



Фармакокинетика валсартана у пациентов с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией

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

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Минздрава России, Рязань, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Артериальная гипертензия (АГ) широко распространена во всём мире. К сожалению, лишь небольшая часть пациентов достигает целевых показателей артериального давления (АД). Одной из возможных причин неэффективности лечения АГ являются особенности фармакокинетики антигипертензивных препаратов.

Цель. Оценить фармакокинетику валсартана у пациентов с АГ.

Методы. Проведено открытое когортное исследование. В анализ включены 28 пациентов, из них 15 (53,6 %) с неконтролируемой АГ. Все пациенты регулярно принимали валсартан, амлодипин, индапамид в течение месяца. Утром натощак перед и через 2 ч после приёма валсартана у всех больных брали образцы венозной крови для оценки его концентрации методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией.

Результаты. По основным сопутствующим заболеваниям пациенты двух групп были сопоставимы. C_{0h} и C_{2h} валсартана статистически значимо не отличалась у пациентов с контролируемой и неконтролируемой АГ. У 39,3 % пациентов C_{0h} и C_{2h} валсартана находились в границах терапевтического диапазона (ТД). У 50 % пациентов C_{0h} не достигла нижней границы ТД, а у трёх пациентов концентрация валсартана превысила верхнюю границу ТД, у одного из них превышала верхнюю границу ТД почти в три раза. У 13 пациентов, которым валсартан не был рекомендован к приёму, он был найден в следовых количествах.

Заключение. Таким образом, для повышения эффективности и безопасности терапии валсартаном целесообразно мониторирование его концентрации в сыворотке крови.

Ключевые слова: фармакокинетика; валсартан; артериальная гипертензия; высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией

Для цитирования:

Селезнев С. В., Мыльников П. Ю., Шулькин А. В. Фармакокинетика валсартана у пациентов с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2025;(1):69–75. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-1-69-75>. EDN: XGAUKX

Поступила: 07.12.2024. **В доработанном виде:** 20.01.2025. **Принята к печати:** 12.02.2025. **Опубликована:** 31.03.2025.

Valsartan pharmacokinetics in patients with controlled and uncontrolled arterial hypertension

Sergey V. Seleznev, Pavel Yu. Mylnikov, Aleksey V. Shchulkin
Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

Abstract

Relevance. Arterial hypertension (AH) is widespread throughout the world. Unfortunately, only a small proportion of patients achieve target blood pressure (BP). One of the possible reasons for the ineffectiveness of AH treatment is the pharmacokinetics of antihypertensive drugs.

Objective. To test valsartan pharmacokinetics in patients with AH.

Material and methods. An open cohort study was conducted. The analysis included 28 patients, including 15 (53.6 %) with uncontrolled AH. All patients regularly took valsartan, amlodipine, indapamide for a month. In the morning before and 2 hours after taking valsartan, venous blood samples were taken from all patients to assess its concentration using high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry.

Results. Patients of the two groups were comparable in terms of major comorbidities. C_{0h} and C_{2h} of valsartan did not statistically differ in patients with controlled and uncontrolled AH. In 39.3 % of patients, C_{0h} and C_{2h} of valsartan were within the therapeutic range (TD). In 50 % of patients, C_{0h} did not reach the lower limit of TD, and in three patients, the concentration of valsartan exceeded the upper limit of TD, in one of them it exceeded the upper limit of TD almost three times. In 13 patients for whom valsartan was not recommended, it was found in trace amounts.

Conclusion. Thus, to improve the efficacy and safety of valsartan therapy, it is advisable to monitor its concentration in the blood serum.

Keywords: pharmacokinetics; valsartan; arterial hypertension; high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry

For citations:

Seleznev SV, Mylnikov PYu, Schulkin AV. Valsartan pharmacokinetics in patients with controlled and uncontrolled arterial hypertension. *Farmakokinetika i farmakodina-mika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2025;(1):69–75. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-1-69-75>. EDN: XGAUKX

Received: 07.12.2024. **Revision received:** 20.01.2025. **Accepted:** 12.02.2025. **Published:** 31.03.2025.

Введение / Introduction

Артериальная гипертензия (АГ) широко распространена во всём мире [1]. Исследование ЭССЕ-РФ показало, что в 2017 г. в России встречаемость АГ среди взрослого населения в России составила 44,2 % [2].

К большому сожалению, лишь небольшая доля пациентов, страдающих АГ, достигают целевых показателей артериального давления (АД) — от 10 до 44 % [3, 4], что существенно повышает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [5–7].

Одной из возможных причин неэффективности лечения может являться изменение фармакокинетики антигипертензивных препаратов, когда после их приёма не достигаются терапевтические концентрации в плазме/сыворотке крови [8].

Ранее нами были изучены концентрации амлодипина [9] и лизиноприла [10] у пациентов с контролируемой и неконтролируемой АГ.

Целью данной работы явился анализ фармакокинетики антагониста рецепторов ангиотензина II (БРА) валсартана у пациентов с АГ.

Материалы и методы / Materials and methods

Проведено клиническое одноэтапное контролируемое исследование на базе Рязанского областного клинического кардиологического диспансера (г. 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 были следующими:

- возраст старше 18 лет;
- подписанная форма информированного согласия;
- установленный диагноз АГ на основании клинических рекомендаций «Артериальная гипертензия у взрослых», утверждённых Научно-практическим советом Минздрава РФ, 2020 г. [11];
- обязательное соблюдение пациентами рекомендаций по модификации образа жизни в соответствии с клиническими рекомендациями «Артериальная гипертензия у взрослых», утверждёнными Научно-практическим советом Минздрава РФ, 2020 г. [11].
- регулярный приём блокатора ренин в течение месяца, возможно, в фиксированных комбинациях, в стабильных дозировках;
- фертильные пациентки женского пола должны использовать надлежащие методы контрацепции на протяжении всего периода исследования.

Критерий исключения:

- связь пациента с организацией или проведением исследования;
- беременность.

Всем пациентам проводилось плановое обследование, которое включало: антропометрию, оценку АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), общий и биохимический анализы крови, анализ мочи, эхокардиографию.

Кроме того, всем пациентам проводилось круглосуточное мониторирование артериального давления (СМАД). По результатам СМАД были сформированы две группы пациентов:

1. *Контролируемая АГ.* Пациенты, которые по данным СМАД соответствовали следующим критериям: среднесуточное систолическое артериальное давление (САД) < 135 мм рт. ст., среднесуточное диастолическое артериальное давление (ДАД) < 85 мм рт. ст., среднее ночное САД < 120 мм рт. ст., среднее ночное ДАД < 80 мм рт. ст.

2. *Неконтролируемая АГ.* Пациенты, 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.

После рандомизации утром перед следующим приёмом антигипертензивных препаратов и через 2 ч после проводился сбор образцов венозной крови для оценки концентрации валсартана методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией с помощью хроматографа Ultimate 3000 и масс-спектрометра TSQ Fortis (ThermoFisher).

В качестве внутреннего стандарта использовали фексофенадин в концентрации 10 нг/мл. Для пробоподготовки к 200 мкл сыворотки крови добавляли 600 мкл метанола в внутренним стандартом, встряхивали на шейкере 1 минуту, а затем центрифугировали при 19000×g (Avanti JXN-3, Beckman Coulter) в течение 10 минут при 4 °С. 600 мкл супернатанта переносили в вials и помещали в автосамплер для дальнейшего анализа. Объём инъекции составил 20 мкл. Для хроматографического анализа использовали колонку UCT Selectra C18 4,6×100 мм, 3 мкм, 100А с предколонкой Selectra C18 Guard Cartridges SLC-18GDC46-3UM, температуру 35 °С, градиентный режим элюирования (соотношение 0,1 % муравьиной кислоты/ацетонитрила: 0 мин — 80 %/20 %, 0,1 мин — 60 %/40 %, 6 мин — 15 %/85 %, 10 мин — 15 %/95 %, 10 мин — 80 %/20 %) и скорость потока 400 мкл/мин.

Условия детектирования были следующими: ионизация электроспреем в положительном режиме, напряжение 3500 В, температура испарителя 350 °С, температура трубки для переноса ионов 300 °С, режим — мониторинг множественных реакций (MRM).

Оценивали следующие переходы: для валсартана 436,2 → 206,3* (энергия столкновения 27 В, напряжение линз 104 В), 436,2 → 234,9 (энергия столкновения 18 В, напряжение линз 104 В), для

фексофенадина 502,3 → 171 (энергия столкновения 27 В, напряжение линз 110 В), 502,3 → 466,2* (энергия столкновения 27 В, напряжение линз 110 В).

Аналитический метод был валидирован по следующим параметрам: селективность, калибровочная кривая, точность, прецизионность, предел количественного определения, перенос образца, стабильность образца и матричный эффект.

Линейность была получена путём построения различных калибровочных кривых в пределах концентрации 1–1000 нг/мл. Калибровочные кривые показали хорошую линейность с коэффициентами корреляции ($R^2 \geq 0,99$) в диапазоне от 1 до 1000 нг/мл [12].

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 использовался тест Манна–Уитни. Значения частот сравнивались с помощью точного критерия Фишера. Полученные результаты представлены в таблицах и графиках в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$) при нормальном распределении данных или медианы, верхних и нижних квартилей ($Me (Q1; Q2)$) для ненормального распределения.

Результаты / Results

В исследование было включено 28 пациентов, из которых целевые показатели АД были достигнуты у 13 человек (46 %).

Демографические показатели пациентов приведены в таблице 1.

Пациенты с контролируемой и неконтролируемой АГ статистически значимо не отличались ни по полу, ни по среднему возрасту, ни по медиане массы тела. Результаты СМАД представлены в таблице 2.

Пациенты в сравниваемых группах статистически значимо отличались по дневному САД, ДАД и ночному САД. Статически значимых отличий по ночному ДАД в сравниваемых группах выявлено не было.

Информация по сопутствующим заболеваниям представлена в таблице 3.

По основным сопутствующим заболеваниям пациенты двух групп были сопоставимы между собой. Частота заболеваний желудочно-кишечного тракта и почек, которые могли повлиять на фармакокинетику валсартана, в двух группах была сопоставима.

Медиана суточной дозы и режим приёма валсартана представлен в таблице 4. Ни медиана суточной дозы, ни кратность приёма изучаемого препарата статистически значимо не отличались у пациентов с контролируемой и неконтролируемой АГ. Также статистически значимые различия не были выявлены при сопоставлении равновесной концентрации ($C_{0ч}$) и концентрации через 2 часа после приема ($C_{2ч}$) анализируемого препарата.

Таблица 1

Демографические данные пациентов

Table 1

Patient demographics

Показатель	Вся выборка (n = 28)	Неконтролируемая АГ (n = 13)	Контролируемая АГ (n = 15)	p (Стьюдента, Манна–Уитни, точный критерий Фишера)
Пол, муж	11 (39,3 %)	6 (46,2 %)	5 (33,3 %)	0,7
Средний возраст, лет	63,6 (12)	60,5 (14,4)	66,4 (9,2)	0,19
Масса тела, кг	89 (79,3; 98,5)	90 (82; 100)	87 (75,5; 98)	0,34

Таблица 2

Данные суточного мониторинга АД (Me (Q1; Q2))

Table 2

Data of daily blood pressure monitoring (Me (Q1; Q2))

Показатель	Вся выборка (n = 28)	Неконтролируемая АГ (n = 13)	Контролируемая АГ (n = 15)	p (Манна–Уитни)
САД день, мм рт. ст.	130 (122,5; 141,3)	142 (139; 157)	123 (118,5; 125,5)	<0,001
ДАД день, мм рт. ст.	75,5 (66,8; 82,3)	83 (75; 91)	67 (61,5; 77)	0,002
САД ночь, мм рт. ст.	115 (107,5; 121,5)	126 (117; 148)	109 (103,5; 115)	0,003
ДАД ночь, мм рт. ст.	57,5 (52,8; 67)	63 (54; 76)	55 (49,5; 65)	0,065

Таблица 3

Сопутствующие заболевания

Table 3

Concomitant diseases

Показатель	Вся выборка (n = 28)	Неконтролируемая АГ (n = 13)	Контролируемая АГ (n = 15)	p (точный критерий Фишера)
Коронарный атеросклероз	7 (25%)	4 (30,8 %)	3 (20 %)	0,67
ХСН есть	6 (21,4%)	2 (15,4 %)	4 (26,7 %)	0,65
Перенесённое ОНМК	1 (3,6%)	0 (0 %)	1 (6,7 %)	1
Фибрилляция предсердий	11 (39,3%)	4 (30,8 %)	7 (46,7 %)	0,46
Сахарный диабет	5 (17,9%)	3 (23,1 %)	2 (13,3 %)	0,63
Заболевания почек и мочевыводящих путей	11 (39,3%)	7 (53,8 %)	4 (26,7 %)	0,24
Патология желудочно-кишечного тракта	12 (42,9%)	6 (46,2 %)	6 (40 %)	1

Таблица 4

Медиана суточной дозы, режим приёма $C_{0ч}$ и $C_{2ч}$ валсартана

Table 4

Median daily dose, dosing regimen of valsartan C_{0h} and C_{2h}

Показатель	Вся выборка (n = 28)	Неконтролируемая АГ (n = 13)	Контролируемая АГ (n = 15)	p (Манна-Уитни, точный критерий Фишера)
Медиана суточной дозы, мг	160 (97,1; 320)	80 (80; 160)	80 (60; 160)	0,65
Однократный приём	2 (7,1 %)	1 (7,7 %)	1 (6,7 %)	1
Двухкратный приём	26 (92,9 %)	12 (92,3 %)	14 (93,3 %)	
$C_{0ч}$, нг/мл	698,6 (431,7; 1019,1)	844,9 (549,5; 1154)	521,3 (362,8; 1014,2)	0,4
$C_{2ч}$, нг/мл	1 651,9 (835,6; 3191)	1 609,4 (843; 3323,1)	1 694,4 (836,3; 3075,8)	0,8

Согласно данным литературы, терапевтический диапазон (ТД) концентрации валсартана в сыворотке крови составляет 800–6000 нг/мл [13].

Диаграмма рассеивания $C_{0ч}$ и $C_{2ч}$ валсартана в зависимости от суточной дозы представлена на рисунке 1.

Обращает на себя внимание один случай почти трёхкратного превышения верхней границы ТД $C_{0ч}$ и два случая незначительного превышения ТД $C_{2ч}$ валсартана.

Мы сопоставили концентрацию валсартана, а также её соответствие ТД у пациентов с контролируемой и неконтролируемой АГ (табл. 5).

Было установлено, что лишь около 40 % пациентов имели концентрацию валсартана в крови, соответствующую ТД. У 2 пациентов (1 — в группе контролируемой АГ, 1 — в группе неконтролируемой АГ) концентрация валсартана превышала терапевтический диапазон. У 5 пациентов ни $C_{0ч}$, ни $C_{2ч}$ не достигли нижней границы ТД. У одного пациента из группы контролируемой АГ валсартан не был обнаружен ни в одной пробе сыворотки крови.

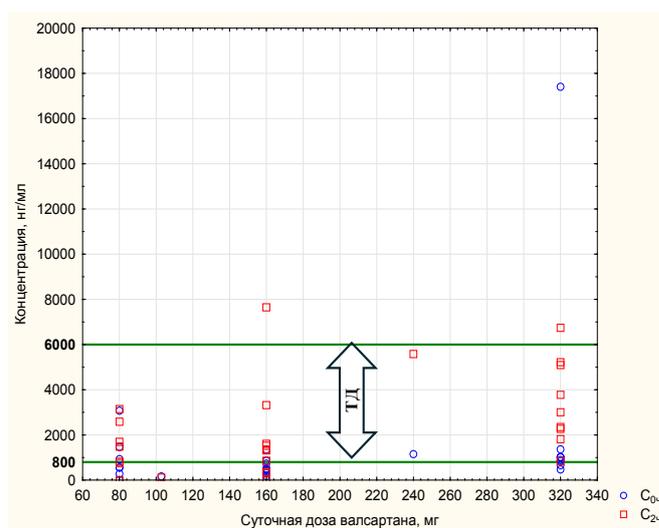


Рис. 1. Диаграмма рассеивания концентрации валсартана в зависимости от суточной дозы

Fig. 1. Scatter plot of valsartan concentrations as a function of daily dose

Результаты анализа крови на концентрацию валсартана и её соответствие терапевтическому диапазону

Table 5

Results of blood analysis for valsartan concentration and its compliance with the therapeutic range

Показатель	Вся выборка (n = 28)	Неконтролируемая АГ (n = 13)	Контролируемая АГ (n = 15)	p (точный критерий Фишера)
Соответствует ТД				
$C_{0ч}$, $C_{2ч}$ в ТД	11 (39,3 %)	6 (46,2 %)	5 (33,3 %)	0,7
Потенциальная передозировка				
$C_{0ч}$ и $C_{2ч}$ выше верхней границы ТД	1 (3,6 %)	0 (0 %)	1 (6,7 %)	1
$C_{0ч}$ в ТД, $C_{2ч}$ выше верхней границы ТД	1 (3,6 %)	1 (7,7 %)	0 (0 %)	0,46
Низкая концентрация				
$C_{0ч}$ и $C_{2ч}$ ниже нижней границы ТД	5 (17,9 %)	3 (23,1 %)	3 (13,3 %)	1
$C_{0ч}$ ниже нижней границы ТД, $C_{2ч}$ в ТД	9 (32,1 %)	3 (23,1 %)	6 (40 %)	0,43
Препарат не найден	1 (3,6 %)	0 (0 %)	1 (6,7 %)	1

Следует также отметить, что среди участников исследования, которым валсартан не был назначен, у 13 пациентов данный препарат был выявлен в анализируемых пробах — у 7 (7,1 %) пациентов в группе неконтролируемой и 6 (7,1 %) — в группе контролируемой АГ, $p = 0,75$).

Обсуждение / Discussion

Валсартан является одним из представителей фармакологического класса БРА, являющимся одним из основных в лечении АГ [11] и характеризующимся меньшей частотой побочных эффектов по сравнению с другими классами антигипертензивных препаратов [7, 14].

Валсартан является активной молекулой, не требующей предварительного пресистемного метаболизма [15]. Для валсартана характерен дозозависимый антигипертензивный эффект [16]. После всасывания максимальная концентрация валсартана в плазме крови достигается через 2–4 ч после приёма [17].

Биотрансформация валсартана осуществляется цитохромом CYP2C8, мутации в гене, которого приводят к существенному замедлению его метаболизма и увеличению C_{max} и AUC [18].

В ходе настоящего исследования в российской популяции впервые была оценена фармакокинетика валсартана у пациентов с контролируемой и неконтролируемой АГ.

Сопоставление $C_{0ч}$ и $C_{2ч}$ валсартана у пациентов с контролируемой и неконтролируемой АГ статистически значимых различий не выявило. Это может свидетельствовать о том, что фармакокинетика

валсартана не вносит существенного вклада в неэффективность лечения АГ.

При определении соответствия концентраций валсартана ТД установлено, что лишь у 39,3 % пациентов $C_{0ч}$ и $C_{2ч}$ находились в границах ТД, что может гарантировать достаточную эффективность и безопасность лечения. У 50 % пациентов $C_{0ч}$ не достигла нижней границы ТД, что говорит о возможном резерве увеличения дозы для достижения ТД.

У трёх пациентов в одной из анализируемых точек концентрация валсартана превысила верхнюю границу ТД, при этом у одного из них $C_{0ч}$ превысила верхнюю границу ТД почти в 3 раза. Данный факт может быть следствием как бесконтрольного приёма препарата, так и полиморфизма системы цитохромов, приводящего к замедлению метаболизма данного препарата и росту его плазменной концентрации [18].

При этом у одного пациента валсартан в сыворотке крови выявлен не был. Причиной невыявления валсартана может явиться неприверженность пациента к лечению, а также нарушение всасывания препарата в желудочно-кишечном тракте [19].

Интересным является также факт выявления валсартана в следовых количествах у пациентов, которые принимали ингибитор ангиотензинпревращающего фермента лизиноприл, а валсартан не был рекомендован к приёму (7,1 %), что является следствием несоблюдения врачебных рекомендаций и потенциально может привести к нежелательным лекарственным реакциям вследствие комбинирования двух препаратов, влияющих на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [20].

Заключение / Conclusion

Таким образом, в ходе настоящего исследования установлено, что эффективность лечения артериальной гипертензии не зависит от концентрации валсартана в сыворотке крови. При этом у 50 % пациентов как с контролем, так и без контроля АД равновесная концентрация валсартана в плазме крови находится ниже нижней границы ТД, что свидетельствует о том, что пациенты принимают

данный лекарственный препарат не эффективно. У 3 пациентов концентрация валсартана превышала терапевтический диапазон, что может привести к развитию нежелательных лекарственных реакций, а у 13 пациентов, которым валсартан не был назначен, он был выявлен в следовых количествах. Полученные результаты свидетельствуют о том, что мониторинг концентрации валсартана в сыворотке крови может быть полезным для повышения эффективности и безопасности проводимой терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. *Селезнев С. В.* — ответственен за выполнение клинической части исследования, статистический анализ полученных результатов; *Мыльников П. Ю.* — выполнение ВЭЖХ-МС/МС анализа; *Шулькин А. В.* — автор научной идеи, дизайна, общей концепции исследования, занимался обработкой, интерпретацией полученных данных и окончательной корректурой статьи.

Финансирование

Работа поддержана грантом Президента РФ № МД-13.10.2022.3.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The team of authors declares that there is no conflict of interest in the preparation of this article.

Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. *Seleznev SV* — responsible for the implementation of the clinical part of the study, statistical analysis of the obtained results; *Mylnikov PYu* — performing HPLC-MS/MS analysis; *Shchulkin AV* — author of the scientific idea, design, general concept of the study, was engaged in processing, interpretation of the obtained data and final proofreading of the article.

Funding

Работа поддержана грантом Президента РФ № МД-13.10.2022.3.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Селезнев Сергей Владимирович — к. м. н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, Российская Федерация
e-mail: sv.seleznev@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4069-8082>

Sergey V. Seleznev — PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with a Course in Medical and Social Expertise, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation
e-mail: sv.seleznev@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4069-8082>

Мыльников Павел Юрьевич — к. б. н., доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку
e-mail: dukevipr@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7829-2494>

Pavel Yu. Mylnikov — PhD, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Pharmacology Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation
Corresponding author
e-mail: dukevipr@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7829-2494>

Шулькин Алексей Владимирович — д. м. н., доцент, профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, Российская Федерация
e-mail: alekseyshulkin@rambler.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1688-0017>

Aleksey V. Shchulkin — PhD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Pharmacology, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation
e-mail: alekseyshulkin@rambler.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1688-0017>

Список литературы / References

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC 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). *Eur Heart J*. 2013 Jul;34(28):2159-219. doi: 10.1093/eurheartj/ehf151.
- Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э., и др. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(4):450-466. [Balanova YA, Shalnova SA, Imaeva AE. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSE-RF-2 Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):450-466. (In Russ.)]. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
- Fang J, Alderman MH, Keenan NL, et al. Hypertension control at physicians' offices in the United States. *Am J Hypertens*. 2008 Feb;21(2):136-42. doi: 10.1038/ajh.2007.35.
- Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J Hypertens*. 2009 May;27(5):963-75. doi: 10.1097/hjh.0b013e3283282f65.
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016 Mar 5;387(10022):957-967. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002 Dec 14;360(9349):1903-13. doi: 10.1016/s0140-6736(02)11911-8.
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014 Dec;32(12):2285-95. doi: 10.1097/HJH.0000000000000378.
- Punt AM, Stienstra NA, van Kleef MEA, 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 Jul 15;1121:103-110. doi: 10.1016/j.jchromb.2019.05.013.
- Селезнёв С.В., Косяков А.В., Мильников П.Ю., и др. Фармакокинетика амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией. *Доктор.Ру*. 2024;23(1):27-32. [Seleznev SV, Kosyakov AV, Mylnikov PYu, et al. Pharmacokinetics of amlodipine in patients with arterial hypertension. *Doctor.Ru*. 2024;23(1):27-32. (In Russ.)]. doi: 10.31550/1727-2378-2024-23-1-27-32.
- Селезнев С.В., Шулькин А.В., Косяков А.В., и др. Фармакокинетика лизиноприла у пациентов с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией. *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*. 2023;24(4):25-34. [Seleznev SV, Shchulkin AV, Kosyakov AV, et al. Farmakokinetika lizinopriila u pacientov s kontroliruemoj i nekontroliruemoj arterial'noj gipertenziej. *Nauchno-medicinskij vestnik Central'nogo Chernozem'ya*. 2023;24(4):25-34. (In Russ.)]. doi: 10.18499/1990-472X-2023-24-4-[%]p.
- Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. [Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Мильников П.Ю., Шулькин А.В., Селезнев С.В., и др. Разработка и валидация метода количественного определения лизиноприла, индапамида, метопролола, валсартана и амлодипина в сыворотке крови людей методом ВЭЖХ-МС/МС. *Химико-фармацевтический журнал*. 2024;58(3):49-53. [Mylnikov PYu, Shchulkin AV, Seleznev SV, et al. Development and validation of a method for quantitative determination of lisinopril, indapamide, metoprolol, valsartan and amlodipine in human serum by HPLC-MS/MS. *Chemical and Pharmaceutical Journal*. 2024;58(3):49-53. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0023-1134-2024-58-3-49-53.
- Sutherland JJ, Morrison RD, McNaughton CD, et al. Assessment of Patient Medication Adherence, Medical Record Accuracy, and Medication Blood Concentrations for Prescription and Over-the-Counter Medications. *JAMA Netw Open*. 2018 Nov 2;1(7):e184196. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.4196.
- Kronish IM, Woodward M, Sergie Z, et al. Meta-analysis: impact of drug class on adherence to antihypertensives. *Circulation*. 2011. Apr 19;123(15):1611-21. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.983874.
- Леонова М.В. Клиническая фармакология антагонистов рецепторов АТ II: особенности валсартана. *Медицинский совет*. 2014;(17):66-71. [Leonova MV. Klinicheskaya farmakologiya antagonistov receptorov AT II: osobennosti valsartana. *Medicinskij sovet*. 2014;(17):66-71. (In Russ.)].
- Israili ZH. Clinical pharmacokinetics of angiotensin II (AT1) receptor blockers in hypertension. *J Hum Hypertens*. 2000 Apr;14 Suppl 1:S73-86. doi: 10.1038/sj.jhh.1000991.
- Waldmeier F, Flesch G, Müller P, et al. Pharmacokinetics, disposition and biotransformation of [¹⁴C]-radiolabelled valsartan in healthy male volunteers after a single oral dose. *Xenobiotica*. 1997 Jan;27(1):59-71. doi: 10.1080/004982597240767.
- Cabaleiro T, Román M, Ochoa D, et al. Evaluation of the relationship between sex, polymorphisms in CYP2C8 and CYP2C9, and pharmacokinetics of angiotensin receptor blockers. *Drug Metab Dispos*. 2013 Jan;41(1):224-9. doi: 10.1124/dmd.112.046292.
- Ward N. The impact of intestinal failure on oral drug absorption: a review. *J Gastrointest Surg*. 2010 Jun;14(6):1045-51. doi: 10.1007/s11605-009-1151-9.
- McAlister FA, Zhang J, Tonelli M, et al. The safety of combining angiotensin-converting-enzyme inhibitors with angiotensin-receptor blockers in elderly patients: a population-based longitudinal analysis. *CMAJ*. 2011 Apr 5;183(6):655-62. doi: 10.1503/cmaj.101333.