

Влияние генетических особенностей пациентов на антигипертензивную эффективность амлодипина у пациентов с артериальной гипертонией, принимающих омега-3

Дорофеева М.Н.¹, Ших Е.В.², Сизова Ж.М.², Лapidус Н.И.²

¹ – ГБУЗ «Городская поликлиника №2 ДЗМ», Москва, Россия

² – ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Введение

В настоящее время, проблема коморбидной патологии в амбулаторно-поликлинической практике врача является очень актуальной. Сочетание артериальной гипертонии (АГ) и кислотозависимых заболеваний (КЗ), по данным различных авторов, составляет от 11,6 до 50 %. Наличие общих патогенетических и этиологических процессов позволяет предположить, что их сочетанное течение не является случайным и может усугублять развитие основного патологического процесса [1]. Коморбидная патология у большинства больных предполагает назначение комбинированной фармакотерапии, результат от которой может изменяться из-за взаимного влияния на процессы всасывания, распределения, биотрансформации и выведения из организма. Однако, применение индивидуального подхода к выбору рациональной фармакотерапии у конкретного больного помогает избежать негативных последствий лекарственных взаимодействий [2, 3]. Хорошо известным является тот факт, что большинство лекарственных средств (ЛС), применяемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний метаболизируются изоферментом 3A4 цитохрома P450, в том числе и амлодипин. В свою очередь метаболизм через *CYP3A4* рассматривается как альтернативный путь при высоких концентрациях омега-3 в плазме крови у части пациентов. В связи с этим, актуальным является изучение возможного влияния омега-3 на фармакодинамику амлодипина в зависимости от полиморфизма гена *CYP2C19* у пациентов с АГ и КЗ [4].

Цель

Оценить фармакодинамическую эффективность амлодипина по результатам офисного измерения АД и суточного мониторирования артериального давления (СМАД) у пациентов АГ, принимающих омега-3 по поводу сопутствующих КЗ, в зависимости от фармакогенетических особенностей *CYP2C19*.

Материалы и методы

Проведён анализ записей 1 126 амбулаторных медицинских карт в ГБУЗ «ГП № 2 ДЗМ» пациентов с АГ в возрасте от 30 до 67 лет, из них 82 (54,7 %) женщины и 68 (45,3 %) мужчин. У 150 больных в анамнезе имеются КЗ, что составило 13 %. Среди КЗ у 87 (58,0 %) пациентов в анамнезе имели хронический гастрит, 21 (14,0 %) – язвенную болезнь в ремиссии, 42 (28,0 %) – гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь. Оценку антигипертензивной терапии проводили у 51 больного с помощью: офисного измерения артериального давления (АД) на каждом визите и суточного мониторирования АД (СМАД) до назначения комбинированной терапии с омега-3 и через 2 недели фармакотерапии. Носительство полиморфных маркеров генов *CYP2C19* определялось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-Time PCR). Метаболическая активность изофермента *CYP3A4* определялась по отношению 6-бета-гидроксикортизол/кортизол в утренней моче. Не включались пациенты, перенесшие острое нарушение мозгового кровообращения и транзиторную ишемическую атаку, пациенты с АГ 3 стадии и 3 степенью, перенесшие инфаркт миокарда в течение года, с тяжёлым нарушением сердечного ритма и проводимости, хронической сердечной недостаточностью, хроническими заболеваниями печени, хронической болезнью почек, заболеваниями надпочечников, пациенты, принимающие глюкокортикоиды, с ЯБ в стадии обострения, т. к. в терапию могли бы входить ЛС, которые имели возможность повлиять на результаты исследования.

Результаты

По выявленным генотипам *CYP2C19* пациенты были распределены по группам в зависимости от скорости метаболизма согласно градации Голландской королевской ассоциации фармацевтов: 1 группа – промежуточные (экстенсивные) метаболизаторы – 21 (41,2 %) не имеет «мутантной» аллели; 2 группа – пациенты с замедленным метаболизмом – 12 (23,5 %); 3 группа – пациенты с ускоренным метаболизмом – 18 (35,3 %).

Анализа динамики показателей по результатам офисного измерения установил, что у больных АГ – медленных метаболизаторов статистически достоверно более выражен гипотензивный эффект по сравнению с пациентами экстенсивными метаболизаторами, пациентами быстрыми метаболизаторами и значением в среднем по группе по следующим параметрам: среднее значение офисного САД (соответственно $p = 0,04$), динамика среднего значения офисного САД (соответственно $p = 0,04$; $p = 0,03$, $p = 0,04$), по динамике ДАД по сравнению со значением в среднем по группе обследованных пациентов и значением для пациентов быстрых метаболизаторов (соответственно $p = 0,04$ и $p = 0,03$). Такие же данные были получены при анализе динамики показателей СМАД: у больных АГ – медленных метаболизаторов статистически достоверно более выражен гипотензивный эффект по сравнению с пациентами экстенсивными метаболизаторами, пациентами быстрыми метаболизаторами по среднему значению суточного САД (соответственно $p = 0,04$ и $p = 0,03$), динамике среднего значения суточного САД (соответственно $p = 0,04$; $p = 0,03$, $p = 0,04$); по среднему значению дневного ДАД (соответственно $p = 0,04$ и $p = 0,04$); динамике среднего значения дневного ДАД (соответственно $p = 0,04$ и $p = 0,04$).

Анализ полученных результатов оценки влияния комбинированной фармакотерапии омепразол + амлодипин у больных АГ I-II ст. на активность *CYP3A4* с различным метаболическим статусом показал, что во всех анализируемых группах происходит снижение активности *CYP3A4*, однако, статистически значимым снижением явилось только в группе пациентов медленных метаболизаторов. У медленных метаболизаторов по сравнению с пациентами экстенсивными метаболизаторами, пациентами быстрыми метаболизаторами и средним значением по всей группе обследованных пациентов (соответственно $p = 0,04$; $p = 0,03$, $p = 0,04$).

Заключение

В случае наличия определённого генетического полиморфизма изофермента *CYP2C19*, метаболизм омепразола может сдвигаться в сторону *CYP3A4*. Эти данные подтверждаются результатами нашего исследования, которые продемонстрировали статистически достоверно более выраженное угнетение активности *CYP3A4* на фоне комбинированной терапии омепразол + амлодипин у больных с замедленным метаболизмом, по сравнению с группами больных быстрым и промежуточным метаболизмом.

Литература

1. Успенский Ю.П. Проблема сочетанной патологии в клинике гастроэнтерологии // Гастроэнтерол. Санкт-Петербурга, 2005, 3–4: 33–36.
2. Хлынова О.В., Туев А.В., Береснёва Л.Н. и др. Проблема коморбидности с учётом состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с артериальной гипертензией и кислотозависимыми заболеваниями // Казан. мед. ж., 2013, 1: 80–86.
3. Сычёв Д.А., Сосновский Е.Е., Орехов Р.Е., Бордовский С.П. Полипрагмазия в клинической практике. Санкт-Петербург, 2016: 216.
4. Клиническая фармакология: учебник / под ред. В. Г. Кукеса. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008: 229–230.