

Фармакокинетика амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией

С.В. Селезнёв^{1,2}, А.В. Косяков^{1,2}, П.Ю. Мыльников¹, А.А. Филимонова¹, Ю.В. Абаленихина¹ ✉, А.В. Шулькин¹

¹ ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Рязань

² ГБУ Рязанской области «Областной клинический кардиологический диспансер»; Россия, г. Рязань

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить фармакокинетику амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией (АГ).

Дизайн. Открытое когортное исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 183 пациента, из них 98 с неконтролируемой АГ и 85 с контролируемой АГ. Все пациенты регулярно принимали любые два антигипертензивных препарата (АГП) (лизиноприл, амлодипин, валсартан, метопролол) в сочетании с индапамидом в течение месяца. Утром натощак перед приемом АГП и через 2 ч после приема амлодипина у всех больных брали образцы венозной крови для оценки концентрации анализируемого вещества методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией.

Результаты. По основным сопутствующим заболеваниям пациенты двух групп были сопоставимыми. Статистически значимо чаще в группе с контролем давления встречались лишь стенокардия напряжения ($p = 0,02$) и избыточная масса тела ($p = 0,02$) и реже — ожирение 2-й степени ($p = 0,002$) и острое нарушение мозгового кровообращения ($p = 0,05$). Суточная доза амлодипина у пациентов с контролируемой АГ была значимо (на 13,9%) ниже ($p < 0,05$), чем у участников с неконтролируемой АГ. И равновесная концентрация амлодипина, и концентрация через 2 ч после приема у больных с неконтролируемой АГ статистически значимо не отличались от таковых у пациентов с контролируемой АГ ($p > 0,05$). У 65,6% больных с неконтролируемой и у 49,4% с контролируемой АГ концентрация амлодипина находилась в пределах терапевтического диапазона ($p = 0,03$), у 5,2% и 16,5% соответственно она была выше терапевтического диапазона ($p = 0,016$), у 29,2% и 34,1% соответственно — ниже терапевтического диапазона ($p > 0,05$).

Заключение. Проведение терапевтического лекарственного мониторинга и оценка фармакокинетики амлодипина в клинической практике могут быть полезны для повышения эффективности и безопасности проводимой терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивные препараты, амлодипин, высокоэффективная жидкостная хроматография с tandemной масс-спектрометрией.

Для цитирования: Селезнёв С.В., Косяков А.В., Мыльников П.Ю., Филимонова А.А., Абаленихина Ю.В., Шулькин А.В. Фармакокинетика амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией. Доктор.Ру. 2024;23(1):27–32. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-1-27-32

Pharmacokinetics of Amlodipine in Patients with Arterial Hypertension

S.V. Seleznev^{1,2}, A.V. Kosyakov^{1,2}, P.Yu. Mylnikov¹, A.A. Filimonova¹, Yu.V. Abalenikhina¹ ✉, A.V. Shchulkin¹

¹ Ryazan State Medical University; 7 Vysokovolt'naya Str., build. 1, Ryazan, Russian Federation 390026

² Regional Clinical Cardiology Dispensary; 96 Stroykov Str., Ryazan, Russian Federation 390026

ABSTRACT

Aim. To evaluate the pharmacokinetics of amlodipine in patients with arterial hypertension.

Design. Open cohort study.

Materials and methods. The study included 183 patients, 98 of them with uncontrolled arterial hypertension and 85 with controlled hypertension. All patients regularly took any two antihypertensive drugs (AHD) (lisinopril, amlodipine, valsartan, metoprolol) in combination with indapamide for a month. In the morning, fasting, before taking AHD and 2 hours after taking amlodipine, venous blood samples were taken from all patients to test the concentration of the analyte using high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry.

Results. In terms of the main concomitant diseases, the patients of the two groups were comparable to each other. Only angina pectoris ($p = 0.02$) and overweight ($p = 0.02$) were statistically significantly more common in the pressure-controlled group and less often — grade 2 obesity ($p = 0.002$) and acute cerebrovascular accident ($p = 0.05$). The daily dose of amlodipine in patients with controlled hypertension was significantly (13.9%) lower ($p < 0.05$) than in participants with uncontrolled hypertension. Both the steady-state concentration of amlodipine and the concentration 2 hours after administration in patients with uncontrolled hypertension were not statistically significantly different from those in patients with controlled hypertension ($p > 0.05$). In 65.6% of patients with uncontrolled and in 49.4% with controlled hypertension, the concentration of amlodipine was within the therapeutic range ($p = 0.03$), in 5.2% and 16.5%, respectively, it was above the therapeutic range ($p = 0.016$), in 29.2% and 34.1%, respectively, — below the therapeutic range ($p > 0.05$).

Conclusion. Conducting therapeutic drug monitoring and assessing the pharmacokinetics of amlodipine in clinical practice may be useful to improve the effectiveness and safety of therapy.

Keywords: arterial hypertension, antihypertensive drugs, amlodipine, high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry.

For citation: Seleznev S.V., Kosyakov A.V., Mylnikov P.Yu., Filimonova A.A., Abalenikhina Yu.V., Shchulkin A.V. Pharmacokinetics of amlodipine in patients with arterial hypertension. Doctor.Ru. 2024;23(1):27–32. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-1-27-32

✉ Абаленихина Юлия Владимировна / Abalenikhina, Yu.V. — E-mail: abalenikhina88@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Амлодипин — дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов третьего поколения. Блокируя потенциал-зависимые кальциевые каналы L-типа, амлодипин снижает внеклеточный приток кальция внутрь клеток, что уменьшает внутриклеточную концентрацию данного иона в гладкомышечных клетках сосудов и вызывает расширение сосудов [1].

Амлодипин обладает выраженным антигипертензивным эффектом и является одним из основных препаратов для лечения артериальной гипертензии (АГ) [2], а также проявляет антиангинальные свойства и применяется для симптоматического лечения стенокардии напряжения [3] и вазоспастической стенокардии [4].

Амлодипин действует длительно. Сочетание большого объема распределения (1300–1600 л) и относительно низкого (по сравнению с другими блокаторами кальциевых каналов) клиренса (15–30 л/ч) приводит к тому, что период полувыведения амлодипина составляет 40–60 часов, что значительно больше, чем при применении других препаратов-антагонистов кальция (3–15 часов) [5]. С учетом данных особенностей фармакокинетики препарат применяется один раз в день.

Однако иногда его принимают 2 раза в день, или, наоборот, пациенты пропускают прием амлодипина. Эти отклонения от рекомендованной схемы могут привести к повышению плазменной/сывороточной концентрации амлодипина и риска развития относительной передозировки или к снижению эффективности проводимой терапии соответственно.

Амлодипин метаболизируется в печени с участием изоферментов семейства цитохромов P450 CYP3A [6].

Изменение активности данных ферментов в результате фармакокинетических межлекарственных взаимодействий или полиморфизмов в их генах могут также повлиять на плазменную концентрацию амлодипина [7], а значит, на эффективность и безопасность проводимой терапии.

Одним из возможных способов оптимизации терапии является контролирование фармакокинетики амлодипина и проведение терапевтического лекарственного мониторинга [8].

Данный подход позволяет связать фармакокинетику препарата с его эффективностью, когда забор крови сопровождается измерением артериального давления (АД) [9], и выявить истинную резистентную АГ, когда отсутствует контроль АД, несмотря на терапевтические концентрации препарата в плазме/сыворотке крови. Можно также установить фармакокинетические причины АГ, когда после приема лекарственного препарата вещество не достигает терапевтической концентрации в плазме/сыворотке крови, и объективно оценить приверженность пациентов к лечению [10]. В России подобные исследования практически не проводятся.

Цель исследования: оценить фармакокинетику амлодипина у пациентов с АГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено клиническое одноэтапное контролируемое открытое когортное исследование на базе Рязанского областного клинического кардиологического диспансера, период исследования — февраль 2022 г. — февраль 2023 г. Оно одобрено локальным этическим комитетом при Рязанском государственном медицинском университете имени академика И.П. Павлова (протокол заседания № 11 от 04.03.2022 г.).

Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- подписанная форма информированного согласия;

- установленный диагноз АГ на основании клинических рекомендаций «Артериальная гипертензия у взрослых», утвержденных Научно-практическим советом Минздрава РФ, 2020 г.;
- обязательное соблюдение пациентами рекомендаций по модификации образа жизни в соответствии с клиническими рекомендациями «Артериальная гипертензия у взрослых», утвержденными Научно-практическим советом Минздрава РФ, 2020 г.;
- регулярный прием любых двух антигипертензивных препаратов (АГП) (лизиноприла, амлодипина, валсартана, метопролола) в сочетании с индапамидом в течение месяца, возможно, в фиксированных комбинациях, в стабильных дозировках;
- фертильные пациентки женского пола должны были использовать надлежащие методы контрацепции на протяжении всего периода исследования.

Критерий исключения — беременность.

Проводилось плановое обследование всех пациентов, которое включало антропометрию, оценку АД, частоты сердечных сокращений, общий и биохимический анализы крови, анализ мочи, эхокардиографию, суточное мониторирование АД (СМАД).

Дополнительно, по результатам СМАД, все участники были разделены на две группы:

1) пациенты с контролируемой АГ, у которых среднесуточное систолическое АД (САД) < 135 мм рт. ст., среднесуточное диастолическое АД (ДАД) < 85 мм рт. ст., среднее ночное САД < 120 мм рт. ст., среднее ночное ДАД < 80 мм рт. ст.;

2) пациенты с неконтролируемой АГ, у которых, по данным СМАД, имелся хотя бы один из следующих маркеров плохого контроля АД: среднесуточное САД ≥ 135 мм рт. ст., среднесуточное ДАД ≥ 85 мм рт. ст., среднее ночное САД ≥ 120 мм рт. ст., среднее ночное ДАД ≥ 80 мм рт. ст.

Всего в исследование включены 183 пациента с АГ, их средний возраст — 63,4 ± 11,1 года, из них 79 (43,2%) мужчин, длительность АГ — 10 (7,5; 20) лет. В группу контролируемой АГ вошли 85 человек, средний возраст — 65,4 ± 10,8 года, из них 32 (37,6%) мужчины, длительность АГ — 10 (10; 20) лет. В группу неконтролируемой АГ включили 98 больных, средний возраст — 61,6 ± 11,1 года, из них 47 (47,9%) мужчин, длительность АГ — 10 (5; 20) лет.

По гендерному составу группы были сопоставимы, но пациенты с неконтролируемой АГ были статистически значимо моложе лиц с контролируемым заболеванием (p = 0,02).

После рандомизации утром перед приемом АГП и через 2 ч после приема амлодипина брали образцы венозной крови для оценки концентрации анализируемого вещества методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией с помощью хроматографа Ultimate 3000 и масс-спектрометра TSQ Fortis (Thermo Fisher Scientific). Применяли валидированную методику для аналитического диапазона 1–1000 нг/мл, описанную ранее [11].

Полученные результаты обрабатывали с использованием программ StatSoft Statistica 13.0 (США, номер лицензии JPZ811I521319AR25ACD-W) и Microsoft Excel for MAC ver. 16.24 (ID 02984-001-000001). Распределение полученных данных оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Если значение имело нормальное распределение, использовали t-критерий Стьюдента для оценки статистической значимости различий, в остальных случаях применялся тест Манна – Уитни. Значения частот сравнивались с помощью точного критерия Фишера.

Полученные результаты представлены в таблицах в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$) для данных с нормальным распределением или медианы (Me), верхних и нижних квартилей (Q1; Q2) для данных с ненормальным распределением.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Значения дневного и ночного САД и ДАД, по данным СМАД, в группе неконтролируемой АГ статистически значимо превышали показатели участников группы с контролем АД (табл. 1).

По основным сопутствующим заболеваниям пациенты двух групп были сопоставимыми. Статистически значимо чаще

в группе с контролем давления встречались лишь стенокардия напряжения ($p = 0,02$) и избыточная масса тела ($p = 0,02$) и реже — ожирение 2-й степени ($p = 0,002$) и острое нарушение мозгового кровообращения ($p = 0,05$) (табл. 2). Распространенность заболеваний желудочно-кишечного тракта и почек, которые могли повлиять на фармакокинетику амлодипина, была сходной в обеих группах. Медиана функционального класса стенокардии в обеих группах и в общей выборке оказалась одинаковой — 2 (2; 3).

В данной работе представлены результаты анализа концентраций амлодипина у пациентов с контролируемой и неконтролируемой АГ. Анализ концентраций других АГП

Таблица 1. Данные суточного мониторинга артериального давления (АД), у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), Me (Q1; Q2)

Table 1. 24-hour blood monitoring results in patients with arterial hypertension, Me (Q1; Q2)

Показатель, мм рт. ст.	Вся выборка (n = 183)	Неконтролируемая АГ (n = 98)	Контролируемая АГ (n = 85)	P (критерий Манна — Уитни)
Систолическое АД день	128 (118; 142)	141 (134; 151)	119 (112; 124)	0,001
Диастолическое АД день	72 (63; 82)	81 (71; 90)	64 (60; 72)	0,001
Систолическое АД ночь	117 (106; 132)	129 (120; 145)	107 (96,5; 113,5)	0,001
Диастолическое АД ночь	62 (54; 71)	70 (63; 79)	55 (51; 60,5)	0,001

Таблица 2. Сопутствующие заболевания у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), n (%)

Table 2. Comorbidities in patients with arterial hypertension, n (%)

Заболевание	Вся выборка (n = 183)	Неконтролируемая АГ (n = 98)	Контролируемая АГ (n = 85)	P (точный критерий Фишера; критерий Манна — Уитни)
Стенокардия напряжения	66 (36,1)	25 (25,5)	41 (48,2)	0,02
Постинфарктный кардиосклероз	26 (14,2)	10 (10,2)	16 (18,8)	0,13
Фибрилляция предсердий	48 (26,2)	23 (23,5)	25 (29,4)	0,40
Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 0	83 (45,4)	50 (51,0)	33 (38,8)	0,10
ХСН 1	46 (25,1)	21 (21,4)	25 (29,4)	0,23
ХСН 2А	54 (29,5)	27 (27,6)	27 (31,8)	0,62
Избыточная масса тела	69 (37,7)	29 (29,6)	40 (47,1)	0,02
Ожирение 1-й степени	44 (24,0)	27 (27,6)	17 (20,0)	0,29
Ожирение 2-й степени	29 (15,8)	23 (23,5)	6 (7,1)	0,002
Ожирение 3-й степени	15 (8,2)	9 (9,2)	6 (7,1)	0,78
Нарушение толерантности к углеводам	7 (3,8)	5 (5,1)	2 (2,4)	0,45
Сахарный диабет 2 типа	30 (16,4)	18 (18,4)	12 (14,1)	0,54
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	2 (1,1)	2 (2,1)	0	0,49
Хронический гастрит	37 (20,2)	15 (15,3)	22 (25,9)	0,09
Язвенная болезнь	13 (7,1)	4 (4,1)	9 (10,6)	0,14
Хронический холецистит	13 (7,1)	4 (4,1)	9 (10,6)	0,14
Хронический панкреатит	9 (4,9)	3 (3,1)	6 (7,1)	0,30
Хроническая болезнь почек	42 (23,0)	25 (25,5)	17 (20,0)	0,23
Хроническая ишемия мозга	73 (39,9)	38 (38,8)	35 (41,2)	0,76
Острое нарушение мозгового кровообращения	14 (7,7)	11 (11,2)	3 (3,5)	0,05
Хроническая обструктивная болезнь легких	8 (4,4)	2 (2,1)	6 (7,1)	0,14
Бронхиальная астма	5 (2,7)	2 (2,1)	3 (3,5)	0,66

будет представлен в последующих публикациях; 98,9% пациентов, включенных в исследование, принимали амлодипин.

Суточная доза амлодипина у больных с контролируемой АГ была значимо (на 13,9%) ниже ($p = 0,03$), чем у лиц с неконтролируемой АГ. При этом кратность (один или два раза в день) и время приема (утром, в обед или вечером) статистически значимо не различались в сравниваемых группах (табл. 3).

И равновесная концентрация амлодипина, и концентрация через 2 ч после приема у больных с неконтролируемой АГ статистически значимо не отличались от таковых у пациентов с контролируемой АГ ($p > 0,05$).

Согласно данным литературы, терапевтический диапазон концентраций амлодипина в сыворотке крови составляет 5–18 нг/мл [12]. У 65,6% пациентов с неконтролируемой и 49,4% с контролируемой АГ она находилась в пределах терапевтического диапазона (различия между группами были статистически значимыми, $p = 0,03$).

У 5,2% участников с неконтролируемой и у 16,5% с контролируемой АГ концентрация амлодипина оказалась выше терапевтического диапазона ($p = 0,016$), и это свидетельствует о том, что данные пациенты находятся в зоне риска развития относительной передозировки изу-

чаемого лекарственного препарата, несмотря на прием в терапевтических дозах. С другой стороны, более высокие концентрации АГП у пациентов с контролируемым АД могут объяснить большую эффективность терапии, чем в группе неконтролируемого АД.

У 29,2% больных с неконтролируемой и 34,1% с контролируемой АГ концентрация амлодипина была ниже терапевтического диапазона ($p > 0,05$) (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ фармакокинетики лекарственных веществ (их концентрации в плазме/сыворотке крови) широко используется в клинической фармакологии для проведения терапевтического лекарственного мониторинга и повышения эффективности и безопасности лечения за счет поддержания концентрации лекарственного вещества в пределах терапевтического диапазона [8].

В кардиологии терапевтический лекарственный мониторинг разработан для отдельных препаратов. Например, показано, что высокая концентрация дигоксина в сыворотке крови у пациентов с застойной сердечной недостаточностью связана с повышением общего уровня смертности от всех

Таблица 3. Особенности приема амлодипина и его сывороточные концентрации у пациентов с артериальной гипертензией (АГ)

Table 3. Characteristics of amlodipine intake and serum concentrations in patients with arterial hypertension

Показатель	Вся выборка (n = 181, 98,9%)	Неконтролируемая АГ (n = 96, 98%)	Контролируемая АГ (n = 85, 100%)	P (точный критерий Фишера; критерий Манна — Уитни)
Суточная доза, мг (M ± SD)	6,8 ± 2,7	7,2 ± 2,7	6,2 ± 2,7	0,03
<i>Режим приема, n (%)</i>				
Однократный прием	151 (83,4)	78 (81,3)	73 (85,9)	0,43
Один раз утром	103 (56,9)	53 (55,2)	50 (58,8)	0,65
Один раз вечером	42 (23,2)	23 (24,0)	19 (22,4)	0,86
Один раз в обед	6 (3,3)	2 (2,1)	4 (4,7)	0,42
Двукратный прием	30 (16,6)	18 (18,8)	12 (14,1)	0,43
<i>Концентрация (C) амлодипина в сыворотке крови, нг/мл</i>				
C _{0ч}	7,8 (4,5; 11,3)	8,1 (5,0; 11,1)	7,0 (3,8; 12,0)	0,50
C _{2ч}	8,9 (5,1; 12,6)	8,8 (5,1; 12,5)	9,1 (4,8; 13,1)	0,87

Таблица 4. Соответствие концентрации амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) терапевтическому диапазону, n (%)

Table 4. Correspondence of amlodipine concentration in patients with arterial hypertension with the therapeutic range, n (%)

Концентрация амлодипина (C)	Вся выборка (n = 181, 98,9%)	Неконтролируемая АГ (n = 96, 98%)	Контролируемая АГ (n = 85, 100%)	P (точный критерий Фишера)
C _{0ч} , C _{2ч} в терапевтическом диапазоне	105 (58,0)	63 (65,6)	42 (49,4)	0,03
C _{0ч} или C _{2ч} выше терапевтического диапазона (потенциальная передозировка)	19 (10,5)	5 (5,2)	14 (16,5)	0,016
C _{0ч} или C _{2ч} меньше нижней границы терапевтического диапазона	57 (31,5)	28 (29,2)	29 (34,1)	0,52

причин (0,5–0,8 нг/мл — 29,9%; 0,9–1,1 нг/мл — 38,8% и $\geq 1,2$ нг/мл — 48,0%, $p = 0,006$). Среди больных с концентрацией дигоксина от 0,5 до 0,8 нг/мл смертность была на 6,3% (95% доверительный интервал (ДИ): 2,1–10,5%) ниже, чем у лиц, получавших плацебо [13].

В последнее время все чаще определение концентрации лекарственных веществ используется для оценки приверженности пациентов к проводимому лечению [14].

Особенности фармакокинетики препарата важны и для правильного его приема, например в утреннее или вечернее время. В метаанализе девяти рандомизированных контролируемых исследований с участием 1215 человек показано, что время приема амлодипина не влияло на офисное АД (относительный риск (ОР) = $-0,03$, 95% ДИ: $-0,93$ – $0,88$, $p = 0,96$), дневное АД (ОР = $-0,30$, 95% ДИ: $-1,05$ – $0,46$, $p = 0,44$). Однако прием амлодипина вечером, когда его максимальная концентрация приходилась на ночное время, мог значительно снизить АД ночью (ОР = $2,04$, 95% ДИ: $1,27$ – $2,81$, $p < 0,00001$), и его антигипертензивная эффективность была выше (ОР = $0,64$, 95% ДИ: $0,55$ – $0,74$, $p < 0,00001$) [15].

В ходе настоящего исследования впервые в российской популяции оценена фармакокинетика амлодипина у пациентов с АГ. При этом пациенты были распределены на две группы: с контролируемым и неконтролируемым АД.

При анализе концентрации амлодипина в сыворотке крови пациентов выяснилось, что и равновесная концентрация, и концентрация амлодипина через 2 ч после приема у пациентов с неконтролируемой и контролируемой АГ статистически

значимо не различались. В то же время в группе контролируемой АГ было статистически значимо больше больных с концентрацией амлодипина в сыворотке крови выше терапевтического диапазона. Полученные данные свидетельствуют о том, что для достижения целевых цифр АД требуется более высокая сывороточная концентрация изучаемого антигипертензивного препарата. Но, наравне с достижением нужного АД, сывороточная концентрация амлодипина выше терапевтического диапазона может предрасполагать к развитию нежелательных лекарственных реакций [16, 17].

С другой стороны, у 29,2% пациентов с неконтролируемой и 34,1% с контролируемой АГ концентрация амлодипина была ниже терапевтического диапазона: несмотря на прием антигипертензивного препарата, его концентрация в сыворотке крови не достигала терапевтических значений и, следовательно, не давала ожидаемого фармакологического эффекта. Таким образом, у 29,2% больных с неконтролируемой АГ одной из причин неэффективности фармакотерапии может являться фармакокинетика амлодипина, то есть недопонижение терапевтических концентраций, а повышение дозы принимаемого препарата для достижения значений терапевтического диапазона способно помочь в контроле АД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение терапевтического лекарственного мониторинга и оценка фармакокинетики амлодипина в клинической практике могут быть полезны для повышения эффективности и безопасности проводимой терапии.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Селезнёв С.В. — отбор, обследование и лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи; Косяков А.В. — сбор клинического материала; Мильников П.Ю. — выполнение анализов, обработка первичных данных и их интерпретация; Филимонова А.А. — сбор клинического материала; Абаленихина Ю.В. — статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Щулькин А.В. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Seleznev, S.V. — selection, examination and treatment of patients, review of publications on the topic of the article; Kosyakov, A.V. — collection of clinical material; Mylnikov, P.Yu. — performing analyses, processing primary data and interpreting them; Filimonova, A.A. — collection of clinical material; Abalenikhina, Yu.V. — statistical data processing, writing the manuscript; Shchulkin, A.V. — development of study design, verification of critical content, approval of the manuscript for publication.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ № МД-13.10.2022.3. The work was carried out with the financial support of a grant from the President of the Russian Federation No. MD-13.10.2022.3.

Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование одобрено локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (протокол заседания № 11 от 04.03.2022 г.). Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, подписали информированное согласие. The study was approved by the ethics committee at the Ryazan State Medical University (protocol No. 11 dated 4 March 2022). All patients signed voluntarily informed consent form for the participation in the study.


Об авторах / About the authors

Селезнёв Сергей Владимирович / Seleznev, S.V. — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России; врач-кардиолог ГБУ РО ОККД. 390026, Россия, г. Рязань, ул. Стройкова, д. 96. eLIBRARY.RU SPIN: 8322-0400. <https://orcid.org/0000-0002-4069-8082>. E-mail: sv.seleznev@gmail.com
Косяков Алексей Викторович / Kosyakov, A.V. — к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России; врач-кардиолог ГБУ РО ОККД. 390026, Россия, г. Рязань, ул. Стройкова, д. 96. eLIBRARY.RU SPIN: 8096-5899. <https://orcid.org/0000-0001-6965-5812>. E-mail: snorzgmu@gmail.com
Мильников Павел Юрьевич / Mylnikov, P.Yu. — к. б. н., ассистент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. 390026, Россия, г. Рязань, ул. Шевченко д. 34, корп. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 8503-3082. <https://orcid.org/0000-0001-7829-2494>. E-mail: dukeviperlr@gmail.com
Филимонова Анастасия Александровна / Filimonova, A.A. — к. м. н., доцент кафедры сестринского дела ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 7, корп. 1. E-mail: anastasiyamolyanova2011@yandex.ru

Абаленихина Юлия Владимировна / Abalenikhina, Yu.V. — д. м. н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории изучения фармакокинетики лекарственных веществ Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольная, д. 7, корп. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 4496-9027. <https://orcid.org/0000-0003-0427-0967>. E-mail: abalenikhina88@mail.ru

Щулькин Алексей Владимирович / Shchulkin, A.V. — д. м. н., доцент, профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. 390026, Россия, г. Рязань, ул. Шевченко д. 34, корп. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 2754-1702. <https://orcid.org/0000-0003-1688-0017>. E-mail: alekseyshulkin@rambler.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bulsara K.G., Cassagnol M. Amlodipine. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Wang J.G., Palmer B.F., Vogel Anderson K., Sever P. Amlodipine in the current management of hypertension. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2023;25(9):801–7. DOI: 10.1111/jch.14709
- Ferrari R., Pavasini R., Camici P.G., Crea F. et al. Anti-anginal drugs-beliefs and evidence: systematic review covering 50 years of medical treatment. *Eur. Heart J.* 2019;40(2):190–4. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy504
- Singh J., Elton A., Kwa M. Comparison of various calcium antagonist on vasospastic angina: a systematic review. *Open Heart*. 2023;10(1):e002179. DOI: 10.1136/openhrt-2022-002179
- Abernethy D.R., Schwartz J.B. Pharmacokinetics of calcium antagonists under development. *Clin. Pharmacokinet.* 1988;15(1):1–14. DOI: 10.2165/00003088-198815010-00001
- Park J.W., Kim K.A., Il Kim Y., Park J.Y. Pharmacokinetic and haemodynamic interactions between amlodipine and losartan in human beings. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2019;125(4):345–52. DOI: 10.1111/bcpt.13244
- Дорофеева М.Н., Ших Е.В., Сизова Ж.М., Сычёв Д.А. и др. Антигипертензивная эффективность амлодипина у больных с артериальной гипертонией, принимающих омега-3, в зависимости от генетических особенностей пациента. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2018;11(2):45–50. Dorofeeva M.N., Shikh E.V., Sizova Zh.M., Sychev D.A. et al. Antihypertensive efficacy of amlodipine in patients with arterial hypertension taking omeprazole depending on genetic polymorphism of patients. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2018;11(2):45–50. (in Russian). DOI: 10.17116/kardio201811245-50
- Ates H.C., Roberts J.A., Lipman J., Cass A.E.G. et al. On-site therapeutic drug monitoring. *Trends Biotechnol.* 2020;38(11):1262–77. DOI: 10.1016/j.tibtech.2020.03.001
- Punt A.M., Stienstra N.A., van Kleef M.E.A.M., Lafeber M. et al. Screening of cardiovascular agents in plasma with LC-MS/MS: a valuable tool for objective drug adherence assessment. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2019;1121:103–10. DOI: 10.1016/j.jchromb.2019.05.013
- Berra E., Pappaccogli M., Cusato J., D'Avolio A. et al. Therapeutic drug monitoring-guided definition of adherence profiles in resistant hypertension and identification of predictors of poor adherence. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2018;84(11):2535–43. DOI: 10.1111/bcp.13706
- Seleznov S., Shchulkin A., Mylnikov P., Yakusheva E. et al. Therapeutic drug monitoring in arterial hypertension. *J. Pers. Med.* 2023;13(5):815. DOI: 10.3390/jpm13050815
- Regenthal R., Krueger M., Koeppl C., Preiss R. Drug levels: therapeutic and toxic serum/plasma concentrations of common drugs. *J. Clin. Monitoring Computing*. 1999;15(7–8):529–44. DOI: 10.1023/a:1009935116877
- Rathore S.S. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA*. 2003;289(7):871. DOI: 10.1001/jama.289.7.871
- Groenland E.H., van Kleef M.E.A.M., Bots M.L., Visseren F.L.J. et al. Plasma trough concentrations of antihypertensive drugs for the assessment of treatment adherence: a meta-analysis. *Hypertension*. 2021;77(1):85–93. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16061
- Luo Y., Ren L., Jiang M., Chu Y. Anti-hypertensive efficacy of amlodipine dosing during morning versus evening: a meta-analysis. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2019;20(2):91–8. DOI: 10.31083/j.rcm.2019.02.31814
- Venkateswaran M., Poornima M., Kumar C.V. Adverse drug effects monitoring of amlodipine in a tertiary care hospital. *Int. J. Basic Clin. Pharmacol.* 2018;7(6):1078–82. DOI: 10.18203/2319-2003.ijbcp20182069
- Khadka S., Joshi R., Shrestha D.B., Shah D. et al. Amlodipine-induced pedal edema and its relation to other variables in patients at a tertiary level hospital of Kathmandu. *Nepal J. Pharm. Technol.* 2019;35(2):51–5. DOI: 10.1177/8755122518809005 

Поступила / Received: 24.11.2023

Принята к публикации / Accepted: 15.01.2024