

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК: 615.225.2:616.12-008.331.1



Роль фармакокинетики антигипертензивных препаратов в контроле артериального давления у коморбидных пациентов с артериальной гипертензией

С. В. Селезнев, А. П. Шулькин,
П. Ю. Мыльников, С. С. Якушин

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова», Рязань, Россия

Контактная информация:

Селезнев Сергей Владимирович,
ФГБУ ВО «Рязанский государственный
медицинский университет
имени академика И. П. Павлова»,
ул. Высоковольтная, д. 9, Рязань,
Россия, 390026.
E-mail: sv.seleznev@gmail.com

*Статья поступила в редакцию
17.05.25 и принята к печати 20.10.25.*

Резюме

Актуальность. Повышение эффективности терапии артериальной гипертензии (АГ) у коморбидных пациентов является важной медико-социальной задачей, осуществление которой возможно при помощи контроля концентрации антигипертензивных препаратов (АГП). **Цель исследования** — оценить влияние концентрации лизиноприла, амлодипина, индапамида на артериальное давление (АД) у коморбидных пациентов с АГ для оптимизации антигипертензивной терапии. **Материалы и методы.** Проведено проспективное клиническое контролируемое исследование. У коморбидных пациентов с установленным диагнозом эссенциальной АГ и регулярным приемом лизиноприла, амлодипина и индапамида утром натощак проводился забор крови для определения концентрации АГП методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией. Коморбидность оценивалась на основании индекса Чарлсон. **Результаты.** В исследование включено 183 пациента, средний возраст составил $63,4 \pm 11,1$ года, 42,6 % — мужчины. При проведении ковариационного анализа (ANCOVA) было установлено, что снижение концентрации каждого из изучаемых АГП ниже терапевтического диапазона (ТД) не влияло на величину дневного и ночного систолического и диастолического АД (САД и ДАД). В то же время АД у пациентов, у которых концентрации двух препаратов (амлодипина и индапамида) зарегистрированы ниже ТД, уровни дневного и ночного ДАД статистически значимо ($p < 0,05$) превышали таковые у пациентов с концентрациями всех АГП в границах ТД. В изучаемой популяции выявлен один пациент с концентрациями всех трех препаратов ниже ТД, у которого уровень дневного САД составил 164 мм рт. ст., дневного ДАД — 102 мм рт. ст., ночного САД — 157 мм рт. ст., ночного ДАД — 97 мм рт. ст. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что снижение концентрации ниже ТД не менее двух АГП (в нашем исследовании — амлодипина и индапамида) влияет на уровень АД. Анализ концентрации АГП у пациентов с АГ может быть полезным и повысить эффективность проводимой терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, лизиноприл, амлодипин, индапамид, терапевтический лекарственный мониторинг, артериальное давление



Для цитирования: Селезнев С. В., Шулькин А. П., Мыльников П. Ю., Якушин С. С. Роль фармакокинетики антигипертензивных препаратов в контроле артериального давления у коморбидных пациентов с артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2026;32(1):107–116. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2026-2526>. EDN: XWMHFS

Antihypertensive drugs pharmacokinetics evaluation for predicting blood pressure control in comorbid hypertensive patients

S. V. Seleznev, A. V. Shchulkin,
P. Yu. Mylnikov, S. S. Yakushin
Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Corresponding author:
Sergey V. Seleznev,
Ryazan State Medical University,
9 Vysokovoltnaya str., Ryazan,
390026 Russia.
E-mail: sv.seleznev@gmail.com

Received 17 May 2025;
accepted 20 October 2025.

Abstract

Background. Evaluation of the effect of antihypertensive drug (AHD) concentrations on blood pressure (BP) in comorbid patients may help optimize the treatment of arterial hypertension (HTN). **The aim** of the study was the effect of the AHD (lisinopril, amlodipine, indapamide) concentration assessment on BP in comorbid HTN patients to optimize antihypertensive therapy. **Design and methods.** A prospective clinical controlled study was performed. In comorbid patients with essential HTN and regular use of lisinopril, amlodipine and indapamide, fasting blood samples were taken to determine the concentration of AHD using high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry. Comorbidity was assessed by Charlson index. **Results.** In this study 183 patients were enrolled, the mean age was $63,4 \pm 11,1$ years, 42,6 % were men. The analysis of covariance (ANCOVA) showed that a decrease in the concentration of each of the studied AHD below the therapeutic range (TR) did not affect the magnitude of daytime and nighttime systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP). At the same time, blood pressure in patients whose concentrations of the two drugs amlodipine and indapamide were recorded below TR, the levels of daytime DBP, nighttime SBP and DBP were statistically significantly ($p < 0,05$) higher than those in patients with concentrations of all AHD within TR. In one patient concentrations of all three drugs were below TR, and SBP day level was 164 mmHg, DBP day — 102 mmHg, SBP night — 157 mmHg, DBP night — 97 mmHg. **Conclusion.** Our results indicate that the decrease in the concentration below TR of at least two antihypertensive drugs (amlodipine and indapamide in our study) affects the level of BP. Analysis of the concentration of AHD in HTN patients may be useful and can increase the treatment effectiveness.

Key words: arterial hypertension, lisinopril, amlodipine, indapamide, therapeutic drug monitoring, blood pressure

For citation: Seleznev SV, Shchulkin AV, Mylnikov PYu, Yakushin SS. Antihypertensive drugs pharmacokinetics evaluation for predicting blood pressure control in comorbid patients with arterial hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2026;32(1):107–116. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2026-2526>. EDN:XWMHFS

Введение

Эффективность контроля артериального давления (АД) на популяционном уровне по международным данным составляет около 50% [1], по российским — 24,9% [2]. Неудовлетворительный контроль АД увеличивает частоту таких неблагоприятных событий, как инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, инсульт, хроническая болезнь почек, по сравнению с пациентами, имеющими целевые показатели АД [3–5]. В большинстве случаев целевые показатели АД достигаются на фоне приема трех антигипертензивных препаратов (АГП) [6]. В то же время активно изучаются потенциальные причины неудовлетворительного контроля АД [6–9].

При этом нельзя исключить тот факт, что недостаточная эффективность лечения артериальной гипертензии (АГ) может быть обусловлена низкой концентрацией АГП в месте действия [10] вследствие особенностей всасывания, распределения, метаболизма и выведения, т.е. индивидуальной вариабельностью фармакокинетики. Известно, что фармакокинетика зависит от половой принадлежности, возраста, сопутствующей патологии, генных полиморфизмов, лекарственных взаимодействий, особенностей диеты, курения [11].

К сожалению, в подавляющем большинстве случаев определить концентрацию препарата в месте действия не представляется возможным, в связи с чем она чаще всего оценивается в биологических жидкостях организма, в частности, в крови. Доказано, что концентрация препарата в месте действия напрямую зависит от концентрации в крови [12].

В настоящее время определение концентрации лекарственных препаратов в крови применяется для контроля эффективности и безопасности терапии, подбора их эффективной дозы, мониторинга лекарственных взаимодействий, контроля приверженности к лечению [13–15]. Для достижения оптимального терапевтического эффекта концентрация препарата должна находиться в границах терапевтического диапазона (ТД). Уровень в крови меньше нижней границы ТД может стать причиной недостаточного терапевтического эффекта, а выше верхней границы ТД — привести к росту риска осложнений лекарственной терапии [16].

Можно предположить, что одной из причин неэффективности лечения АГ является недостаточная концентрация АГП, т.е. меньше нижней границы ТД, вследствие индивидуальных особенностей фармакокинетики.

Цель исследования — оценить влияние концентрации лизиноприла, амлодипина и индапамида на уровень АД у коморбидных пациентов с АГ для оптимизации антигипертензивной терапии.

Материалы и методы

Проведено одномоментное клиническое исследование на базе кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы Рязанского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова в Рязанском областном клиническом кардиологическом диспансере (Рязань, Россия), период исследования — февраль 2022 г. — февраль 2024 г.

Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом при Рязанском государственном медицинском университете имени академика И. П. Павлова (Протокол заседания № 11 от 04.03.2022).

Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- подписанная форма информированного согласия;
- установленный диагноз эссенциальной АГ на основании Клинических рекомендаций «Артериальная гипертензия у взрослых», утвержденных Научно-практическим советом Минздрава РФ, 2020 г. (актуальными на момент выполнения исследования) [17];
- обязательное соблюдение пациентами рекомендаций по модификации образа жизни в соответствии с актуальными Клиническими рекомендациями «Артериальная гипертензия у взрослых», утвержденными Научно-практическим советом Минздрава РФ, 2020 г. [17];
- регулярный прием, со слов пациента, любых трех АГП: лизиноприла, амлодипина, индапамида в стабильных дозировках как минимум в течение месяца, возможно, в фиксированных комбинациях. Выбор данных антигипертензивных препаратов был обусловлен высокой частотой их применения в клиническом центре;
- фертильные пациентки женского пола должны были использовать надлежащие методы контрацепции на протяжении всего периода исследования.

Критерии невключения:

- пациент является сотрудником организации, проводящей исследование, или исполнителем исследования;
- беременность.

С учетом имеющихся данных о частоте недостижения целевых показателей АД (10%) и уровня значимости 0,05 рассчитанный необходимый объем выборки составил 138 пациентов [17]. Поскольку ряд пациентов могли отказаться от участия в исследовании или не полностью заполнить опросники, объем планируемой выборки был увеличен на 25%, т.е. минимальное количество планируемых к включению пациентов составило 182–184 исследуемых.

Всем пациентам проводилось плановое обследование, которое включало: сбор жалоб и анамнеза,

определение отдельных клинических показателей (рост, масса тела, АД, частота сердечных сокращений (ЧСС)), общий и биохимический анализы крови (общий белок, общий и прямой билирубин, общий холестерин, креатинин, глюкоза, мочева кислота, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, калий, натрий, креатинфосфокиназа), анализ мочи. Всем пациентам проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) согласно общепринятой методике [17]. Выполнялся анализ средних значений дневного и ночного систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), на основании которых определялось наличие контроля АД. Коморбидность пациентов оценивалась по индексу Чарлсон [18]. Анализ приверженности к лечению проводился при помощи опросника КОП-25 [19].

Во время проведения СМАД утром перед очередным приемом АГП проводился забор образцов венозной крови для оценки концентрации в сыворотке крови ($C_{0ч}$) лизиноприла, амлодипина, индапамида методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией с помощью хроматографа Ultimate 3000 и масс-спектрометра TSQ Fortis (ThermoFisher) [20, 21]. После забора крови происходил прием назначенных лекарственных препаратов. О предстоящем заборе биообразцов для анализа концентрации пациенты предупреждались накануне.

Нами проводился анализ на соответствие ТД $C_{0ч}$ лизиноприла, амлодипина, индапамида. В настоящее время известны границы ТД лизиноприла и амлодипина [22]. Данные о ТД индапамида в доступной литературе отсутствуют, при этом установлена его равновесная концентрация в цельной крови [23].

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программ Statsoft Statistica 13.0 (США, номер лицензии JPZ811I521319AR25ACD-W),

Microsoft Excel for MAC ver. 16.24 (ID 02984–001–000001) и GraphPadPrism 8 (США). Анализ распределения полученных данных осуществлялся с использованием критерия Шапиро–Уилка. Полученные результаты представлены в таблицах в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) для признаков, имеющих нормальное распределение, или медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me (Q1; Q3)) для показателей с распределением, отличным от нормального.

Для анализа влияния снижения $C_{0ч}$ АГП и сопутствующих показателей (возраст, пол, масса тела, индекс Чарлсон, прием антиаритмических препаратов IС и III классов, приверженность к лекарственной терапии) на величину АД применялся ковариационный анализ (ANCOVA). Однородность дисперсий оценивали с помощью критерия Левена, нормальность остатков, однородность наклонов регрессии, линейность связи ковариат с зависимой переменной — графически. Статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

В исследование было включено 183 пациента, среди которых неконтролируемая АГ регистрировалась в 98 (58%) случаях. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Средний возраст пациентов составил $63,4 \pm 11,1$ года, 42,6% были мужского пола, медиана индекса массы тела составила 30,1 (27,4; 35,0) кг/м². У всех пациентов была диагностирована III стадия гипертонической болезни.

Медиана индекса коморбидности Чарлсон составила 3 (2; 4) со значительным преобладанием избыточной массы тела и ожирения, хронической сердечной недостаточности, заболеваний желудочно-кишечного тракта, почек (табл. 1). В исследуемой выборке пациенты с нарушением функции печени выявлены не были.

Таблица 1

КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

Показатель	Все пациенты (n = 183)
Средний возраст, годы, $M \pm SD$	$63,0 \pm 11,0$
Мужчины, n (%)	78 (42,6 %)
Медиана массы тела, кг, Me (Q1; Q3)	85 (75; 100)
Медиана индекса массы тела, кг/м ² , Me (Q1; Q3)	30,1 (27,4; 35)
Медиана стадии АГ, Me (Q1; Q3)	3 (3; 3)
Сопутствующая патология	
Индекс коморбидности Чарлсон, Me (Q1; Q3)	3 (2; 4)
Медиана количества применяемых АГП	4 (3; 4)

Окончание таблицы 1

Показатель	Все пациенты (n = 183)
Стенокардия напряжения, n (%)	66 (36,1 %)
Медиана функционального класса стенокардии напряжения (Ме (Q1; Q3))	2 (2; 3)
Коронарное стентирование, n (%)	10 (32,3 %)
Коронарное шунтирование, n (%)	4 (12,9 %)
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	26 (14,2 %)
Перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	14 (7,7 %)
Фибрилляция предсердий, n (%)	48 (26,2 %)
Полная блокада левой ножки пучка Гиса, n (%)	9 (4,9 %)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	100 (54,6 %)
Медиана функционального класса хронической сердечной недостаточности, Ме (Q1; Q3)	1 (0; 2)
Избыточная масса тела + ожирение, n (%)	157 (85,8 %)
Нарушение толерантности к углеводам, n (%)	7 (3,8 %)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	30 (16,4 %)
Эутиреоидный зоб, n (%)	27 (14,8 %)
Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, n (%)	4 (2,2 %)
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, n (%)	2 (1,1 %)
Хронический гастрит, ремиссия, n (%)	37 (20,2 %)
Язвенная болезнь, ремиссия, n (%)	13 (7,1 %)
Желчнокаменная болезнь, ремиссия, n (%)	18 (9,8 %)
Холецистэктомия в анамнезе, n (%)	13 (7,1 %)
Хронический панкреатит в анамнезе, n (%)	9 (4,9 %)
Мочекаменная болезнь, n (%)	13 (7,1 %)
Хронический пиелонефрит, ремиссия, n (%)	35 (19,1 %)
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы, n (%)	6 (3,3 %)
Хроническая болезнь почек С2 стадии, n (%)	14 (7,7 %)
Хроническая болезнь почек С3а стадии, n (%)	18 (9,8 %)
Хроническая болезнь почек С3б стадии, n (%)	8 (4,4 %)
Хроническая болезнь почек С4 стадии, n (%)	2 (1,1 %)
Атеросклероз сонных артерий, n (%)	31 (16,9 %)
Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, n (%)	5 (2,7 %)
Варикозная болезнь вен нижних конечностей, n (%)	8 (4,4 %)
Катаракта, n (%)	7 (3,8 %)
Ревматоидный артрит, n (%)	3 (1,6 %)
Подагрический артрит, n (%)	3 (1,6 %)
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	8 (4,4 %)
Бронхиальная астма, n (%)	5 (2,7 %)
Рак желудка в анамнезе, n (%)	2 (1,1 %)

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; АГП — антигипертензивные препараты.

Из 183 пациентов, включенных в исследование, у 85 человек (46,4%) были достигнуты целевые показатели АД по данным СМАД.

Назначенная медикаментозная терапия представлена в таблице 2. В данный анализ включены 154 пациента (84,2%), принимающие одновременно три АГП (лизиноприл, амлодипин и индапамид).

Медиана приверженности к лекарственной терапии составила 0,61 (0,49; 0,74).

Для оценки вклада фармакокинетики АГП в достижение целевых показателей АД все пациенты были разделены на две группы: имеющие $C_{0ч}$ индапамида, лизиноприла и амлодипина в ТД и с $C_{0ч}$ данных АГП ниже ТД.

Учитывая, что на показатели АД могли влиять и иные факторы, был выполнен ковариационный анализ, в который включались следующие переменные (ковариаты): возраст, пол, масса тела, индекс Чарлсон, прием антиаритмических препаратов IC и III классов, приверженность к лекарственной терапии, $C_{0ч}$ лизиноприла ниже ТД, $C_{0ч}$ амлодипина ниже ТД, $C_{0ч}$ индапамида ниже ТД. Проведенный анализ не продемонстрировал статистически зна-

чимого влияния снижения концентрации $C_{0ч}$ одного из АГП (индапамида, лизиноприла и амлодипина) ниже ТД на величину дневного и ночного САД и ДАД: АД в группе пациентов с $C_{0ч}$ АГП ниже ТД статистически значимо не отличалось от АД в группе пациентов с $C_{0ч}$ АГП в ТД.

На следующем этапе исследования мы проанализировали влияние одновременного снижения $C_{0ч}$ двух АГП на АД. В анализируемой популяции было 64 пациента с $C_{0ч}$ лизиноприла, амлодипина и индапамида в ТД и 11 пациентов с $C_{0ч}$ амлодипина и индапамида ниже ТД ($C_{0ч}$ лизиноприла у этих пациентов была в ТД). Результаты ковариационного анализа (ANCOVA) представлены в таблице 3.

Было показано, что возраст оказывает влияние на величину дневного САД, дневного и ночного ДАД, а снижение $C_{0ч}$ амлодипина и индапамида ниже ТД влияют на дневное и ночное ДАД.

Снижение $C_{0ч}$ амлодипина и индапамида ниже ТД приводило к статистически значимому, с учетом влияния ковариат, повышению дневного ДАД на 9,08 мм рт. ст. (95% ДИ 2,39–15,77, $p = 0,009$) и ночного ДАД на 9,44 мм рт. ст. (95%

Таблица 2

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Сопутствующее лечение	Все пациенты (n = 183)
Лизиноприл, n (%)	154 (84,2 %)
Медиана суточной дозы лизиноприла, мг, Ме (Q1; Q3)	20 (11,25; 40)
Амлодипин, n (%)	181 (98,9 %)
Медиана суточной дозы амлодипина, мг, Ме (Q1; Q3)	5 (5; 10)
Индапамид, n (%)	174 (95,1 %)
Индапамид 2,5 мг, n (%)	105 (60,3 %)
Индапамид 1,5 мг, n (%)	69 (39,7 %)
Метопролол, n (%)	45 (24,6 %)
Медиана суточной дозы метопролола, мг, Ме (Q1; Q3)	50 (25; 75)
Другие бета-блокаторы, n (%)	69 (37,7 %)
Блокаторы минералокортикоидных рецепторов, n (%)	16 (8,7 %)
Петлевые диуретики, n (%)	5 (2,7 %)
Моксонидин, n (%)	11 (6 %)
Антиагреганты, n (%)	60 (32,8 %)
Гиполипидемическая терапия, n (%)	122 (66,7 %)
Оральные антикоагулянты, n (%)	44 (24%)
Антиаритмические препараты IC класса, n (%)	19 (10,4 %)
Антиаритмические препараты III класса, n (%)	31 (16,9 %)
Пероральные противодиабетические препараты, n (%)	18 (9,8 %)
Блокаторы протонной помпы, n (%)	27 (14,8 %)

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ КОВАРИАЦИОННОГО АНАЛИЗА (ANCOVA) ВЛИЯНИЯ ИЗУЧАЕМЫХ ФАКТОРОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Эффект	Среднее дневное САД		Среднее дневное ДАД		Среднее ночное САД		Среднее ночное ДАД	
	F	p	F	p	F	p	F	p
C _{0ч} лизиноприла в ТД, C _{0ч} амлодипина, индапамида ниже ТД	1,415	0,238	7,34	0,009	2,031	0,159	6,305	0,014
Возраст	9,016	0,004	17,45	< 0,001	0,349	0,557	6,116	0,016
Пол	0,001	0,979	0,03	0,859	0,098	0,755	0,111	0,740
Масса тела	0,008	0,930	2,40	0,126	2,344	0,131	0,070	0,792
Индекс Чарлсон	3,304	0,074	0,48	0,490	0,422	0,518	0,330	0,567
Прием антиаритмических препаратов IC класса	0,728	0,397	1,67	0,201	0,525	0,471	0,999	0,321
Прием антиаритмических препаратов III класса	0,232	0,631	0,50	0,481	1,538	0,219	1,334	0,252
Приверженность к лекарственной терапии	3,486	0,066	1,79	0,186	1,411	0,239	1,363	0,247

Примечание: АД — артериальное давление; ДАД — диастолическое АД; САД — систолическое АД; ТД — терапевтический диапазон; C_{0ч} — концентрация препарата перед его очередным приемом.

ДИ 1,93–16,94, p = 0,014) по сравнению с пациентами, у которых концентрации АГП находились в ТД (табл. 4).

В изучаемой выборке выявлен лишь один пациент, у которого концентрации всех трех препаратов находились ниже ТД, а показатели АД были значительно выше целевого порога/диапазона: САД день — 164 мм рт. ст., ДАД день — 102 мм рт. ст., САД ночь — 157 мм рт. ст., ДАД ночь — 97 мм рт. ст.

Обсуждение

Анализ фармакокинетики лекарственных веществ широко используется в клинической фармакологии при проведении терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) для повышения эффективности и безопасности лечения за счет поддержания их концентрации в границах ТД [24].

В кардиологии ТЛМ был разработан, в частности, для дигоксина (его высокая концентрация

Таблица 4

РЕЗУЛЬТАТЫ КОВАРИАЦИОННОГО АНАЛИЗА ANCOVA ПО ОЦЕНКЕ ВЛИЯНИЯ СНИЖЕНИЯ C_{0ч} АМЛОДИПИНА И ИНДАПАМИДА НИЖЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДИАПАЗОНА НА ПОКАЗАТЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Группа пациентов	Среднее дневное САД*, M ± SD, мм рт. ст.	Среднее дневное ДАД*, M ± SD, мм рт. ст.	Среднее ночное САД*, M ± SD, мм рт. ст.	Среднее ночное ДАД*, M ± SD, мм рт. ст.
C _{0ч} лизиноприла, амлодипина, индапамида в ТД (n = 64)	132,05 ± 28,8	74,22 ± 18,02	118,53 ± 33,75	63,10 ± 20,2
C _{0ч} лизиноприла в ТД, C _{0ч} амлодипина, индапамида ниже ТД (n = 11)	138,43 ± 19,68	83,30 ± 12,30	127,49 ± 23,04	72,54 ± 13,79
p-значение	0,238	0,009	0,159	0,014
95 % ДИ разности средних	-4,33–17,09	2,39–15,77	-3,58–21,49	1,93–16,94

*Средние значения указаны с учетом поправки на ковариаты

Примечание: АД — артериальное давление; ДАД — диастолическое АД; ДИ — доверительный интервал; САД — систолическое АД; ТД — терапевтический диапазон; C_{0ч} — концентрация препарата перед его очередным приемом.

у пациентов с сердечной недостаточностью связана с повышением смертности от всех причин [25]), варфарина (показано, что в особых клинических ситуациях, когда затруднительно достичь целевых показателей международного нормализованного отношения, мониторинг концентрации варфарина может быть полезен [26]). Разрабатываются подходы к мониторингованию сывороточной концентрации новых оральных антикоагулянтов. Установлено, что снижение их уровня в плазме меньше нижней границы ТД повышает риск развития инсульта, а превышение ТД — риск больших кровотечений [27].

ТЛМ может использоваться для профилактики развития кардиотоксичности противоопухолевых препаратов на фоне их относительной передозировки [28].

У пациентов с АГ ТЛМ может применяться для оценки приверженности пациентов к лечению [29–31]. Показано, что повышение приверженности к лечению за счет регулярного проведения ТЛМ повышает эффективность проводимого лечения без увеличения количества принимаемых АГП [32].

Также есть данные, что более низкая концентрация амлодипина может явиться причиной недостижения целевых показателей АД [33].

В настоящем исследовании была оценена роль снижения концентрации АГП ниже ТД в эффективности терапии АГ. Наиболее вероятная причина данного снижения — нарушение фармакокинетики АГП (замедление всасывания, ускорение биотрансформации и выведения), а не снижение приверженности, так как прием назначенных препаратов происходил в стационаре под контролем медперсонала, и фактор приверженности, оцененный по опроснику КОП-25, не оказал статистически значимого влияния на уровень АД.

Нами было показано, что снижение концентрации одного АГП ниже ТД не влияет на уровень АД, что обусловлено действием других препаратов, концентрации которых находились в границах ТД. При этом снижение концентрации двух препаратов ниже ТД (в нашем исследовании индапамида и амлодипина, $n = 11$ (6,0%)) может явиться причиной неэффективности терапии АГ. Эффект одновременного снижения концентрации индапамида и амлодипина ограничивался только ДАД, влияя только на уровень ДАД. При этом статистически значимого воздействия на показатели САД одновременное снижение $S_{0ч}$ индапамида и амлодипина не оказало.

Помимо концентрации АГП, в качестве ковариат, влияющих на показатели АД, нами анализировались следующие показатели: возраст, пол, масса тела, индекс Чарлсон, прием антиаритмических препаратов IС и III классов, приверженность к лекарственной терапии по данным опросника КОП-25.

Следует отметить, что из перечисленных выше факторов на АД статистически значимое влияние оказал только возраст (на дневное САД, дневное ДАД, ночное ДАД). При этом пол, масса тела, индекс Чарлсон, прием антиаритмических препаратов IС и III классов статистически значимо на показатели АД не влияли.

Следует также отметить, что количество пациентов, имеющих одновременное снижение $S_{0ч}$ индапамида и амлодипина ниже ТД, было относительно небольшим ($n = 11$), в связи с чем полученные нами данные требуют подтверждения на более крупной выборке.

В изучаемой популяции выявлен один пациент с концентрацией всех трех препаратов меньше нижней границы ТД, у которого показатели АД были существенно выше целевых значений.

Ограничения исследования

Ограничения данного исследования обусловлены малой выборкой в подгруппах пациентов с $S_{0ч}$ лизиноприла, с $S_{0ч}$ одновременно двух препаратов (индапамида и амлодипина) и с $S_{0ч}$ одновременно трех препаратов (индапамида, амлодипина и лизиноприла) ниже ТД. Также полученные результаты могут быть применены только к конкретным протестированным препаратам (индапамид, амлодипин и лизиноприл), а не к группам, которые они представляют. Проведение исследования на стационарном этапе обусловило контроль приема препаратов и высокую приверженность пациентов к лечению.

Заключение

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что снижение концентрации ниже ТД не менее двух АГП (в нашем исследовании амлодипина и индапамида) влияет на уровень АД. Мониторингование сывороточной концентрации АГП при проведении ТЛМ у пациентов с неконтролируемой АГ может быть полезным для повышения эффективности проводимой терапии. При этом необходима оценка концентрации всех принимаемых АГП.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants [published correction appears in *Lancet*. 2022;399(10324):520. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00061-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00061-7)]. *Lancet*. 2021;398(10304):957–980. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1)

2. Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Имаева А. Э., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Евстифеева С. Е. и др. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕРФ-2). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(4):450–466. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466>
- Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, Kapustina AV, Muromtseva GA, Evstifeeva SV, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Russian Federation (data of observational ESSERF-2 study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):450–466. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466>
3. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012;125(13):1635–1642. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064>
4. Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, Reynolds K, Calhoun DA, Kallantar-Zadeh K, et al. Comparative risk of renal, cardiovascular, and mortality outcomes in controlled, uncontrolled resistant, and nonresistant hypertension. *Kidney Int*. 2015;88(3):622–632. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.142>
5. Bangalore S, Bhatt DL, Steg PG, Weber MA, Boden WE, Hamm CW, et al. β -blockers and cardiovascular events in patients with and without myocardial infarction: post hoc analysis from the CHARISMA trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014;7(6):872–881. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001073>
6. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(9):6117. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6117>
- Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI, 2024 Clinical practice guidelines for hypertension in adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):6117. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6117>
7. De Geest S, Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2003;2(4):323. [https://doi.org/10.1016/S1474-5151\(03\)00091-4](https://doi.org/10.1016/S1474-5151(03)00091-4)
8. Egan BM, Zhao Y, Li J, Brzezinski WA, Todoran TM, Brook RD, et al. Prevalence of optimal treatment regimens in patients with apparent treatment-resistant hypertension based on office blood pressure in a community-based practice network. *Hypertension*. 2013;62:691–697. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01448>
9. Levy D, DeStefano AL, Larson MG, O'Donnell CJ, Lifton RP, Gavvas H, et al. Evidence for a gene influencing blood pressure on chromosome 17. Genome scan linkage results for longitudinal blood pressure phenotypes in subjects from the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2000;36(4):477–483. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.36.4.477>
10. Соколов А. В. Терапевтический лекарственный мониторинг. *Качественная клиническая практика*. 2002;(1):78–88
- Sokolov AV. Therapeutic drug monitoring. *Kachestvennaja Klinicheskaja Praktika*. 2002;(1):78–88. (In Russ.)
11. Rognstad S, Søråas CL, Bergland OU, Høiegggen A, Strømmen M, Helland A, et al. Establishing serum reference ranges for antihypertensive drugs. *Ther Drug Monit*. 2021;43(1):116–125. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000806>
12. Ensom MH, Davis GA, Cropp CD, Ensom RJ. Clinical pharmacokinetics in the 21st century. Does the evidence support definitive outcomes? *Clin Pharmacokinet*. 1998;34(4):265–279. <https://doi.org/10.2165/00003088-199834040-00001>
13. Bochner F, Tonkin A. The clinician and therapeutic drug monitoring in the 1990s. *Med J Aust*. 1993;158(6):422–426. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1993.tb121842.x>
14. Reynolds DJ, Aronson JK. ABC of monitoring drug therapy: making the most of plasma drug concentration measurements. *Br Med J*. 1993;306:48–51. <https://doi.org/10.1136/bmj.306.6869.48>
15. Versmissen J, van Steenkiste J, Koch BCP, Peeters LEJ. “Under pressure”: The role of therapeutic drug monitoring in the treatment of hypertension. *Br J Clin Pharmacol*. 2024;90(8):1884–1891. <https://doi.org/10.1111/bcp.16125>
16. Белоусов Ю. Б., Гуревич К. Г. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств: Спец. выпуск серии «Рациональная фармакотерапия». М.: Литтерра, 2005. 288 с.
- Belousov IuB, Gurevich KG. Clinical pharmacokinetics: the practice of drug dosing: a special issue of the series “Rational pharmacotherapy”. М.: Litterra, 2005. 288 p. (In Russ.)
17. Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В., Арутюнов Г. П., Баранова Е. И. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>
- Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>
18. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–383. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)
19. Драпкина О. М., Ливзан М. А., Мартынов А. И., Моисеев С. В., Николаев Н. А., Скирденко Ю. П. Первый российский консенсус по количественной оценке приверженности к лечению: основные положения, алгоритмы и рекомендации. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(1.2):259–271. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13039>
- Drapkina OM, Livzan MA, Martynov AI, Moiseev SV, Nikolaev NA, Skirdenko YuP. The first Russian expert consensus on the quantitative evaluation of the treatment adherence: pivotal issues, algorithms and recommendations. *Medical News of North Caucasus*. 2018;13(1.2):259–271. (In Russ.) <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13039>
20. Мыльников П. Ю., Шулькин А. В., Селезнев С. В., Попова Н. М., Якушин С. С., Якушева Е. Н. Способ количественного определения антигипертензивных лекарственных веществ в плазме крови: патент 2803887 Российская Федерация. № 2022124978; заявл. 23.09.2022; опублик. 21.09.2023, Бюл. № 7. 7 с.
- Mylnikov PY, Shchulkin AV, Seleznev SV, Popova NM, Yakushin SS, Yakusheva EN. Method for quantitative determination of antihypertensive medicinal substances in blood plasma: patent 2803887 Russian Federation. No. 2022124978; filed 23.09.2022; published 21.09.2023, Bull. No. 27.-7 p. (In Russ.)
21. Мыльников П. Ю., Транова Ю., Шулькин А. В., Селезнев С. В., Якушин С. С., Якушева Е. Н. Разработка и валидация методики количественного определения метопролола в плазме крови пациентов методом ВЭЖХ-МС/МС. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2022;10(4):361–372. <https://doi.org/10.23888/HMJ2022104361-372>
- Mylnikov PY, Tranova Y, Shul'kin AV, Seleznev SV, Yakushin SS, Yakusheva EN. Development and validation of a method for quantitative determination of metoprolol in blood plasma of patients by HPLC-MS/MS. *Eruditio Juvenium*. 2022;10(4):361–372. (In Russ.) <https://doi.org/10.23888/HMJ2022104361-372>
22. Regenthal R, Krueger M, Koeppel C, Preiss R. Drug levels: therapeutic and toxic serum/plasma concentrations of common drugs. *J Clin Monit Comput*. 1999;15(7–8):529–544. <https://doi.org/10.1023/a:1009935116877>
23. Schiavi P, Jochemsen R, Guez D. Pharmacokinetics of sustained and immediate release formulations of indapamide

after single and repeated oral administration in healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol.* 2000;14(2):139–146. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2000.tb00402.x>

24. Ates HC, Roberts JA, Lipman J, Cass AEG, Urban GA, Dincer C. On-site therapeutic drug monitoring. *Trends Biotechnol.* 2020;38:1262–1277. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2020.03.001>

25. Rathore SS. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *J Am Med Assoc.* 2003;289(7):871. <https://doi.org/10.1001/jama.289.7.871>

26. Sun S, Wang M, Su L, Li J, Li H, Gu D. Study on warfarin plasma concentration and its correlation with international normalized ratio. *J Pharm Biomed Anal.* 2006;42(2):218–222. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2006.03.019>

27. Wieland E, Shipkova M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug monitoring of direct-acting oral anticoagulants: where do we stand? *Ther Drug Monit.* 2019;41(2):180–191. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000594>

28. Pruis MA, Veerman GDM, Hassing HC, Lanser DAC, Paats MS, van Schaik RHN, et al. Cardiac toxicity of alectinib in patients with ALK + lung cancer: outcomes of cardio-oncology follow-up. *JACC CardioOncol.* 2023;5(1):102–113. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.09.006>

29. Hamdidouche I, Jullien V, Boutouyrie P, et al. Routine urinary detection of antihypertensive drugs for systematic evaluation of adherence to treatment in hypertensive patients. *J Hypertens.* 2017;35(9):1891–1918. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001402>

30. Селезнев С. В., Мыльников П. Ю., Щулькин А. В., Якушин С. С. Оценка приверженности к лечению пациентов с артериальной гипертензией на основании данных терапевтического лекарственного мониторинга. *Терапия.* 2024;10(9):32–38. <https://doi.org/10.18565/therapy.2024.9.32-38>

Seleznev SV, Mylnikov PYu, Shchulkin AV, Yakushin SS. Evaluation of treatment adherence in patients with arterial hypertension based on therapeutic drug monitoring data. *Therapy.* 2024;10(9):32–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2024.9.32-38>

31. Ионов М. В., Емельянов И. В., Конради А. О. Прямые методы оценки приверженности к антигипертензивной терапии: контролируемый прием препаратов и терапевтический лекарственный мониторинг. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2025;21(3):234–243. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2025-3192>

Ionov MV, Emelyanov IV, Konradi AO. Direct methods for assessing adherence to antihypertensive therapy: witnessed intake and therapeutic drug monitoring. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2025;21(3):234–243. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2025-3192>

32. Raheja P, Arbique D, Das SR, Halm EA, Kaplan NM, Vongpatanasin W. Therapeutic drug monitoring facilitates blood pressure control in resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(8):834–835. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.067>

33. Rognstad S, Søråas CL, Brunborg C, Halvorsen LV, Brobak KM, Olsen E, et al. Pharmacokinetic variability of amlodipine serum concentration and effect on blood pressure in patients treated for hypertension. *Pharmacol Res Perspect.* 2025;13(4): e70140. <https://doi.org/10.1002/prp2.70140>

Вклад авторов

С. В. Селезнев — сбор данных, анализ данных, статистическая обработка данных, редактирование текста рукописи; А. В. Щулькин — концепция исследования, разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, редактирование

текста, утверждение текста рукописи; П. Ю. Мыльников — проведение лабораторных анализов; С. С. Якушин — критический обзор, научное редактирование, научное руководство. Все авторы прочли, одобрили финальную версию и выразили согласие с подачей ее на рассмотрение в журнал, а также утвердили исправленную версию.

Author contributions

S. V. Seleznev — data acquisition, data analysis, statistical data processing, manuscript correction; A. V. Shchulkin — study concept, study design development, data analysis, drafting the manuscript; P. Yu. Mylnikov — laboratory processing; S. S. Yakushin — critical review, scientific editing, supervision. All authors have approved the final version of the manuscript and its submission to the journal, as well as the revised version.

Информация об авторах

Селезнев Сергей Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова», Рязань, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4069-8082>, e-mail: sv.seleznev@gmail.com;

Щулькин Алексей Владимирович — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры фармакологии Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова», Рязань, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1688-0017>, e-mail: alekseyshulkin@rambler.ru;

Мыльников Павел Юрьевич — кандидат биологических наук, доцент кафедры фармакологии Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова», Рязань, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7829-2494>, e-mail: dukeviperr@gmail.com;

Якушин Сергей Степанович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова», Рязань, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1394-3791>, e-mail: prof.yakushin@gmail.com.

Author information

Sergey V. Seleznev, MD, PhD, Associate Professor, Department of Therapy with the Course of Medico-Social Expertise, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4069-8082>, e-mail: sv.seleznev@gmail.com;

Alexey V. Shchulkin, MD, PhD, Associate Professor, Pharmacology Department, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1688-0017>, e-mail: alekseyshulkin@rambler.ru;

Pavel Yu. Mylnikov, PhD, Associate Professor, Pharmacology Department, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7829-2494>, e-mail: dukeviperr@gmail.com;

Sergey S. Yakushin, MD, PhD, Professor, Head, Department of Therapy with the Course of Medico-Social Expertise, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1394-3791>, e-mail: prof.yakushin@gmail.com.