



Фармакокинетический подход к персонализации антигипертензивной фармакотерапии

С.А. Гридина, Т.М. Григорьева, С.В. Поветкин, Н.Г. Филиппенко

Адрес для переписки: Сергей Владимирович Поветкин, psv46@kursknet.ru

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 конкрет-

ных 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 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.

Материал и методы исследования

В исследование было включено 120 больных АГ 2–3-й 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-й степенью АГ (95 (79,1%) пациентов). 2-я 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 капгоприл.

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 однокастовой 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%-ная серная кислота

в этаноле). Встряхивали в течение одной минуты. Далее центрифугировали при 6000 об/мин в течение 40 минут. Супернатант отбавляли и хранили в холодильнике до количественного определения. Фенотип окислительного метаболизма оценивали по граничным уровням периода полуэлиминации тест-препарата ($T_{1/2}$): менее девяти часов – быстрый фенотип окислительного метаболизма, от девяти до 15 часов – медленный фенотип, более 15 часов – очень медленный [4, 8–10]. Фармакокинетические исследования были выполнены с использованием хроматографа «Миличром».

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 2×2 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 полиморфное 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 табл. 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 выявлено. Статистический анализ, оценивающий выраженность степени снижения АД в фенотипических группах больных, получавших в качестве стартовой терапии свободную

комбинацию амлодипина и лизиноприла, выявил зависимость, аналогичную той, которая наблюдалась у больных первой группы. В третьей группе пациенты с медленным и очень медленным фенотипом окислительного метаболизма были идентичны ($p > 0,05$) по уровню снижения АД при четырехнедельной терапии Экватором и существенно превосходили по указанному эффекту лиц с высокой скоростью окислительного процесса.

Сравнение степени снижения АД у больных разных групп с одинаковой скоростью биотрансформационных процессов показало достоверное ($p < 0,001$ для САД и $p < 0,01$ для ДАД) преобладание выраженности гипотензивного эффекта у пациентов с медленным фенотипом окислительного метаболизма из третьей группы по сравнению с аналогичной когортой лиц первой и второй групп.

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.

- Быстрый фенотип окислительного метаболизма
- Медленный фенотип окислительного метаболизма
- Очень медленный фенотип окислительного метаболизма

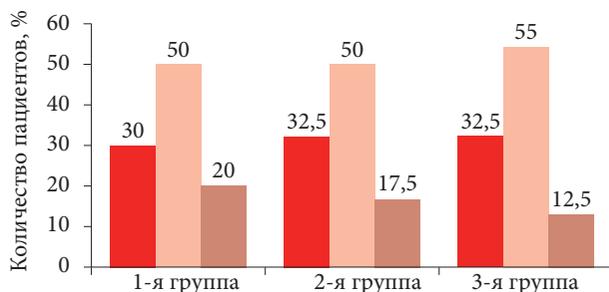


Рис. 1. Частота распределения больных по фенотипам окислительного метаболизма

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	Δ%САД	6,42 (3,90–8,85)	12,7 ± 3,50	19,6 ± 5,66	**	***	***
	Δ%ДАД	5,66 (0,39–8,16)	10,6 ± 6,39	16,6 ± 5,14	*	***	н/д
Вторая	Δ%САД	6,59 (4,07–6,59)	13,1 ± 1,73	21,6 ± 3,09	***	***	***
	Δ%ДАД	5,66 (0,90–5,66)	11,9 ± 5,43	15,9 ± 3,83	***	***	н/д
Третья	Δ%САД	9,34 (6,25–14,1)	24,6 ± 4,41	27,9 ± 6,54	***	***	н/д
	Δ%ДАД	1,04 (-4,17–5,66)	19,1 ± 5,70	23,6 ± 8,66	***	***	н/д

Примечание. Δ%САД и Δ%ДАД – степень (%) снижения систолического и диастолического АД соответственно.



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).

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 ис-

ходным 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 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).

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 достоверными ($p < 0,001$).

Показатели регрессионного анализа, проведенного в третьей группе, оценивающие связь между ис-

следуемыми 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 регрессион-

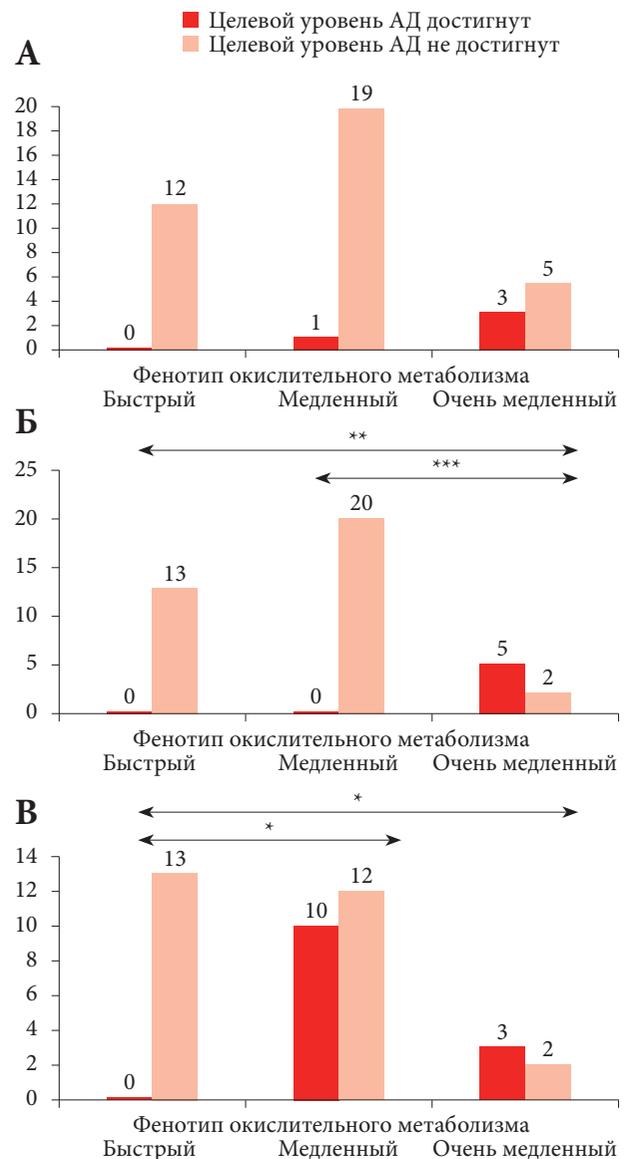


Рис. 2. Частота достижения целевого АД в зависимости от фенотипа окислительного метаболизма у пациентов первой (А), второй (Б) и третьей (В) групп при четырехнедельной фармакотерапии



ного 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 пациентов 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 окислительно-

го 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 регрессионных уравнениях, с целью определения гипотетической степени

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



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 $\Delta\%$ АД.

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 амло-

дипина 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. ☺

Литература

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

Pharmacokinetic Approach Towards Personalization of Antihypertensive Pharmacotherapy

S.A. Gridina, T.M. Grigoryeva, S.V. Povetkin, N.G. Filippenko

Kursk State Medical University

Contact person: Sergey Vladimirovich Povetkin, psv46@kursknet.ru

The current study was aimed at assessing an impact of oxidative phenotype on intensity of pharmacodynamics effect after applying a combination anti-hypertensive 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