

ДОРОФЕЕВА МАРГАРИТА НИКОЛАЕВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У
БОЛЬНЫХ С КИСЛОТОЗАВИСИМЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ
НА ОСНОВЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ**

14.01.04 - Внутренние болезни

14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2020 г.

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный
медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Сизова Жанна Михайловна

доктор медицинских наук, профессор

Ших Евгения Валерьевна

Официальные оппоненты:

Прокофьев Алексей Борисович доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава
России, центр клинической фармакологии, директор.

Якушева Елена Николаевна доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО
«Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.
Павлова» Минздрава России, кафедра фармакологии с курсом фармации ФДПО,
заведующая кафедрой

Ведущая организация: ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Защита состоится «22» сентября 2020 года в «14.00» часов на заседании
Диссертационного совета ДСУ 208.001.11 при ФГАОУ ВО Первый Московский
государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава
России (Сеченовский Университет) (119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский
государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава
России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.
37/1) и на сайте организации: <http://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2020 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

д.м.н., профессор

Дроздов Владимир Николаевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы работы

Частота распространения коморбидной патологии у больных артериальной гипертонией (АГ), в частности, сочетание АГ и кислотозависимых заболеваний (КЗЗ), по данным различных авторов, колеблется от 11,6 до 50% [Клинин А.В., 2001; Успенский Ю.П., 2005]. АГ и КЗЗ следует рассматривать как многофакторные и гетерогенные заболевания, которые закономерно сочетаются между собой. Общность патогенетических и этиологических процессов позволяет предположить, что их сочетанное течение не является случайным и может усугублять развитие основного патологического процесса [Хлынова О.В и др., 2013; Nayak V., 2008].

Наличие у пациента нескольких заболеваний обуславливает необходимость назначения комбинированной фармакотерапии. Взаимное влияние лекарственных препаратов на процессы всасывания, распределения, биотрансформации и выведения из организма может приводить к тому, что одно лекарственное средство (ЛС) будет оказывать влияние на фармакологическое действие другого ЛС [Кукес В.Г и др., 2007; Сычёв Д.А., и др. 2016].

Не менее важным, аспектом метаболизма ЛС является индивидуальный фармакологический ответ, который обусловлен генетическими особенностями человека в ответ на поступления ЛС в организм [Сычев Д. А. и др., 2007; Wooten J., 2009].

Многие антигипертензивные и антисекреторные ЛС имеют два изофермента в своей биотрансформации. Предположительно, что при применении ЛС, имеющих двойной путь метаболизма через систему цитохрома Р450 у лиц с медленным метаболическим статусом («медленные метаболизаторы»), результат от проводимой терапии может быть, как положительным (увеличение терапевтического эффекта), так и отрицательным (проявление нежелательной лекарственной реакции) [Бордин Д.С, 2010; Михеева О. М, 2011; Денисенко Н.П., 2017]. В тоже время, в подавляющем большинстве случаев, лекарственные

взаимодействия прогнозируемы, и, соответственно, существует возможность избежать их негативных последствий [Сычев Д.А., 2016].

В связи с этим, вышеперечисленные аспекты явились мотивом к выполнению данного исследования, предопределив его цель и задачи.

Цель исследования

Оптимизировать фармакотерапию артериальной гипертензии на основе генетических особенностей у больных с кислотозависимыми заболеваниями, принимающих ингибитор протонной помпы омепразол.

Задачи исследования

1. Изучить частоту назначения антигипертензивных лекарственных средств и их дозы у больных АГ+КЗЗ, принимающих ингибитор протонной помпы омепразол.
2. Выявить частоту встречаемости полиморфизма гена CYP 2C19 на выборке больных АГ+КЗЗ, наблюдающихся в условиях поликлиники г. Москвы.
3. Провести сравнение состояния CYP 3A4 по определению соотношения 6β-гидроксикортизол/кортизол в моче у больных АГ+КЗЗ с полиморфизмом и без полиморфизма гена CYP 2C19 на фоне приема ингибитора протонной помпы омепразола.
4. Сравнить фармакодинамическую эффективность антигипертензивного ЛС, метаболизирующегося CYP 3A4 (амлодипин), у больных АГ+КЗЗ с полиморфизмом и без полиморфизма гена CYP 2C19, принимающих ингибитор протонной помпы омепразол путем офисного измерения артериального давления.
5. Сравнить фармакодинамическую эффективность антигипертензивного ЛС, метаболизирующегося CYP 3A4 (амлодипин), у больных АГ+КЗЗ с полиморфизмом и без полиморфизма гена CYP 2C19, принимающих ингибитор протонной помпы омепразол путем суточного мониторирования АД.

Научная новизна

Впервые изучена частота назначения антигипертензивных лекарственных средств и их дозы у больных АГ+КЗЗ, принимающих ингибитор протонной помпы омепразол.

Впервые изучена частота встречаемости полиморфизма гена CYP 2C19 на выборке больных АГ+КЗЗ.

Впервые проанализирована фармакодинамическая эффективность антигипертензивного лекарственного средства, метаболизирующегося CYP 3A4 (амлодипин), у больных АГ+КЗЗ с полиморфизмом и без полиморфизма гена CYP 2C19, принимающих ингибитор протонной помпы омепразол.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные сведения о скорости метаболизма омепразола у больных АГ+КЗЗ с генетическим полиморфизмом CYP 2C19, принимающих амлодипин, продемонстрировали клиническую взаимосвязь на уровне биотрансформации препаратов и клинически значимыми показателями АД по данным суточного мониторингирования АД (СМАД).

В амбулаторно-поликлинической практике при назначении амлодипина больным АГ, принимающим омепразол по поводу КЗЗ, фармакотерапию следует начинать с дозы 5 мг/сут.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В амбулаторно-поликлинической практике врача-терапевта комбинированная терапия коморбидных больных АГ+КЗЗ проводится без учета прогнозируемых взаимодействий ЛС.
2. У больных АГ+КЗЗ на фоне терапии омепразол + амлодипин установлена связь между полиморфизмом CYP 2C19 и метаболизмом омепразола с помощью CYP 3A4 по метаболическому отношению 6β-гидроксикортизол/кортизол в моче.

3. У больных АГ+КЗЗ - «медленных метаболизаторов» на фоне терапии омега-3 + амлодипин выявлены достоверные различия при офисном измерении АД и СМАД.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена включением в исследование достаточного количества пациентов АГ с коморбидной патологией и использованием метода генотипирования. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом.

Результаты исследования были представлены на I Московском форуме молодых клинических фармакологов имени академика Б.Е. Вотчала в рамках конференции «Вотчаловские чтения» в 2017 году, Первой Российской зимней Школе молодых ученых и врачей по фармакогенетике и персонализированной терапии 13-16 февраля 2018 года г. Москва.

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Номер и дата протокола: №1 от 09.01.2019 года.

Личный вклад автора

Научные результаты, а именно: отбор и введение больных, физикальные и лабораторно-инструментальные обследования, статистическая обработка, анализ, обобщенные в диссертационной работе, получены автором самостоятельно на базе ГБУЗ г. Москвы «ГП №2 ДЗМ»

Внедрение результатов работы

Результаты исследования используются в работе ГБУЗ г. Москвы «ГП №2 ДЗМ», а также в учебном процессе дополнительного профессионального образования врачей-терапевтов и врачей общей практики (семейная медицина) на

кафедре медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Соответствие паспорту специальности

Диссертационное исследование соответствует формуле специальности 14.01.04 «Внутренние болезни» и пунктам 2 и 5 областей исследования данной специальности, а также формуле специальности 14.03.06 «Фармакология, клиническая фармакология» и пунктам 12 и 18 областей исследования данной специальности.

Публикации

По теме диссертации опубликованы 7 научных работ, том числе 2 статьи в изданиях, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, 2 статьи в журналах, индексируемых в базе данных Scopus.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, трех глав, включая обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение, заключения, выводов и практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 109 страницах печатного текста, содержит 16 таблиц, 14 рисунков. Библиография включает 219 литературных источников, из них 98 отечественных, 121 зарубежных и 5 ссылок на электронные ресурсы.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материала и методы

Диссертационная работа проводилась на базе ГБУЗ «Городская поликлиника № 2 ДЗМ» Южного административного округа города Москвы по разрешению локального этического комитета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 01-18 от 17.01.2018 года. Работа состоит из следующих этапов:

1 этап – анализ 1126 амбулаторных медицинских карт больных для выявления частоты встречаемости у них сочетания АГ и КЗЗ в условиях городской поликлиники;

2 этап – анализ фармакотерапии больных АГ с сочетанной патологией – КЗЗ (анализ наиболее часто назначаемых комбинаций ЛС, возможных взаимодействий ЛС на уровне метаболизма, оценка риска развития нежелательной лекарственной реакции);

3 этап – изучение генетического полиморфизма CYP 2C19 у больных АГ с сочетанной патологией - КЗЗ, формирование трех групп пациентов в зависимости от их метаболического статуса;

4 этап - сравнение эффективности и безопасности антигипертензивной эффективности амлодипина у пациентов с АГ и КЗЗ в зависимости от метаболического статуса (рисунок 1).

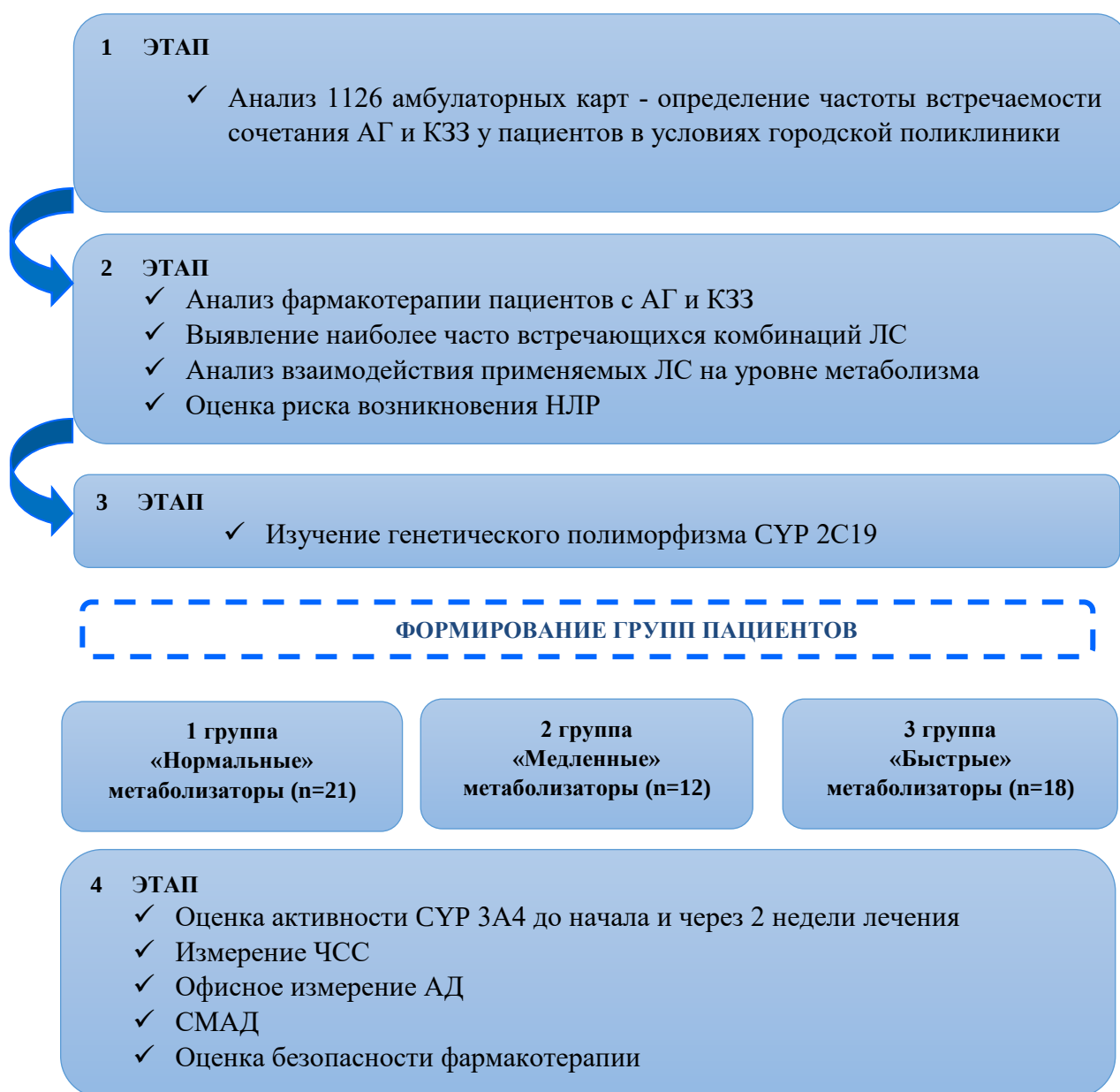


Рисунок 1 Дизайн исследования

Характеристика пациентов, включенных в исследование

На первом этапе исследования были проанализированы записи 1126 амбулаторных медицинских карт больных АГ. Амбулаторные карты больных с вторичными формами АГ в анализ не включались. Анализ записей амбулаторных медицинских карт показал, что у 150 (13%) больных АГ имеются КЗЗ. Среди них 82 (54,7%) женщины и 68 (45,3%) мужчин в возрасте от 30 до 67 лет (средний возраст - $54,6 \pm 5,6$ лет).

Среди КЗЗ 87 (58,0%) пациентов в анамнезе имели хронический гастрит, 21 (14,0%) пациент - язвенную болезнь в состоянии ремиссии (ЯБ), 42 (28,0%) - гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ) (таблица 1).

Таблица 1 Характеристика пациентов АГ и КЗЗ, включенных в исследование

Показатели		Количество больных		
		п	%	
Пол	м	68	45,3	
	ж	82	54,7	
Ср. возраст, лет		54,6 ± 5,6		
Длительность АГ, лет		до 5 лет	71	47,3
		от 5 до 10 лет	62	41,3
		более 10 лет	17	11,4
АГ	стадии	I	28	18,7
		II	95	63,3
		III	27	18,0
	степени	1	32	21,3
		2	87	58,0
		3	31	20,7
КЗЗ		гастрит	87	58,0
		ГЭРБ	42	28,0
		ЯБ, ремиссия	21	14,0

Наиболее частой сопутствующей патологией у пациентов АГ в сочетании с КЗЗ являлись: остеохондроз у 46 (30,7%) больных, сахарный диабет 2 типа - у 23 (15,3%), ожирение - у 61 (40,7%), ишемическая болезнь сердца (перенесенные ранее ОИМ) – у 4 (2,7%).

На втором этапе исследования был проведен анализ фармакотерапии больных АГ, имеющих сопутствующие КЗЗ. Анализ включал частоту назначения

Таблица 2 Пути метаболизма ЛС, применяемых наиболее часто для лечения больных АГ в сочетании с КЗЗ в условиях городской поликлиники

ЛС		п		Субстратная принадлежность	Ингибирующее действие	Индущирующее действие
		абс	%	P-450	P-450	P-450
Антигипертензивные ЛС						
ИАПФ	эналаприл	30	6,0	другой путь	-	-
	периндоприл	23	4,7	другой путь	-	-
	лизиноприл	17	3,4	другой путь	-	-
	фозиноприл	7	1,4	другой путь	-	-
	берлиприл	2	0,4	другой путь	-	-
	хинаприл	1	0,2	другой путь	-	-
БРА	валсартан	21	4,3	CYP2C9, другие CYP	-	-
	лозартан	32	6,5	CYP3A4, CYP2C9	-	-
	олмесартан	4	0,8	другой путь	-	-
	азилсартан	8	1,6	CYP2C9	-	-
БАБ	бисопролол	41	8,3	CYP2D6	-	-
	метопролол	25	5,1	CYP2D6	-	-
	атенолол	5	1,0	CYP2D6	-	-
	карведилол	3	0,6	CYP2C9 CYP2D6 CYP1A2	-	-
	бетаксолол	13	2,6	CYP2D6	-	-
АК	амлодипин	57	11,7	CYP3A4	-	-
	фелодипин	19	3,9	CYP3A4	-	-
	лерканидипин	8	1,6	CYP3A4	-	-
Диуретики	индапамид	9	1,8	CYP3A4	-	-
	гидрохлортиазид	18	3,7	другие CYP	-	-
Антисекреторные ЛС						

ИПП	омепразол	92	18,6	CYP2C19	CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	-
	пантопразол	27	5,5	CYP2C19	-	-
	эзомепразол	19	3,9	CYP2C19	-	-
Блокаторы H ₂ - гистаминовых рецепторов	ранитидин	3	0,6	-	CYP3A4 CYP2D6	-
	фамотидин	9	1,8	другой путь		
Всего		493				

Анализ путей метаболизма антигипертензивных и антисекреторных ЛС показал, что наиболее часто в амбулаторно-поликлинической практике для лечения больных АГ с сопутствующей патологией - КЗЗ применяются ЛС, метаболизирующиеся с помощью изофермента CYP 3A4. Субстратами этого изофермента являются лозартан, амлодипин, фелодипин, нифедипин, ингибиторами – омепразол, ранитидин.

В дальнейший анализ были включены только больные АГ и КЗЗ, не нуждающиеся в активной лекарственной терапии по поводу сопутствующей патологии. Пациенты АГ 3 степени не были включены в исследование в связи с назначением им комбинированной антигипертензивной терапии, что могло повлиять на результаты исследования. В исследование также не включали пациентов с ЯБ в стадии обострения, так как в стандарт терапии ЯБ входят антибактериальные препараты, которые метаболизируются CYP 3A4, что также могло повлиять на результаты исследования.

Клинико-лабораторные исследования

1. Методика определения генетического полиморфизма CYP 2C19

Выделение ДНК и генотипирование проводили методом ПЦР-ПДРФ (полимеразная цепная реакция и полиморфизм длин рестрикционных фрагментов). Для этой цели у пациентов проводился забор венозной крови в объеме 9 мл в вакуумные пробирки APEXLAB (Китай) с ЭДТА-КЗ

(этилендиаминтетраацетатом). Процесс выделения ДНК проводился из цельной крови с помощью стандартного фенольного метода с протеинкиназой К с использованием оборудования «ДНК-ЭКСТРАН-1» (ЗАО «Синтол», Россия). Носительство полиморфных маркеров генов CYP 2C19 определялось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-Time PCR) с помощью наборов реагентов “SNP-Скрин” (ЗАО «Синтол», Москва, Россия) на амплификаторе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA). Исследование проводилось на базе НИЦ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (руководитель: к.б.н. Гришина Е.А., исполнители: Рыжикова К.А., Созаева Ж.А).

2. Методика оценки активности CYP 3A4

Анализ активности CYP 3A4 проводился неинвазивным методом путем определения соотношения 6 β -гидроксикортизол/кортизол в моче методом LC-МС. Содержание эндогенного 6 β -гидроксикортизола и кортизола определялось методом хромато–масс–спектрометрического анализа на жидкостном хроматографе Agilent G1978B Multimode Source for 6410 Triple Quade LC/MS (Agilent Technologies, Inc., USA).

Для определения уровня эндогенных соединений использовали порцию утренней мочи, т.к. концентрация кортизола в утренние часы достигает максимальной величины. В качестве метода выделения стероидов использовали жидкостной метод экстракции. Исследование проводилось на базе лаборатории клинической фармакологии ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА (руководитель: к.фарм.н. Смирнов В.В.).

3. Методы оценки антигипертензивной эффективности амлодипина

Оценку эффективности антигипертензивной терапии проводили двумя методами: офисным измерением АД и СМАД. Офисное измерение АД проводили

на каждом визите, СМАД дважды: до назначения комбинированной терапии с омепразолом и через 2 недели фармакотерапии.

4. Статистическая обработка

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием прикладных программ Microsoft®Excel 2010 и SPSS 11.5.

Результаты исследования и их обсуждения

Частота встречаемости больных АГ в сочетании с КЗЗ в условиях городской поликлиники

Анализ 1126 амбулаторных медицинских карт больных АГ показал, что у 150 (13%) больных АГ имеется коморбидная патология в виде КЗЗ.

При анализе частоты встречаемости КЗЗ и АГ в зависимости от стадии и степени АГ, можно отметить, что у значительного количества больных (20,7%) в возрасте с 40 до 49 лет наблюдалось сочетание хронического гастрита и АГ II стадии и 2 степени АД. Такую же тенденцию можно отметить среди пациентов с ГЭРБ и ЯБ, представленную на рисунках 2, 3.

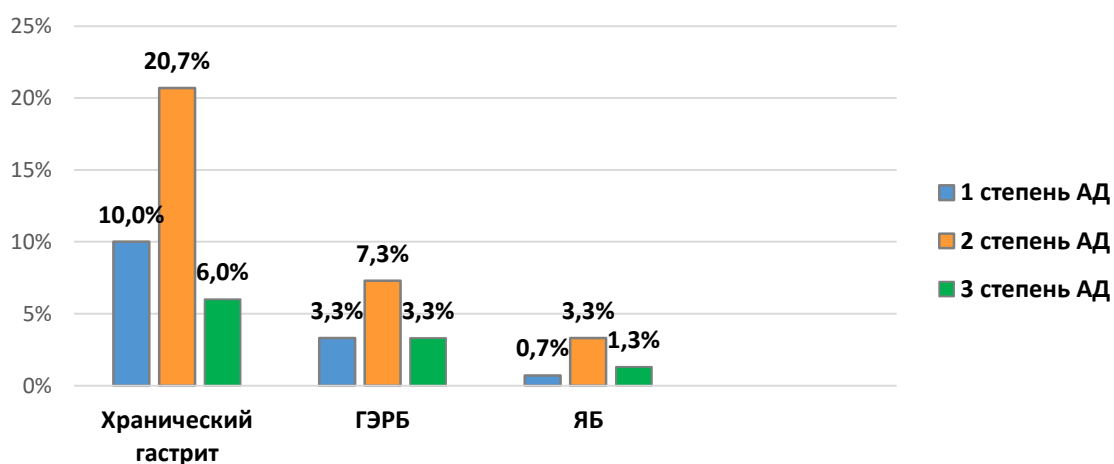


Рисунок 2 Анализ контингента пациентов АГ и КЗЗ в зависимости степени АД

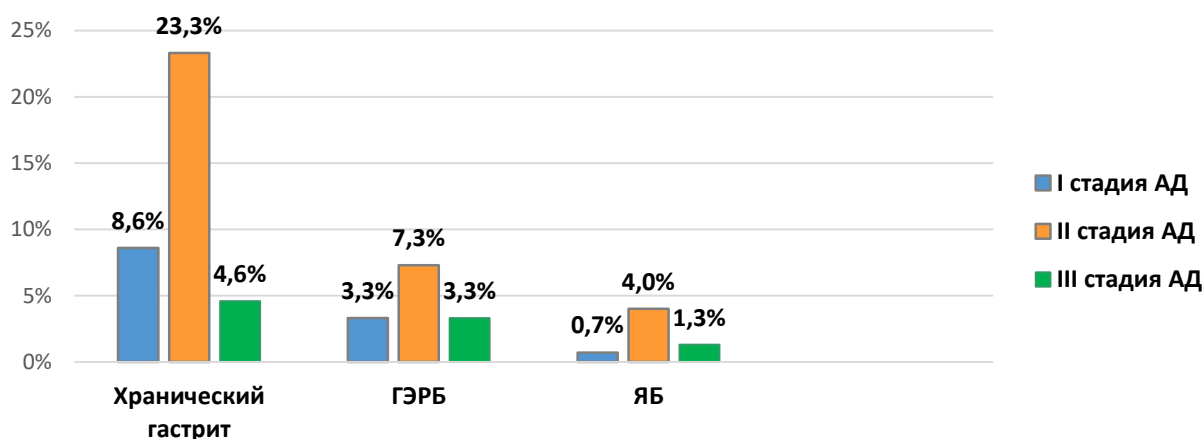


Рисунок 3 Анализ контингента пациентов АГ и КЗЗ в зависимости стадии АГ

Анализ лекарственной терапии у больных АГ в сочетании с КЗЗ в условиях городской поликлиники

Результаты проведенного исследования показали, что наиболее часто назначаемыми ЛС с антигипертензивной активностью у пациентов АГ и КЗЗ в амбулаторной практике являются: периндоприл - 23 (4,7%) пациента, эналаприл - 30 (6,0%), валсартан - 21 (4,3%), лозартан - 32 (6,5%), бисопролол - 41 (8,3%) и амлодипин - 57 (11,7%) (рисунок 4).

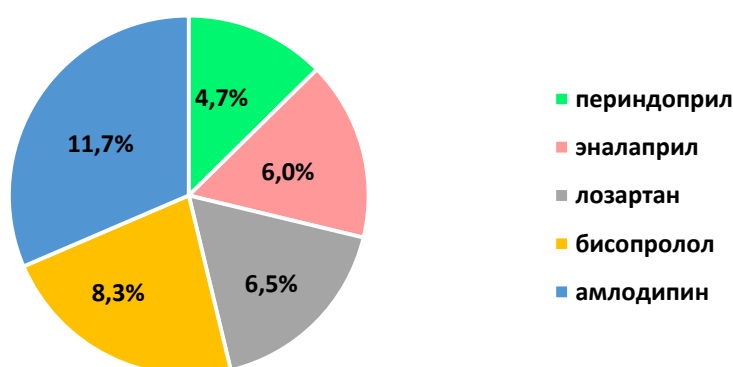


Рисунок 4 Наиболее часто назначаемые антигипертензивные ЛС у пациентов АГ и КЗЗ в амбулаторно-поликлинической практике

Для лечения КЗЗ в качестве антисекреторной терапии наиболее часто применяли ингибиторы протонной помпы: омепразол в 92 (18,6%) случаях, пантопразол - в 27 (5,5%), эзомепразол - в 19 (3,9%) случаях. Среди другой группы препаратов, которые снижают секрецию соляной кислоты, можно выделить блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов: ранитидин - 3 (0,6%) назначения, фамотидин - 9 (1,8%) назначений (рисунок 5).

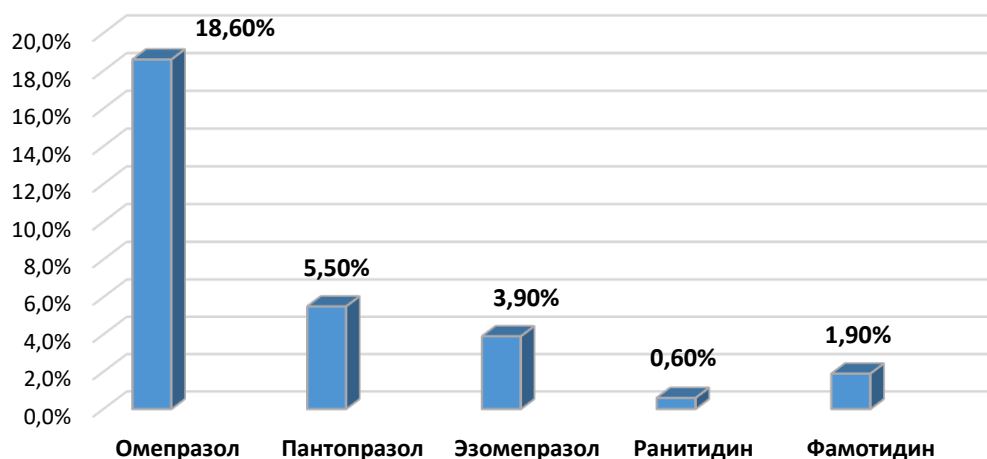


Рисунок 5 Частота назначения антисекреторных ЛС у пациентов АГ и КЗЗ в амбулаторно-поликлинической практике

Анализ комбинаций ЛС при лечении пациентов АГ и КЗЗ в амбулаторно-поликлинической практике показал, что наиболее часто встречаются следующие комбинации ЛС: омепразол + эналаприл – 17 (11,3%) пациентов, омепразол + периндоприл - 13 (8,7%) пациентов, омепразол + валсартан – 13 (8,7%) пациентов, омепразол + лозартан - 10 (6,7%) пациентов, омепразол + бисопролол - 17 (11,3%) пациентов, омепразол + метопролол - 9 (6,0%) пациентов. Наиболее часто применяемой комбинацией ЛС является комбинация омепразол + амлодипин - 51 пациент (34,0%).

Оценка носительства генотипов CYP 2C19

Результаты генетического тестирования у пациентов АГ и КЗЗ, принимающих амлодипин и омепразол, представлены в таблицах 3-4

Таблица 3 Распределение аллельных вариантов CYP 2C19 у обследованных пациентов АГ и КЗЗ

CYP2C19*2 (681G>A)			CYP2C19*3 (636 G>A)			CYP2C19*17 (C-806T)		
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%

Таблица 4 Метаболический статус по CYP 2C19 у пациентов АГ и КЗЗ, включенных в исследование

«Нормальные» метаболизаторы		«Медленные» метаболизаторы»								«Быстрые» метаболизаторы			
21 – 41,2%		12 – 23,5%								18 – 35,3%			
CYP2C19 *1/*1		CYP2C19 *1/*2		CYP2C19 *1/*3		CYP2C19 *2/*17		CYP2C1 9*3/*17		CYP2C19 *1/*17		CYP2C19 *17/*17	
кол	%	кол	%	кол	%	кол	%	кол	%	кол	%	кол	%
21	41,1	8	66,7	1	8,3	3	25,0	0		15	83,3	3	16,7

Обнаруженные частоты генотипов соответствовали ожидаемым по уравнению Харди-Вайнберга, $p > 0,05$ (CYP 2C19*2: $\chi^2 = 0,74$, $p = 0,691$; CYP 2C19*17: $\chi^2 = 0,02$, $p = 0,991$), что свидетельствует о том, что распределение частоты генотипов в данной выборке пациентов отражает их распределение в популяции в целом.

Оценка ассоциации носительства генотипов по CYP 2C19 с показателями эффективности антигипертензивной терапии у пациентов АГ и КЗЗ, получающих фармакотерапию омепразол и амлодипин

Анализ динамики результатов офисного измерения АД у пациентов с различным метаболическим статусом продемонстрировал, что динамика снижения САД у пациентов – «медленных метаболизаторов» была максимальной - $19,9 \pm 3,5$ мм рт ст, что статистически значимо превышало динамику как в

группе пациентов «быстрых метаболизаторов» ($p = 0,03$, $12,5 \pm 3,5$ мм рт ст), так в группе пациентов «нормальных метаболизаторов» ($p=0,04$, $13,2 \pm 2,6$ мм рт ст).

Динамика снижения среднего значения офисного ДАД у пациентов «медленных метаболизаторов» составила $8,3 \pm 2,1$ мм рт ст, что практически сравнимо с динамикой среднего значения офисного ДАД у пациентов «нормальных метаболизаторов» ($p = 0,06$, $8,11 \pm 2,3$ мм рт ст) и статистически значимо превышала среднее значение в группе пациентов «быстрых метаболизаторов» ($p = 0,04$, $3,93 \pm 1,9$ мм рт ст) (рисунок 6).

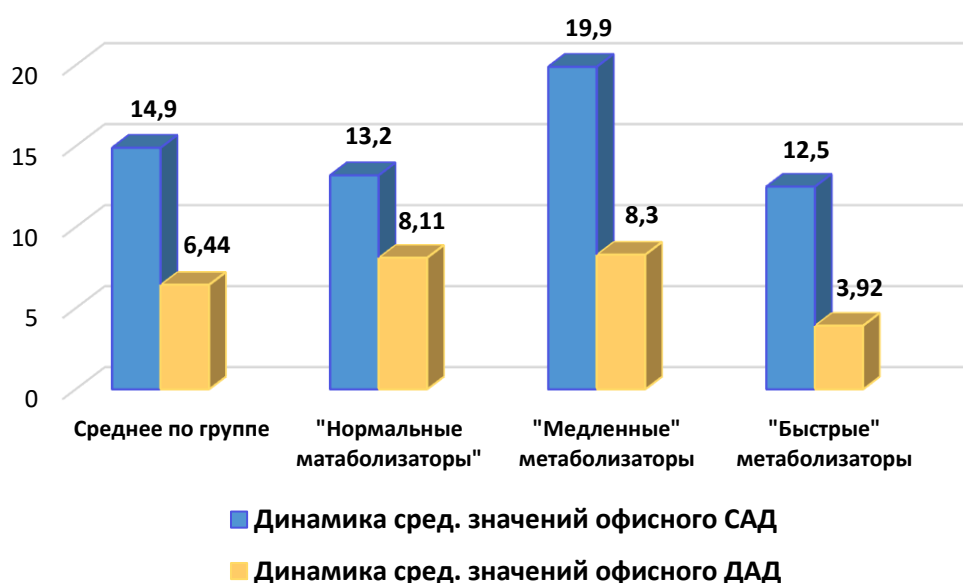


Рисунок 6 Сравнительная динамика средних значений суточных показателей офисного измерения АД у пациентов, получающих комбинацию ЛС омега-3 + амлодипин в зависимости от метаболического статуса

В результате анализа динамики показателей АД по результатам СМАД установлено, что у пациентов «медленных метаболизаторов» статистически достоверно более выражен антигипертензивный эффект по сравнению с пациентами «нормальными метаболизаторами» и пациентами «быстрыми метаболизаторами» по среднему значению суточного САД, динамике среднего значения суточного САД; среднему значению дневного ДАД; динамике среднего значения дневного ДАД (рисунок 7).



Рисунок 7 Сравнительная динамика средних значений суточных показателей СМАД у пациентов, получающих комбинацию ЛС омепразол + амлодипин в зависимости от метаболического статуса

Оценка активности СYP 3A4 у пациентов АГ и КЗЗ, получающих комбинацию ЛС омепразол + амлодипин в зависимости от метаболического статуса

Анализ полученных результатов оценки влияния комбинированной фармакотерапии омепразол + амлодипин у больных АГ I-II ст. на активность СYP 3A4 по динамике соотношения 6β -гидрокортизол/кортизол в моче показал, что во всех анализируемых группах происходит снижение активности СYP 3A4 на фоне проводимой терапии.

Однако, статистически значимо более выраженное снижение значения отношения концентрации 6β -гидрокортизол/кортизол в $\Delta\%$ выявлено у пациентов – «медленных метаболизаторов» по СYP 2C19, по сравнению с пациентами – «нормальными метаболизаторами» и пациентами «быстрыми метаболизаторами» по СYP 2C19 и средним значением по всей группе обследованных пациентов (рисунок 8).

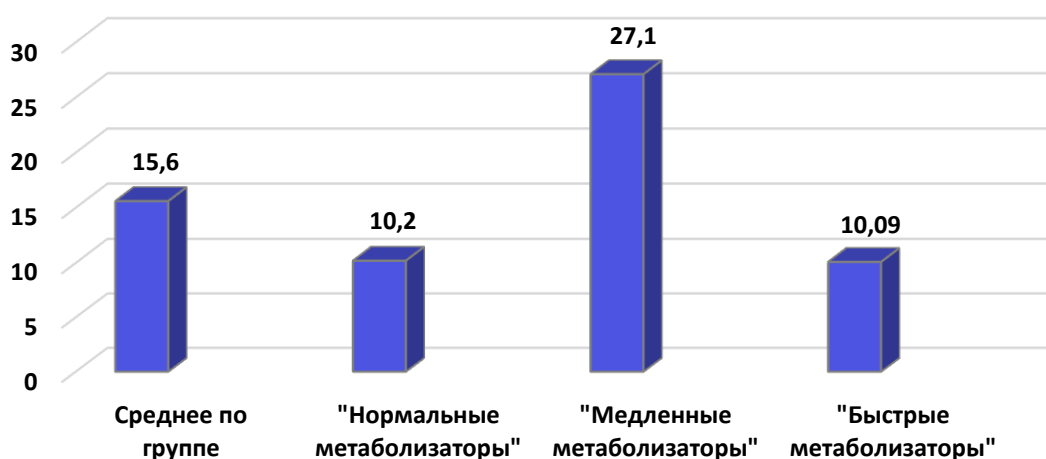


Рисунок 8 Динамика значения соотношения 6β-гидрокортизол/кортизол в Δ% у пациентов АГ и КЗЗ на фоне проводимой терапии омепразол+ амлодипин

Снижение активности CYP 3A4 у пациентов «медленных метаболизаторов» приводит к замедлению метаболизма амлодипина и, соответственно, повышению его концентрации в плазме крови, что клинически проявляется более выраженным фармакодинамическим эффектом. Это подтверждают полученные нами результаты в виде статистически значимого более выраженного гипотензивного действия у пациентов с низким метаболическим статусом по CYP 2C19.

Таким образом, практическому врачу необходимы знания о метаболизме ЛС для прогнозирования возможных межлекарственных взаимодействий. При проведении комбинированной фармакотерапии больным АГ с КЗЗ, принимающих 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.

ВЫВОДЫ

1. Анализ записей 150 амбулаторных медицинских карт больных АГ и КЗЗ показал, что среди антигипертензивных ЛС в назначениях врачей-терапевтов преобладает амлодипин - 57 (11,7%) больных, наиболее часто назначаемая дозировка - 10 мг/сут.

2. Результаты генетического тестирования пациентов, включенных в исследование, показали, что нормальный метаболизм омепразола выявлен у 21 больного (41,2%), медленный метаболизм – у 12 (23,5%) больных и быстрый метаболизм – у 18 (35,3%) больных. Частота аллельного варианта CYP 2C19*2 составила 21,6%, аллельного варианта CYP 2C19*3 - 1,9%, аллельного варианта CYP 2C19*17 - 41,2%. Обнаруженные частоты генотипов соответствовали ожидаемым по уравнению Харди-Вайнберга, $p > 0,05$ (CYP 2C19*2: $\chi^2 = 0,74$, $p = 0,691$; CYP 2C19*17: $\chi^2 = 0,02$, $p = 0,991$).

3. Результаты оценки влияния комбинированной фармакотерапии омепразол + амлодипин у больных АГ I-II ст. на активность CYP 3A4 по динамике соотношения 6 β -гидрокортизол/кортизол показали, что динамика соотношения наблюдалась во всех 3-х группах пациентов. Однако статистическая достоверность выявлена у больных с медленным метаболическим статусом по CYP 2C19 - $27,1 \pm 4,5$ ($p = 0,03$).

4. Результаты офисного измерения АД больных, находящихся на терапии амлодипин + омепразол, показали, что динамика САД более выражена в группе больных АГ с медленным метаболическим статусом ($p = 0,04$, $19,9 \pm 3,5$ мм рт ст) по сравнению с группой больных АГ с быстрым метаболическим статусом ($p = 0,03$, $12,5 \pm 3,5$ мм рт ст) и группой больных АГ с нормальным метаболическим статусом ($p = 0,04$, $13,2 \pm 2,6$ мм рт ст); динамика ДАД статистически значимо более выражена в группе больных АГ с медленным метаболическим статусом ($p = 0,038$, $3 \pm 2,1$ мм рт ст) по сравнению с группой больных АГ с быстрым метаболическим статусом ($p = 0,04$, $3,93 \pm 1,9$ мм рт ст) и практически сравнима со

значением динамики ДАД у больных АГ с нормальным метаболическим статусом ($p = 0,06$, $8,11 \pm 2,3$ мм рт ст).

5. По результатам СМАД у больных АГ и КЗЗ, получающих терапию амлодипином и омепразолом, отмечен более выраженный антигипертензивный эффект в группе больных АГ с медленным метаболическим статусом по сравнению с группами больных АГ с быстрым и нормальным метаболическим статусом по динамике суточного ДАД ($p=0,03$), дневного САД ($p=0,04$) и дневного ДАД ($p=0,04$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При назначении комбинированной терапии амлодипин+омепразол у больных АГ и КЗЗ целесообразно проведение фармакогенетического тестирования для определения полиморфизма CYP 2C19.
2. При выборе антигипертензивной терапии у больных АГ и КЗЗ, получающих омепразол, предпочтение следует отдавать лекарственным средствам, не являющимся субстратом или ингибитором CYP 3A4.
3. В случае назначения в качестве антигипертензивного препарата амлодипина больным АГ+КЗЗ, получающих омепразол, фармакотерапию амлодипина следует начинать с дозы 5 мг/сут.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Дорофеева М.Н., Ших Е.В., Сизова Ж.М., Лapidус Н.И.** Влияние генетических особенностей пациентов на антигипертензивную эффективность амлодипина у пациентов с артериальной гипертонией, принимающих омепразол // Фармакогенетика и Фармакогеномика № 2. 2017. С. 14-15
2. **Дорофеева М. Н.,** Лapidус Н.И. Эффективность амлодипина у больных артериальной гипертонией и кислотозависимыми заболеваниями при назначении омепразола // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Специальный выпуск №17. XI Международной конференции Профилактическая кардиология 2018. С. 44
3. **Дорофеева М.Н., Ших Е.В., Сизова Ж.М., Сычев Д.А., Денисенко Н.П., Рыжикова К.А., Лapidус Н.И., Исмагилов А.Д.** Антигипертензивная эффективность амлодипина у больных с артериальной гипертонией, принимающих омепразол, в зависимости от генетических особенностей пациента // **Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия**, № 2. 2018. С. 45-50.
4. **Дорофеева М.Н., Сизова Ж.М., Ших Е.В., Лapidус Н.И., Рыжикова К.А., Денисенко Н.П., Гришина Е.А., Сычев Д.А.** Влияние омепразола на гипотензивный эффект амлодипина в зависимости от генетических особенностей пациента // **Кардиология. Научно-практический журнал для врачей «Медицинский совет»** № 16. 2018. С. 124-129
5. **Дорофеева М.Н.** «Влияние метаболизма омепразола на антигипертензивную эффективность амлодипина у больных артериальной гипертонией и кислотозависимыми заболеваниями». Всероссийской научной конференции молодых ученых «Достижения современной фармакологической науки», посвященной 95-летию со дня рождения профессора А.А. Никулина 2018. С. 38-39.
6. **Dorofeeva Margarita N., Shikh Evgeniya V., Sizova Zhanna M.1., Shindryaeva Natalya N, Lapidus Natalya I.** Effect of omeprazole on

antihypertensive efficacy of amlodipine in patients with comorbid pathology – arterial hypertension and acid-dependent disease // **Electron J Gen Med** 2018.vol.15(4). Ресурсы: <https://doi.org/10.29333/ejgm/91723>.

7. **Margarita N Dorofeeva**, Evgenia V Shikh, Zhanna M Sizova, Alisa V Tarasenko, Natalia P Denisenko, Valeriy V Smirnov, Kristina A Ryzhikova, Zhannet A Sozaeva, Elena A Grishina, Dmitriy A Sychev. Antihypertensive Effect Of Amlodipine In Co-Administration With Omeprazole In Patients With Hypertension And Acid-Related Disorders:Cytochrome P450-Associated Aspects // **Pharmacogenomics and Personalized Medicine**. 2019. vol.12. pp. 329–339.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония

АД – артериальное давление

АК – антагонисты кальция

БАБ – бета-адреноблокаторы

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ДАД – диастолическое артериальное давление

ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИПП – ингибиторы протонной помпы

КЗЗ – кислотозависимые заболевания

ЛС – лекарственные средства

САД – систолическое артериальное давление

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

ЯБ – язвенная болезнь