of personalized medicine: optimization of the use of drugs. *Terra Medica*, 2011, 1: 4–9.
- Клиническая фармакология: учебник под ред. В.Г. Кукеса. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008: 229–230. / Clinical pharmacology: a textbook ed. by Kukes VG. 4th ed., updated and revised. Moscow: GEOTAR-Media, 2008: 229–230.
- Ших Е.В., Сычев Д.А. Безопасность пантопризола с позиции лекарственного взаимодействия. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колонопроктологии (РЖГГК)*, 2012, 22(5): 4–12. / Shikh EV, Sychev DA. The safety of pantoprazole from the perspective of drug interaction. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii i Kolonoproktologii (RZGGK)*, 2012, 22(5): 4–12.
- Морозова Т.Е., Сычев Д.А., Ших Н.В. Фармакогенетические подходы к прогнозированию эффективности и безопасности амлодипина у больных артериальной гипертензией. *Лечащий врач*, 2016, 3: 77–82. / Morozova TE, Sychev DA, Shikh NV. Pharmacogenetic approaches to predicting the efficacy and safety of amlodipine in patients with arterial hypertension. *Lechashchy Vrach*, 2016, 3: 77–82.
- Ozawa S, Soyama A, Saeki M, Fukushima-Uesaka H, Itoda M, Koyano S, Sai K, Ohno Y, Saito Y, Sawada J. Ethnic differences in genetic polymorphisms of CYP2 D6, CYP2 C19, CYP3 A5 and MDR1/ABCB1. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2004, 19: 83–95.
- Gardiner SJ, Begg EJ. Pharmacogenetics, Drug-Metabolizing Enzymes, and Clinical Practice. *Pharmacol Rev*, 2006, 58: 521–590.
- Wedlund PJ. The CYP2C19 enzyme polymorphism. *Pharmacology*, 2000, 61: 174–183.
- Klotz U, Schwab M, Treiber G. CYP2C19 polymorphism and proton pump inhibitors Basic. *Clin Pharmacol Toxicol*, 2004, 95: 2–8.
- Кукес В.Г., Сычев Д.А., Ших Е.В. Изучение биотрансформации лекарственных средств – путь к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии. *Врач*, 2007, 1: 23–27. / Kukes VG, Sychev DA, Shikh EV. The role of drug biotransformation studies in increasing the effectiveness and safety of pharmacotherapy. *Vrach*, 2007, 1: 23–27.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А. и др. Клинические рекомендации РГА по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктал.*, 2017, 27(3): 75–95. / Ivashkin VT, Maev IV, Sheptulin AA. Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association for diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii i Kolonoproktologii*, 2017, 27(3): 75–95.
- Денисенко Н.П., Сычев Д.А., Сизова Ж.М. Высокая распространенность быстрых метаболитов по CYP 2C19 среди российских пациентов с язвенной болезнью. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2015, 118(6): 11–15. / Denisenko NP, Sychev DA, Sizova ZhM. High prevalence of fast metabolizers in CYP 2S19 among Russian patients with peptic ulcer. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*, 2015, 118(6): 11–15.
- Клярская И.Л., Работягова Ю.С. Полиморфизм гена цитохрома CYP2C19 и клиническое значение его определения. *Крымский терапевтический журнал*, 2013, 1: 19–25. / Klyarskaya IL, Rabotyagova YuS. Polymorphism of the cytochrome CYP2C19 gene and the clinical significance of its identification. 2013 *Krymskiy Terapevticheskiy Zhurnal*, 2013, 1: 19–25.
- Передерий В.Г., Ткач С.М., Клименко. Клиническое значение генетического полиморфизма CYP2C19 на примере метаболизма ИПП. *Здоров'я України*, 2011: 14–16. / Peredery VG, Tkach SM, Klimenko. Clinical significance of genetic polymorphism CYP2C19 on the example of the metabolism of PPI. *Zdorovya Ukrainy*, 2011: 14–16.
- Морозова Т.Е., Сычев Д.А., Ших Н.В. Фармакогенетические подходы к прогнозированию эффективности и безопасности фармакотерапии артериальной гипертензии. *Лечащий врач*, 2016, 3. / Morozova TE, Sychev DA, Shikh NV. Pharmacogenetic approaches to predicting the efficacy and safety of pharmacotherapy of arterial hypertension. *Lechashchy Vrach*, 2016, 3.
- Кайрбеков А., Ералиева Б.А., Киекова Б.Х., Байжигитова Н.Б., Ордаханова М.С., Тастемирова К.К., Кудабаява В.Ж. Лечение артериальной гипертензии у пожилых больных на фоне хронической ишемии мозга. *Вестник КазНМУ*, 2017, 3: 41–42. / Kairbekov A, Eralieva BA, Kiyokova BK, Bayzhigitova NB, Ordakhanova MS, Tastemirova KK, Kudabaev VZh. Treatment of hypertension in elderly patients with chronic cerebral ischemia. *Vestnik KazNMU*, 2017, 3: 41–42.
- Шевченко О.В., Бычков Е.Н., Посненкова О.М. Значение фармакогенетических исследований для оптимизации антигипертензивной терапии. *Вестник РУДН, серия Медицина*, 2012, 3: 95–100. / Shevchenko OV, Bychkov YeN, Posnenkova OM. Meaning of pharmacogenetic studies for optimization of antihypertensive therapy. *Vestnik RUDN, Meditsina series*, 2012, 3: 95–100.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Дорофеева Маргарита Николаевна – аспирантка кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Ших Евгения Валерьевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Сизова Жанна Михайловна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Липидус Наталья Ильинична – к.м.н., доцент кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Рыжикова Кристина Анатольевна – младший научный сотрудник отдела молекулярной медицины НИЦ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Денисенко Наталья Павловна – младший научный сотрудник сектора прикладных проблем персонализированной медицины НИЦ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Гришина Елена Анатольевна – к.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела молекулярной медицины НИЦ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Сычев Дмитрий Алексеевич – чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России