

## Клинико-фармакологические аспекты изучения степени ассоциации между фармакокинетическими параметрами, клинической эффективностью амлодипина и генетическими особенностями пациентов с артериальной гипертензией I-II степени

Т.Е. Морозова<sup>1</sup>, Н.В. Ших<sup>1</sup>, Д.А. Сычѐв<sup>2</sup>

<sup>1</sup> – ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> – ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва

Контактная информация: д.м.н. Морозова Татьяна Евгеньевна, [temorozova@gmail.com](mailto:temorozova@gmail.com)

---

Несмотря на значительные успехи в лечении сердечно-сосудистых заболеваний и наличие большого количества современных лекарственных средств, проблема оптимизации фармакотерапии артериальной гипертензии остается актуальной. Самым назначаемым представителем антагонистов кальция дигидропиридинового ряда является амлодипин, для которого характерна прямая корреляционная связь между гипотензивным эффектом и плазменной концентрацией. Этапы фармакокинетики лекарств находятся под контролем соответствующих генов. Для оптимизации применения амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией I-II степени европеоидной расы актуальным является изучение ассоциации между фармакокинетическими параметрами, клинической эффективностью препарата и генетическими особенностями пациентов (полиморфизм гена MDR1, активность CYP3A4, активность CYP3A5).

**Ключевые слова:** фармакогенетика, артериальная гипертензия, цитохром P450, амлодипин, фармакодинамика, P-гликопротеин.

---

### Введение

**Актуальность вопросов оптимизации фармакотерапии и проблемы адекватного контроля артериального давления (АД)**

Как одно из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, артериальная гипертензия (АГ) является важным фактором риска развития различных сердечно-сосудистых осложнений – инсульта, инфаркта миокарда (ИМ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), а также хронической болезни почек (ХБП) [18].

Снижение уровня АД у пациентов с разной степенью АГ позволяет уменьшить риск инсультов и инфарктов миокарда, а также значительно улучшить качество жизни пациентов [2]. Однако, несмотря на достаточно обширный выбор медикаментозных средств, имеющих в арсенале врача, контроль уровня АД в ряде случаев остается неудовлетворительным, и с каждым годом количество людей с неконтролируемым АД увеличивается [1]. Так, по данным различных авторов, у 10-45% пациентов применение лекарственных средств (ЛС) оказывается неэффективным.

## **Персонализированная медицина как реальный путь повышения эффективности и безопасности фармакотерапии**

В настоящее время известно множество причин, которые могут лежать в основе межиндивидуальных различий фармакологического ответа: пол, возраст, наличие вредных привычек, функциональное состояние органов и систем (прежде всего, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), печени, почек и крови), характер течения основного заболевания и его этиология, сопутствующая терапия, в т.ч. и медикаментозная, а также генетические особенности пациента и т.д.

Отличительной особенностью генетических факторов является их постоянство в течение жизни. Выявление генетических особенностей у больных позволяет прогнозировать фармакологический ответ на ЛС, а значит, повысить эффективность и безопасность применения ЛС, т.к. идентификация соответствующего аллельного варианта, приводящего к изменениям фармакокинетики и/или фармакодинамики у больного, требует коррекции терапии (доза, способ и/или кратность введения, замена ЛС и т.д.). Поэтому применение подобного подхода в клинической практике позволяет индивидуализировать фармакотерапию.

### **Эффективность и безопасность применения амлодипина для лечения пациентов с АГ**

Антагонисты кальция (АК) используются в клинической практике уже около 50-ти лет, и в настоящее время это одна из наиболее часто назначаемых групп препаратов в кардиологии. АК представлены препаратами диги-

дропиридинового ряда (нифедипин, фелодипин, амлодипин), фенилалкиламинами (верапамил, галлопамил) и бензотиазепинами (дилтиазем, клентиазем) [6, 16].

На сегодняшний день самым назначаемым АК дигидропиридинового ряда является представитель третьего поколения препаратов этой группы – амлодипин. Преимущества эффективности и безопасности препаратов указанной группы у больных подтверждены результатами крупных рандомизированных исследований с амлодипином (ASCOT-BPLA [14], ALLHAT [23], ACCOMPLISH [12]).

Показаниями для применения данного препарата, в первую очередь, являются АГ и стабильная стенокардия напряжения. Это находит отражение в клинических рекомендациях ведущих мировых сообществ кардиологов.

Амлодипин имеет преимущества в виде быстрого начала действия, хорошей эффективности, меньшего количества побочных эффектов и долгосрочных антиатеросклеротических эффектов.

Известно, что амлодипин эффективно снижает систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД) и используется как в монотерапии, так и в комбинации с др. классами антигипертензивных ЛС [9].

Одним из примеров, доказывающих эффективность амлодипина в монотерапии, является исследование ACST (amlodipine cardiovascular community trial), в котором принимали участие 1084 пациента с «мягкой» и «умеренной» АГ в возрасте 21-84 лет, принимавшие амлодипин в дозе 5-10 мг/сут в

течение 4-х мес. Достижение целевых значений АД определялось у 86% больных независимо от их возраста, расы и пола.

Среди факторов, влияющих на индивидуальную эффективность и безопасность амлодипина, генетика может быть одним из главных.

#### **Метаболизм амлодипина**

С позиции клинической фармакокинетики, среди всех антагонистов кальция амлодипин проявляет наиболее высокую и стабильную биодоступность (65%), а также он характеризуется медленной скоростью достижения концентрации в плазме крови (через 6-12 ч) и максимальным периодом полувыведения (около 40 ч), что обеспечивает стабильность плазменной концентрации при однократном приеме в сутки на протяжении более 24 ч [4]. По этим, наиболее важным, фармакокинетическим характеристикам амлодипин превосходит препараты второго поколения, к которым относятся нифедипин-ретард, фелодипин, и препараты третьего поколения (лацидипин, лерканидипин). Благодаря описанным выше особенностям фармакологических и фармакокинетических свойств амлодипин показывает наименьшие эквивалентные дозы для достижения гипотензивного эффекта в сравнении с др. АК.

По данным литературы, для АК характерна прямая корреляционная связь между гипотензивным эффектом и плазменной концентрацией, что свидетельствует об их прямом вазодилатирующем действии [7]. Именно поэтому стабильность гипотензивного эффекта АК в течение суток зависит от стабильности уровня их плазменной кон-

центрации. Отсутствие достаточной остаточной концентрации в конце междозового интервала может быть причиной недостаточной эффективности в ночное время и в ранние утренние часы. Известно, что тяжесть осложнений АГ связана, как правило, с недостаточным ночным снижением АД у больных, а утренний подъем АД является причиной высокой частоты развития инсультов и инфарктов. По данным работы [11], остаточная концентрация амлодипина через 24 ч после приема препарата в дозе 5 мг составляет 67%, что свидетельствует о высокой стабильности его концентрации на протяжении суток.

Известно, что амлодипин метаболизируется цитохромом P450 (CYP3A) в печени. У взрослых CYP3A включает в себя CYP3A4 и CYP3A5. Активность CYP3A может значительно варьировать у различных людей и определять в конечном итоге различия в эффективности и переносимости амлодипина [5].

#### **Клинические аспекты функционирования системы цитохрома P450**

В настоящее время около 60% ЛС (субстраты) окисляются с помощью ферментативной системы CYP3A4, которая является основной в организме человека, обладает индивидуальной активностью, а также характеризуется унимодальным распределением в популяции и отсутствием генетического полиморфизма. CYP3A4 также является основным ферментом при метаболизме амлодипина.

В литературе имеются данные о внутривидовой вариабельности метаболизма ЛС CYP3A4 [20, 21]. Однако молекулярные подтверждения генети-

ческого полиморфизма CYP3A4 стали появляться только в последнее время. Интересны результаты исследования, в котором изучалась ассоциация полиморфных аллелей CYP3A4\*1B и CYP3A4\*2 с изменениями биотрансформации субстрата CYP3A4 (блокатора кальцевых каналов первого поколения) нифедипина [25]. Было установлено, что все участники исследования оказались генетически гомозиготными по «дикому» аллелю CYP3A4\*1. Однако при определении концентрации нифедипина и его метаболита в плазме крови после приема препарата в одинаковых дозах разброс значений оказался значительным. Так, при приеме здоровыми добровольцами препаратов нифедипина различных производителей в одинаковой дозе разброс значений у одного и того же человека составлял до 51%, а внутригрупповой разброс – до 70%. Таким образом, авторы работы делают вывод о том, что на сегодняшний день данные о влиянии генетического полиморфизма CYP3A4 на фармакокинетику ЛС противоречивы [25].

Необходимо отметить, что важная роль в метаболизме амлодипина отводится ферментативной системе CYP3A5. По последним данным, CYP3A5 может играть существенную роль в метаболизме многих ЛС. Необходимо отметить, что CYP3A5 экспрессируется в печени у 10-30% взрослых людей, и его активность у различных индивидуумов варьирует более чем в 30 раз [13].

Впервые существенные различия в скорости метаболизма мидазолама CYP3A5 *in vitro* описаны в работе [21]. В последнее время предполагают ге-

нетическую основу данного полиморфизма активности. Уже идентифицированы аллельные варианты CYP3A5, ответственные за низкую активность данной системы, – это замены одного нуклеотида другим, т.е. однонуклеотидные полиморфизмы. Носители этих аллельных вариантов синтезируют более короткий и менее активный фермент и, таким образом, являются «медленными» метаболиторами. Стало известно, что генетический полиморфизм CYP3A5 может иметь клиническое значение, если его экспрессия составляет 50% и более от общего CYP3A в печени.

#### **Клинические аспекты функционирования гликопротеина Р в организме человека**

На сегодняшний день описан только один полиморфизм, связанный с изменением функционирования гликопротеина Р, – это «молчащая», т.е. не приводящая к замене аминокислоты мутация в экзоне 26 в позиции 3435 (С3435Т) (замена цитозинового нуклеотида на тимидиновый в промоторной зоне MDR1) [10].

Большое значение имеет изучение ЛС с учетом их способности подавлять или усиливать функцию гликопротеина Р, т.к. эти особенности могут повлиять на их фармакокинетику и биодоступность [8, 22, 26].

В мире проводились и проводятся многочисленные исследования, целью которых является изучение влияния носительства того или иного генотипа по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1 на работу и уровень экспрессии гликопротеина Р [24]. Получаемые результаты весьма противоречивы. Так, ряд авторов полагает, что

носительство генотипа ТТ приводит к повышению экспрессии MDR1. В др. исследованиях, напротив, доказывається, что носительство генотипа ТТ приводит к снижению работы гликопротеина Р, и в результате обнаруживаются более высокие концентрации в крови лекарственных препаратов-субстратов данного белка-транспортера и, как следствие, проявляются их токсические эффекты [15, 19]. Было проведено исследование [3], согласно которому у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий, являющихся гомозиготами по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1 (пациенты с генотипом ТТ, n=28), по сравнению с пациентами, не несущими данный генотип (генотипы СТ (n=55) и СС (n=20)), чаще наблюдаются симптомы гликозидной интоксикации (57% по сравнению с 13%,  $p=0,0001$ ) при его длительном приеме в дозе 0,25 мг/сут. Причиной этого феномена является то, что именно у пациентов с генотипом ТТ регистрировали более высокие значения минимальной равновесной концентрации дигоксина в плазме крови ( $1,77\pm 0,17$ ) по сравнению с пациентами с генотипами СТ и СС ( $1,37\pm 0,30$ ,  $p=0,037$ ; и  $1,17\pm 0,21$ ,  $p=0,020$ , соответственно). При этом выявление генотипа ТТ с чувствительностью 62% и специфичностью 84% прогнозирует развитие симптомов гликозидной интоксикации у пациентов, принимающих дигоксин в дозе 0,25 мг/сут. Связь между концентрацией дигоксина в плазме крови и возникновением симптомов гликозидной интоксикации была доказана в мультицентровом исследовании DIG, поэтому результаты, описанные выше, можно объяснить

низкой активностью гликопротеина Р или низким уровнем экспрессии гена MDR1 у пациентов с генотипом ТТ в кишечнике, печени, почках.

Также имеются источники литературы, где не обнаруживается разницы в экспрессии MDR1 и в эффективности «работы» гликопротеина Р между носителями того или иного генотипа по полиморфному маркеру С3435Т.

### **Результаты и их обсуждение**

#### **Влияние генетических особенностей пациента на фармакогенетику и фармакодинамику амлодипина**

Большой интерес в связи с этим представляют результаты исследования [17], проведенного в Китае, в котором приняли участие 60 пациентов с АГ обоего пола в возрасте от 40 до 75 лет. Исходные значения ДАД составляли 90-110 мм рт. ст., САД – 140-180 мм рт. ст. В исследовании не включали больных с вторичными формами АГ, АГ III ст., острым инсультом, гипертонией «белого халата», застойной сердечной недостаточностью, нестабильной стенокардией, острым ИМ в течение последних шести мес., гиперкалиемией и двусторонним стенозом почечной артерии, а также при проведении др. антигипертензивной терапии. Участники исследования принимали амлодипин в суточной дозе 5 мг однократно («Pfizer Inc.», США).

У больных проводили изучение генетических полиморфизмов, а также оценивали плазменную концентрацию амлодипина после однократного разового приема препарата и через 4 недели после курсового приема препарата.

Генетические полиморфизмы, выявленные у пациентов в ходе исследования, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Генотипы пациентов с АГ, включенных в исследование [17]

Ген	Генотип	Число пациентов	
		абсолютное	%
CYP3A4*1G	GG	32	53,3
	GA	22	33,7
	AA	6	10,0
CYP3A5*3	AA	7	11,7
	AG	24	40,0
	GG	29	48,3
POR A503V	CC	29	48,3
	CT	25	41,7
	TT	6	10,0
MDR1 C3435T	CC	30	50,0
	CT	24	40,0
	TT	6	10,0

Исследование показало, что плазменные концентрации амлодипина у пациентов женского пола были несколько выше в каждой точке фармакокинетической кривой по сравнению с мужчинами. Это, скорее всего, было обусловлено тем, что женщины, как правило, имели меньший вес и, соответственно, меньший объем распределения показателей (табл. 2). Однако авторы исследования [17] делают вывод о том, что пол пациента не имел статистически значимого влияния ни на фармакокинетику, ни на фармакодинамику амлодипина.

Статистически значимых различий в показателях фармакокинетических и фармакодинамических параметров у больных с различным генетическим полиморфизмом выявлено не было. Генетический полиморфизм MDR1 оказывал некоторое влияние на фармакокинетику амлодипина, без изменения фармакодинамических параметров.

Плазменные концентрации препарата в фазе всасывания и в фазе пиковой концентрации у пациентов с генотипом CC и CT MDR1 были значительно выше, чем у пациентов с генотипом TT

Таблица 2

Гендерные различия плазменной концентрации амлодипина [17]

Параметры		Мужчины	Женщины	Уровень значимости (p)
Концентрация амлодипина в плазме крови, мг/л	C <sub>0</sub>	5,83±2,51	9,03±3,40	0,012
	C <sub>2</sub>	7,41±2,73	10,53±4,75	0,013
	C <sub>6</sub>	8,58±3,03	13,19±4,84	0,004
	C <sub>24</sub>	5,91±2,93	8,86±2,98	0,003
САД, мм рт. ст.		15,87±9,30	19,41±10,01	0,161
ДАД, мм рт. ст.		6,39±5,79	9,22±7,15	0,276
Эффективность, %		51,61	55,17	0,782

( $p=0,02$  и  $0,03$  соответственно). Концентрация препарата в сыворотке на фазе всасывания была выше в генотипе СС по сравнению с генотипом ТТ. Выявленные различия фармакокинетических параметров в зависимости от генотипа MDR1 не повлияли на выраженность клинического эффекта.

Генотип MDR1 C3435T не оказывал влияния на антигипертензивный эффект амлодипина. Результаты, полученные у больных с различными генотипами, оказались сравнимыми (табл. 3).

Учитывая то, что ассоциации полиморфизмов генов с фармакологическим ответом на ЛС могут различаться у пациентов-представителей разных рас, а вышеописанное исследование было выполнено с участием китайцев, перспективным является проведение подобного исследования на пациентах-европейцах, по результатам которого можно будет сделать вывод о генотипировании по ABCB1 для прогнозирования эффективности и безопасности амлодипина в т.ч. для российских больных АГ.

### Заключение

В клиническую медицину – как в нашей стране, так и за рубежом – входит понятие персонализированной медицины. Методология персонализированной медицины включает в себя определение биомаркеров, фармакогенетические и фармакотранскриптомные исследования. Основное внимание уделяется генетическому фактору, несмотря на то, что он определяет только 50% в индивидуальной чувствительности к ЛС. По данным литературы, для антагонистов кальция характерна прямая корреляционная связь между гипотензивным эффектом и плазменной концентрацией. Этапы фармакокинетики ЛС (всасывание, распределение, метаболизм / биотрансформация, выведение) находятся под контролем соответствующих генов, поэтому полиморфизмы различных генов могут влиять на все вышеперечисленные фармакокинетические процессы. Вышеприведенные данные подтверждают актуальность изучения ассоциации между фармако-

Таблица 3  
Плазменная концентрация и эффективность амлодипина у больных АГ I-II ст. в зависимости от генотипа MDR1 C3435T [17]

Параметры	Генотип			Соотношение и достоверность различий				
	СС (n=30)	СТ (n=24)	ТТ (n=6)	СС / СТ	СС / ТТ	СТ / ТТ	p	
Концентрация амлодипина в плазме крови, мг/л	C <sub>0</sub>	7,40±3,38	7,49±3,54	5,70±1,59	0,93	0,33	0,33	0,61
	C <sub>2</sub>	9,13±4,79	9,39±2,95	5,74±3,63	0,82	0,11	0,02	0,14
	C <sub>6</sub>	1,26±4,78	11,32±4,13	6,96±4,43	0,96	0,05	0,03	0,09
	C <sub>24</sub>	7,35±3,43	7,43±3,08	6,20±3,86	0,77	0,39	0,46	0,66
САД, мм рт. ст.	18±9	18±10	17±15	0,97	0,86	0,85	0,96	
ДАД, мм рт. ст.	6±5	8±6	10±11	0,13	0,46	0,78	0,25	
Эффективность, %	50,00	54,17	66,67	0,76	0,46	0,58	0,75	

кинетическими параметрами амлодипина у пациентов европеоидной расы с АГ I-II степени, их генетическими особенностями (полиморфизм гена MDR1, активность CYP3A4, активность CYP3A5) и клинической эффективностью препарата с целью оптимизации фармакотерапии.

### Список литературы

1. **Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д.** Артериальная гипертензия среди мужчин и женщин Москвы в различные временные периоды // Артериальная гипертензия. 2013. Т. 19. № 2. С. 102-108.
2. **Верещина Г.Н., Вихман Е.А.** Изолированная систолическая артериальная гипертензия и сопутствующая патология у мужчин пожилого и старческого возраста // Сибирский медицинский журнал. 2011. Т. 26. № 1. С. 34-40.
3. **Игнатьев И.В., Сычев Д.А., Андреев Д.А. и др.** Ассоциация полиморфного маркера C3435T гена MDR1, кодирующего гликопротеин-P, с развитием симптомов дигиталисной интоксикации и повышением концентрации дигоксина в плазме крови пациентов с постоянной формой мерцательной аритмии // Медицинская генетика. 2005. Т. 4. № 12. С. 568-572.
4. Клиническая фармакология: учеб. / под ред. В.Г. Кукеса. 4-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008. С. 229-230.
5. Клиническая фармакология: учеб. / под ред. Парамонова Н.С., Харченко О.Ф. - М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008. С. 183-186.
6. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение артериальной гипертензии». 2013.
7. **Кукес В.Г., Стародубцев В.К.** Клиническая фармакология и фармакопоя. 4-ое изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010. С. 187-219.
8. **Раменская Г.В., Файнштейн С.Л., Сычев Д.А.** Значение изменения функциональной активности и количества экспрессируемого Р-гликопротеина в фармакокинетике лекарственных средств // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2007. Т. 70. № 1. С. 72-80.
9. Рациональная фармакотерапия хронических сердечно-сосудистых заболеваний: рук-во / под ред. Т.Е. Морозовой. 2-е изд., перераб. и доп. - М.: 2011. 392 с.
10. **Сычев Д.А.** Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов (рек-ии для практ. врачей). - М., 2011.
11. **Bainbridge A.D., Herlihy P.A., Meredith P.A., Elliott H.L.** A comparative assessment of amlodipine and felodipine ER: pharmacokinetic and pharmacodynamic in incites // Eur. J. Clin. pharmacol. 1993. No. 45. P. 425-30.
12. **Bakris G.L., Sarafidis P.A., Weir M.R., et al.** Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a Randomized controlled trial // Lancet. 2010. No. 375(9721). P. 1173-1181.
13. **Bhatnagar V., Garcia E.P., O'Connor D.T., et al.** CYP3A4 and CYP3A5 polymorphisms and blood pressure response to amlodipine among African-American men and women with early hypertensive renal disease // Am. J. Nephrol. 2010. No. 31. P. 95-103. doi: 10.1159/000258688.
14. **Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R., et al.** Prevention of cardiovascular events with an Antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendrofluazide as required, in Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial blood pressure lowering arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial // Lancet. 2005. No. 366. P. 895-906.
15. **Frueh F.W., Amur S., Mummaneni P., et al.** Pharmacogenomic biomarker information in drug labels approved by the united states food and drug administration: prevalence of related drug use // Pharmacotherapy. 2008. P. 992-998. doi: 10.1592/phco.28.8.992.
16. Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European society of hypertension (ESH) and of the European society of cardiology (ESC) // J. Hypertens. 2013. Vol. 31(7). P. 1281-1357.
17. **Guo C., Pei Q., Hong Yi., Zhijun H., Hong Yu., Yang G.** Effects of genetic factors on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine in primary hypertensive patients // Biomed Rep. 2015. No. 3(2). P. 195-200.
18. **Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M., et al.** Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on val-

- sartan or amlodipine: the value randomized trial // *Lancet*. 2004. No. 363(9426). P. 2022-2031.
19. *Klaassen C.D., Aleksunes L.M.* Xenobiotic and P-glycoprotein: function and regulation // *Pharmacol. Rev.* 2010. No. 62(1). P. 1-96.
20. *Lee S.J., Goldstein J.A.* Functionally defective or altered CYP3A4 and CYP3A5 single nucleotide polymorphisms and their with genotyping tests // *Pharmacogenomics*. 2005. No. 6(4). P. 357-71.
21. *Nebert D.W., Adesnik M., Coon M.J., et al.* The P450 gene superfamily: recommended nomenclature // *DNA*. 1987. Vol. 6 P. 1-11.
22. *Seelig A., Landwojtowicz E.* Structure-activity relationship of P-glycoprotein substrates and modifiers // *Eur. J. Pharm. sci.* 2000. No. 12(1). P. 31-40.
23. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosinvschlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *JAMA*. 2000. No. 283. P. 1967-1975.
24. *Vidal F., Gutierrez F., Gutierrez M., et al.* Pharmacogenetics of adverse effects due to antiretroviral drugs // *AIDS Rev.* 2010. No. 2. P. 15-30.
25. *Wang X.F., Yan L., Cao H.M., et al.* Effect of CYP3A4\*1G, CYP3A5\*3, POR\*28, and ABCB1 C3435T on the pharmacokinetics of nifedipine in healthy Chinese volunteers // *Int. J. Clin. pharmacol ther.* 2015. No. 53(9). P. 737-45. doi: 10.5414/CP202211.
26. *Wolking S., Schaeffeler E., Lerche H., et al.* Impact of genetic polymorphisms of ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein) on drug disposition and potential clinical implications: Update of the literature, clinical pharmacokinetics. 2015. No. 54(7). 709 p.

## Clinical and pharmacological aspects of the study of the degree of association between the pharmacokinetic parameters, clinical effectiveness of amlodipine and genetic characteristics of patients with hypertension I-II degree

Т.Е. Морозова, Н.В. Ших, Д.А. Сычев

Despite significant advances in the treatment of cardiovascular disease and the presence of a large number of today's medicines, the problem of optimizing the pharmacotherapy of hypertension remains relevant. The most representative appointed calcium antagonist of dihydropyridine is amlodipine, which is characterized by a direct correlation between the hypotensive effect and plasma concentration. Stages pharmacokinetics drugs are under the control of the corresponding genes. To optimize the use of amlodipine in patients with hypertension I-II degree white race is urgent to study the association between the pharmacokinetic parameters, clinical efficacy of the drug and genetic characteristics of patients (polymorphism of MDR1 gene activity of CYP3A4, CYP3A5 activity).

**Key words:** pharmacogenetics, hypertension, cytochrom P450, amlodipine, pharmacodynamics, P-glycoprotein.