

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования «Российская медицинская
академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

БОЯРКО Алексей Владимирович

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ I-II СТЕПЕНИ ЛОЗАРТАНОМ:
ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД**

3.1.18. – Внутренние болезни

3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
Синицина Ирина Ивановна,
доктор медицинских наук, доцент;
Сычев Дмитрий Алексеевич,
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН,
профессор РАН

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1. Эпидемиология артериальной гипертензии	16
1.2. Антигипертензивная терапия, цели и задачи	17
1.3. Место АРА II в лечении артериальной гипертензии.....	19
1.4. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики лозартана	24
1.5. Фармакогенетика АРА II лозартана	31
1.6. Оценка метаболической активности изофермента CYP2C9 на основе лозартанового теста.....	35
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	38
2.1. Дизайн исследования	38
2.2 Исследуемая популяция	46
2.3 Клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования.....	50
2.4 Методика генотипирования полиморфных маркеров CYP2C9*2 (rs1799853), CYP2C9*3 (rs1057910) гена CYP2C9	52
2.5 Определение метаболической активности изофермента цитохрома P450 CYP2C9.....	54
2.6 Характеристика используемого препарата.....	56
2.7 Статистическая обработка полученных данных.....	58
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	59
3.1 Влияние полиморфизма гена CYP2C9 на клинико-демографические данные..	59
3.2 Результат генотипирования полиморфных маркеров CYP2C9*2 (rs1799853), CYP2C9*3 (rs1057910) гена CYP2C9	60
3.3 Влияние полиморфизма гена CYP2C9 на антигипертензивный эффект лозартана по данным суточного мониторингирования артериального давления	62
3.4 Влияние полиморфизма гена CYP2C9 на изменение дозы лозартана.....	79
3.5 Влияние полиморфизма гена CYP2C9 на метаболическую активность изофермента цитохрома P450 2C9 (CYP2C9)	87
3.6 Изучение гипотензивного действия лозартана у больных артериальной гипертензией I-II ст., ассоциация с полиморфизмом гена CYP2C9.....	95
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	106
ВЫВОДЫ	110
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	112
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	116

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации

«Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной медико-социальной проблемой в связи с высокой заболеваемостью, инвалидностью и смертностью. Результаты эпидемиологических исследований показывают, что в странах Западной Европы, Северной Америки, Австралии, Японии и др. в связи с внедрением профилактических программ, за последние 10–15 лет отмечается тенденция к снижению инвалидности и смертности от ССЗ» [70, 173]. «В Российской Федерации напротив, отмечается стабильный рост этих показателей. Эпидемиологическая ситуация в РФ помимо высокой заболеваемости и смертности, характеризуется и «омоложением» сердечно-сосудистой патологии» [19, 52].

Данные Всероссийского научного общества кардиологов демонстрируют, что смертность от ССЗ в РФ составляет около 700 человек в год на 100 000 населения, что значительно выше, чем в Западной Европе, США и Японии [24, 53]. По статистике в России за 2020 г. смертность от ССЗ составила более 900 тысяч человек. Известно, что значимый вклад в структуру сердечно-сосудистой смертности вносит распространенность в популяции факторов риска (ФР), к которым относятся артериальная гипертензия (АГ), метаболические нарушения, ожирение, курение, чрезмерное употребление алкоголя, низкая физическая активность, сопутствующие заболевания [18, 100]. Доказано, что коррекция ФР позволяет значительно снизить показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [4, 24].

Артериальная гипертензия (АГ) – «основной фактор риска (ФР), определяющий прогноз заболеваемости и летальности от ССЗ среди населения России» [51]. На протяжении последних 15 лет распространенность АГ в нашей стране сохраняется на уровне около 40%. АГ регистрируется у 58% мужского и у 37% женского населения [18, 50]. В амбулаторной практике АГ занимает ведущую позицию среди ССЗ как самое распространенное на сегодняшний день [50, 52]. Контроль за уровнем артериального давления (АД) существенно не улучшается. Так, среди больных АГ принимающих лекарственную терапию, около 23% достигают целевых значений АД, что свидетельствует о низкой комплаентности к лечению [50]. «Появление

новых лекарственных средств (ЛС) для лечения АГ, с одной стороны, расширяет возможности терапии, а с другой – требует от практического врача рационального выбора фармакотерапии с учетом наличия ФР» [12, 18, 27].

Нормализация уровня АД позволяет снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) (инсульт, инфаркт миокарда и др.) Однако, несмотря на широкий выбор ЛС имеющихся в арсенале практического врача, «количество пациентов с неконтролируемым АД увеличивается с каждым годом» [11, 50]. Так, по разным данным, у 10–45% больных АГ фармакотерапия в той или иной степени оказывается неэффективной [29]. Реакция пациента на антигипертензивную терапию индивидуальна и формируется комплексом молекулярно-генетических, демографических, биохимических и физиологических механизмов, изучение которых предопределяет эффективность и безопасность фармакотерапии АГ и является важным направлением к персонализированному подходу в лечении данного заболевания [7, 22, 29].

Поиск новых возможностей для повышения эффективности в лечении больных АГ является основной задачей фармакогенетических исследований, «способствующих дифференцированному выбору алгоритма назначения антигипертензивных препаратов» [40, 46].

«Исследования последних лет показывают, что вариабельность лекарственного ответа на прием антигипертензивных препаратов во многом, по некоторым источникам примерно на 50%, обусловлена индивидуальными, генетическими особенностями» [28, 199]. В настоящее время имеется «много данных о влиянии полиморфизма генов семейства цитохрома Р450 на индивидуальную восприимчивость к ЛС при лечении АГ» [29], так как именно изоферменты этого семейства принимают участие в биотрансформации определенных антигипертензивных препаратов.

Антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II), являются одной из основных групп ЛС используемых для лечения АГ. Лозартан – первый непептидный селективный антагонист АТ1-рецепторов из группы АРА II, внедренный в лечебную практику с 1995 г. Не смотря на появления новых препаратов в этой группе, обла-

дающих более выраженным антигипертензивным действием по сравнению с эффективностью лозартана, в настоящее время лозартан по-прежнему остается часто назначаемым ЛС (45% среди первичных назначений АРА II), в том числе, нередко в виде монотерапии.

Следует отметить, что эффективность лозартана в длительном адекватном контроле АД, его органопротективная способность у разных категорий больных АГ показана в проведенных ранее крупных, рандомизированных исследованиях [47], тем не менее применение лозартана далеко не у всех оказывается в одинаковой степени эффективным. С одной стороны, это предопределено фармакодинамическими характеристиками лозартана, с другой стороны, с позиций фармакогенетики на эффективность лозартана могут влиять полиморфизмы гена семейства цитохрома P450 2C9 (*CYP2C9*), кодирующего фермент его биотрансформации [44]. В свою очередь *CYP2C9* является главным ферментом метаболизма лозартана [21]. Его генетический полиморфизм характеризуется аллелями со сниженной активностью – *CYP2C9*2 (rs1799853)* и *CYP2C9*3 (rs1057910)* [5; 22,215].

По фармакокинетическим свойствам лозартан является пролекарством, фармакологический эффект которого обеспечивается в основном активным метаболитом Е-3174 [25;219]. Показано, что носительство аллельных вариантов *CYP2C9*2 (rs1799853)* и *CYP2C9*3 (rs1057910)* («медленные» метаболитаторы) связано с уменьшением концентрации Е-3174 вследствие снижения активности *CYP2C9* [22, 215], что может предопределять значительное снижение антигипертензивного действия лозартана. В отечественной популяции количество индивидов со сниженной активностью *CYP2C9* составляет около 20% [54, 110].

Сформировалась научная идея по изучению ассоциаций между фармакокинетическим, фармакодинамическим профилем лозартана и его клинической эффективностью в зависимости от генетического полиморфизма *CYP2C9*, что позволяет предопределить ответную реакцию на прием ЛС.

Таким образом, анализ отечественной и зарубежной литературы последних двух десятилетий свидетельствует о том, что в настоящее время существует про-

блема поиска объективного метода, позволяющего прогнозировать фармакологический ответ у больных АГ. Фармакогенетическое тестирование, дает возможность перейти от эмпирического назначения к индивидуальному выбору антигипертензивного препарата, способствуя повышению эффективности фармакотерапии АГ.

Степень разработанности темы

В настоящее время накоплено достаточно работ, посвященных изучению генетических основ индивидуального ответа на ЛС. «Основное значение фармакогенетических исследований связано с поиском новых возможностей для повышения эффективности фармакотерапии АГ» [Хохлов А. Л. и др., 2012], позволяющих определить индивидуальную стратегию в назначении антигипертензивных препаратов [Сычев Д. А., 2015].

Антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II), являются одними из препаратов выбора при терапии АГ. «Уменьшение сердечно-сосудистого риска (ССР) у больных АГ на фоне лечения лозартаном, продемонстрировано в ряде крупномасштабных исследований, таких как ELITE II (2000), LIFE (2002), RENAAL (2007) и др. Лозартан, являясь пролекарством, реализует свой фармакологический ответ посредством активного метаболита Е-3174» [Кукес В. Г., Сычев Д. А. и др., 2011]. По имеющимся в мировой литературе данным, «носительство аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*) и *CYP2C9*3* (*rs1057910*), предопределяет уменьшение образования активного метаболита лозартана Е-3174 за счет снижения активности изофермента *CYP2C9* [Yasar U. et al., 2002; Sekino K. et al., 2003]; что приводит к снижению антигипертензивного эффекта лозартана [Joy M. S. et al., 2009].

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о наличии ассоциации между гиперурикемией (ГУ) и частотой развития кардиоваскулярной и цереброваскулярной патологии, нарушением функции почек, метаболических нарушений. В ранее проведенных исследованиях JAMA (2000), PIUMA (2000) обнаружена закономерность между ГУ и ростом сердечно-сосудистой смертности (ССС). Считается, что ГУ является самостоятельным и независимым ФР развития и прогрессирования АГ [Alderman M. H., 2002; Mazzali M. et al., 2010; Гиляревский С. Р. и др., 2011].

В исследованиях показано, что помимо антигипертензивного эффекта, лозартан обладает уникальной особенностью снижать сывороточный уровень мочевой кислоты (МК) [Ripley E. et al., 2010]. Этот эффект обусловлен особенностью структуры исходной молекулы лозартана, а не механизма его действия – блокады AT1-рецептора, реализуемого в основном за счет активного метаболита E-3174 [Sica D. A. et al., 2002]. Многочисленные исследования показали урикозурическую активность лозартана [Wolff M. L. et al., 2015; Sutton Burke E. M. et al., 2019], которая опосредована ингибирующим влиянием на транспортер мочевой кислоты 1 типа (URAT1), отвечающим за реабсорбцию МК в проксимальном канальце почки [Iwanaga T. et al., 2007; Hamada T. et al., 2008].

Несмотря на многочисленные исследования в области изучения фармакогенетики и фармакокинетики лозартана, проблема в оценке прогнозирования фармакологического ответа при использовании антигипертензивных препаратов, остается до конца нерешенной. На сегодняшний день имеются немногочисленные работы, посвященные изучению фармакогенетики лозартана непосредственно в условиях клинической практики с весьма ограниченной выборкой больных АГ.

С учетом знания и возможностей современной науки в области терапии АГ, приоритетным направлением научных исследований в данной области является разработка персонализированного подхода к назначению фармакотерапии АГ на основе фармакогенетического тестирования – метода, позволяющего прогнозировать эффективность антигипертензивной терапии.

Данное диссертационное исследование направлено на изучение клинической значимости генетических факторов, определяющих вариабельность ответной реакции на прием лозартана у больных АГ I-II ст., с возможностью прогнозирования фармакологического ответа с помощью фармакогенетического тестирования по *CYP2C9*, которое можно рассматривать как инструмент прогноза антигипертензивного эффекта лозартана, способствующего повышению качества в лечении больных АГ.

Цель исследования – оценить возможность прогнозирования антигипертензивного эффекта лозартана у больных артериальной гипертензией I-II степени с помощью фармакогенетического тестирования по *CYP2C9*.

Задачи исследования

1. Оценить вариабельность ответной реакции на прием лозартана у больных артериальной гипертензией I-II ст. в зависимости от полиморфизма гена *CYP2C9*.
2. Изучить влияние генетического полиморфизма *CYP2C9* на метаболическую активность изофермента цитохрома P450 *CYP2C9*, по определению концентраций лозартана и его активного метаболита E-3174 в моче.
3. Определить зависимость между полиморфизмом гена *CYP2C9* и гипоурикемическим действием лозартана у пациентов с артериальной гипертензией I-II ст.
4. Оценить возможность использования фармакогенетического тестирования по *CYP2C9*, для прогнозирования эффективности лозартана у больных артериальной гипертензией I-II ст.

Научная новизна результатов диссертационной работы

Результаты, полученные в исследовании сопоставимы с ранее опубликованными по теме диссертации (Yasar U. et al., 2002; Sekino K. et al., 2003; Joy M. S. et al., 2009; Кулес В. Г., Сычев Д. А. и др., 2011; Alderman M. H., 2002; Mazzali M. et al., 2010; Гиляревский С. Р. и др., 2011; Kuwabara M. et al., 2018).

Научную новизну диссертационной работы составляют следующие положения:

Разработана методика прогнозирования антигипертензивного эффекта лозартана у больных АГ I-II ст., основанная на сопоставлении фармагенетического тестирования по *CYP2C9* и данных суточного мониторирования АД (СМАД), между группами пациентов с различными генотипами *CYP2C9*.

Впервые оценено влияние полиморфизма гена *CYP2C9*, на режим дозирования лозартана в результате чего, обнаружено, что носительство полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*) ассоциировано с увеличением шанса на повышение дозы лозартана, в отличии от пациентов с «диким» типом *CYP2C9*1/*1*.

Применение метода фармакогенетического тестирования по *CYP2C9* предоставляет возможность дифференцированного подхода к назначению фармакотерапии АГ. Так, на основании сопоставления данных СМАД (значения максимального и среднего систолического АД [САД] и диастолического АД [ДАД] до и после терапии), у носителей полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*) и *CYP2C9*3* (*rs1057910*), можно статистически достоверно прогнозировать низкую эффективность лозартана, что в свою очередь может потребовать увеличения дозы или замены препарата, в отличие от пациентов с генотипом *CYP2C9*1/*1*, у которых применение лозартана ассоциировано с достижением целевого уровня АД.

Проведена оценка метаболической активности изофермента цитохрома P450 *CYP2C9* по определению концентраций лозартана и его активного метаболита E-3174 в моче и их отношению E-3174/лозартан (лозартановый тест) как фармакокинетического маркера активности *CYP2C9*. Показано, что значение метаболического отношения (E-3174/лозартан) не имеет достоверной разницы между носителями полиморфных аллелей *CYP2C9*2*(*rs1799853*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*) и лиц с «диким» типом *CYP2C9*1/*1*.

Впервые изучено влияние генетического полиморфизма *CYP2C9* на гипоурикемический эффект лозартана у больных АГ I-II ст. Известно, что ГУ является независимым предиктором развития и прогрессирования АГ, а также ассоциирована с увеличением смертности от ССЗ. В результате проведенного исследования показано, что на фоне лечения лозартаном концентрация мочевого кислоты (МК) в плазме у носителей полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*) и лиц с генотипом *CYP2C9*1/*1*, не имеет достоверного различия. Таким образом установлено, что гипоурикемическое действие лозартана не ассоциировано с полиморфизмом гена *CYP2C9*.

В группе больных АГ I-II ст. с бессимптомной гиперурикемией подтвержден гипоурикемический эффект лозартана.

Предложенный метод фармакогенетического тестирования по *CYP2C9* позволяет научно обоснованно подойти к персонализированному выбору ЛС, способствуя повышению эффективности фармакотерапии АГ, снижая таким образом риски сердечно-сосудистых осложнений и частоту смертельных исходов.

Вариабельность ответной реакции на прием лозартана обосновывает использование фармакогенетического тестирования по *CYP2C9* в качестве маркера прогноза антигипертензивного эффекта лозартана у больных АГ I-II ст.

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы

Разработана комплексная методика на основе сопоставления данных диагностики и мониторинга АД по результатам суточного мониторирования АД (СМАД), с данными генотипирования по *CYP2C9*, позволяющая рассматривать фармакогенетическое тестирование, как диагностический маркер прогнозирования эффективности лозартана у больных АГ I-II ст.

Изучена ассоциация между полиморфизмом гена *CYP2C9* (носителем полиморфных аллелей *CYP2C9*2* [*rs1799853*] и *CYP2C9*3* [*rs1057910*]), и гипоуремическим действием лозартана у больных АГ I-II ст.

На основании проведенного исследования показано, что предложенный метод фармакогенетического тестирования по *CYP2C9* (определение однонуклеотидных генетических полиморфизмов *CYP2C9*2* [*rs1799853*] и *CYP2C9*3* [*rs1057910*]), является эффективным инструментом прогнозирования фармакологического ответа при применении лозартана у больных АГ I-II ст., позволяющий разработать индивидуальный подход к выбору фармакотерапии АГ.

Доказано, что метод фармакогенетического тестирования по *CYP2C9* (определения однонуклеотидных генетических полиморфизмов *CYP2C9*2* [*rs1799853*] и *CYP2C9*3* [*rs1057910*]) является маркером прогноза антигипертензивного эффекта лозартана у больных АГ I-II ст., и применение данного метода в клинической практике будет способствовать повышению качества лечения АГ путем достижения и поддержания целевого уровня АД, уменьшая количество повторных обращений в амбулаторное звено, что в итоге позволит снизить риски сердечно-сосудистых осложнений.

Систематизированы основные показатели СМАД (значения максимального и среднего САД и ДАД, до и после терапии), с результатами фармакогенетического тестирования по *CYP2C9* (в сравнении между носителями полиморфных аллелей *CYP2C9*2* [rs1799853], *CYP2C9*3* [rs1057910] и пациентами с «диким» типом *CYP2C9*1/*1*), что позволяет на практике реализовать принцип персонализированного подхода к выбору антигипертензивной терапии.

Методология и методы диссертационного исследования

Теоретической базой представленного исследования, являются результаты отечественных и зарубежных авторов, в которых получены данные о влиянии полиморфизма гена семейства цитохрома P450 2C9 (*CYP2C9*), кодирующего основной фермент биотрансформации (*CYP2C9*) антагониста рецепторов ангиотензина II лозартана.

Показано, что носительство полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (rs1799853) и *CYP2C9*3* (rs1057910) («медленные» метаболизаторы), ассоциировано с низким антигипертензивным эффектом лозартана. Данные обстоятельства явились предпосылкой дальнейшего изучения различных генотипических, фенотипических методов прогнозирования эффективности лозартана у больных АГ.

Работа выполнена в период с 2018 по 2020 гг. Клиническая часть исследования проводилась на базе терапевтических отделений № 1 и № 2, ООО «Клиника ЛМС» г. Москвы.

Фармакогенетическое и фармакокинетическое исследования проводились на базе Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Предметом исследования является проблема прогнозирования антигипертензивного эффекта лозартана у пациентов с АГ I-II ст. в зависимости от полиморфизма гена *CYP2C9*.

Объект исследования: 100 пациентов (56 мужчин и 44 женщины) с подтвержденным диагнозом АГ I-II ст.

Методы исследования. Для проверки соблюдения критериев включения в исследование, а также оценки и описания состояния больного, в работе использовались:

- клинические методы (осмотры специалистов);
- инструментальные методы: СМАД (суточное мониторирование АД) проводилось с использованием портативных регистраторов Tonoport V ("GE Medical Systems Information Technologies GmbH", Germany); ЭХО-Кг (эхокардиография) проводилась на экспертном УЗИ сканере LOGIQS8 ("GE Ultrasound Korea, Ltd"); ЭКГ (электрокардиография) регистрировали с использованием сертифицированного электрокардиографа MAC 1200 ST ("GE Medical Systems Information Technologies, Inc.", USA) в 12 стандартных отведениях на скорости 25 мм/с и стандартном усилении 1 мВ/см;
- лабораторные методы (клинический анализ крови и мочи, биохимические показатели крови), а также специальные методы исследования:
 - а) «для определения однонуклеотидных генетических полиморфизмов *CYP2C9*2* (*C430T*, *rs1799853*), *CYP2C9*3* (*A1075C*, *rs1057910*) использовался метод аллель-специфической гибридизации в формате ПЦР в реальном времени (PCR-RT) на ДНК-амплификаторе CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager версии 3.0 компании BioRad (USA), 2016 года выпуска, и наборы ООО «Синтол» (Россия)» (Кахкцян Ш. С., 2018);
 - б) для оценки метаболической активности изофермента цитохрома P450 CYP2C9 определяли соотношение концентрации лозартана и его активного метаболита Е-3174 в моче (лозартановый тест), методом (ВЭЖХ-МС) – ультра-высокоэффективной жидкостной хроматографии «(Shimadzu UFLC) с tandemной масс-спектрометрии (Simadzu LCMS-8040 с программным обеспечением LabSolutio, с хроматографической колонкой Zorbax Eclipse XDB-C18, 5 мкм (150×4,6 мм); Agilent (USA))» (Смирнов В. В., 2020);
 - статистическая обработка данных проводилась в программном пакете SPSS Statistics 22.0.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационное исследование соответствует формуле специальности 3.1.18. – «Внутренние болезни» и областям исследования: п.п. № 2, № 4, № 5; формуле специальности 3.3.6. – «Фармакология, клиническая фармакология» и областям исследования: п.п. № 4, № 7, № 18.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Доказано, что антигипертензивный эффект лозартана у больных АГ I-II ст. ассоциирован с полиморфизмом гена *CYP2C9*, а носительство полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*) и *CYP2C9*3* (*rs1057910*) можно рассматривать как прогностический маркер низкой эффективности лозартана.

2. Обнаружено значимое снижение концентрации мочевой кислоты в плазме на фоне терапии лозартаном у больных АГ I-II ст. с бессимптомной гиперурикемией.

3. Установлено, что гипоурикемическое действие лозартана не ассоциировано с генетическим полиморфизмом *CYP2C9*.

Достоверность и обоснованность результатов исследования

Достоверность полученных в ходе исследования результатов обеспечивается достаточным объемом выборки, а также длительностью периода наблюдения для формирования обоснованных выводов, использованием современного медицинского оборудования, новейших методов оценки фенотипирования и генотипирования, а также использованием адекватных методов математической статистики.

1. СМАД (суточное мониторирование АД) проводилось с использованием портативных регистраторов Tonoport V ("GE Medical Systems Information Technologies GmbH", Germany)

2. Носительство полиморфных маркеров гена *CYP2C9* (*CYP2C9*2* (*C430T*, *rs1799853*), *CYP2C9*3* (*A1075C*, *rs1057910*)) определялось с помощью прибора CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager версии 3.0 компании BioRad (USA), 2016.

3. Концентрация лозартана и метаболита Е-3174 в моче определялась методом (ВЭЖХ-МС) – ультра-высокоэффективной жидкостной хроматографии

(Shimadzu UFLC) с tandemной масс-спектрометрии (Simadzu LCMS-8040 с программным обеспечением – LabSolutio, оборудованном хроматографической колонкой Zorbax Eclipse XDB-C18, 5 мкм [150×4,6 мм]; фирмы Agilent [USA]).

Используемые в работе методы исследования соответствуют целям и задачам. Научные положения, выносимые на защиту, а также выводы и практические рекомендации, сформулированные в работе, обоснованы достоверными результатами исследования. Достоверность полученных результатов подтверждается актами проверки первичной документации материалов диссертационной работы (от 24.12.2021)

Апробация результатов исследования

Материалы диссертации доложены и обсуждены на расширенном заседании кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б. Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, протокол №15 от 30 декабря 2021 г.

Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета терапевтического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, протокол № 8 от 10 декабря 2020 г. Диссертационное исследование одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, протокол №14 от 27 октября 2020 г.

Внедрение результатов исследования. Основные результаты, положения и выводы диссертации внесены в основную профессиональную образовательную программу высшего образования – программу подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности «Внутренние болезни» и включены в раздел ОД.О.01.1.1.1 «Эссенциальная артериальная гипертензия: патофизиология, классификация. Принципы диагностики и лечения»; по специальности «Клиническая фармакология»; включены в раздел ОД.О.01.1.3.1.1 «Фармакокинетический и фармакодинамический генетический полиморфизм, их значение в развитии фармакологического ответа. Фармакогенетическое тестирование в клинической практике»; включены в учебные планы циклов профессиональной переподготовки и повышения квалификации специалистов терапевтов, клинических фармакологов кафедры клинической фармакологии и терапии им. академика Б. Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, что подтверждено актом внедрения (акт от

17.03.2021), а также внедрены в клиническую практику 1-го и 2-го терапевтического отделения ООО «Клиника ЛМС» (акт от 21.01.2021).

Публикации и участие в научных конференциях

По материалам диссертационной работы опубликовано 6 научных работ, в том числе 3 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Основные положения диссертационной работы доложены в виде тезисов и научных докладов на IV Российской зимней Школе молодых ученых по фармакогенетике, фармакогеномике и персонализированной терапии (Москва, 16–18 февраля 2021 г.).

Личный вклад автора

Автор принимал участие на всех этапах работы, самостоятельно провел поиск и анализ отечественных и зарубежных источников литературы для написания работы, обосновал актуальность темы диссертационной работы, сформулировал цель и задачи исследования.

Самостоятельно проведена основная часть работы – обследование и лечение больных АГ в динамике заболевания, соискатель непосредственно участвовал в получении исходных данных на этапах проведения клинических, лабораторно-инструментальных исследований. Автором проведен тщательный анализ и статистическая обработка полученных данных, обобщение и интерпретация результатов, сформулированы основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации. На основании имеющихся основных положений диссертации подготовлены публикации и доклады.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 139 страницах печатного текста, содержит 30 таблиц, 53 рисунка, 222 источника (из них 167 зарубежных). Состоит из введения, обзора литературы, глав описания материалов и методов, собственных результатов, полученных в ходе исследования, и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология артериальной гипертензии

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеванием в Российской Федерации и, несмотря на усилия врачей и, в целом, системы органов здравоохранения, АГ по-прежнему остается значимой медико-социальной проблемой [6, 48]. По данным ряда исследований, примерно 42% взрослого населения РФ отмечает повышенный уровень АД [50]. АГ является одним из главных ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт – в основном определяющих высокую инвалидность и смертность. АГ также является причиной развития ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической болезни почек (ХБП) [3, 18, 48].

«Взаимосвязь АГ прослеживается и с другими факторами ССР, прежде всего, такими как дислипидемия и нарушение толерантности к глюкозе» [6, 31]. «Совокупность метаболических факторов оказывает потенцирующее действие на ССР» [8, 65]. «В Европейских клинических рекомендациях по профилактике ССЗ с 2003 г., предложено использовать шкалу SCORE (Systematic COronay Risk Evaluation), позволяющей прогнозировать 10-летний риск развития первого фатального события» (Рекомендации 2018 ЕОК/ЕОАГ).

«Поражение органов, опосредованное гипертензией (ПООГ), – это структурно-функциональные изменения органов-мишеней (сердца, кровеносных сосудов, головного мозга, глаз и почек)» (Рекомендации 2018 ЕОК/ЕОАГ) вследствие стабильно повышенного АД, зачастую протекающее как субклиническое или бессимптомное ССЗ.

В многочисленных исследованиях было показано, что наличие ПООГ, повышает сердечно-сосудистый риск в большей степени при поражении нескольких органов. При своевременно начатой терапии АГ, некоторые варианты ПООГ потенциально обратимы, однако при длительно существующей АГ, даже при надежном контроле АД, ПООГ становится необратимым [10, 16, 69, 168].

Расчет общего сердечно-сосудистого риска представляет собой часть процесса стратификации риска для пациентов с АГ и рассчитывается на основе таких критериев как факторы риска (ФР), ПООГ и ассоциированные клинические состояния (АКС) [12, 18, 207].

Несмотря на весь арсенал лекарственных средств, применяемых для лечения АГ, организационных и профилактических мер, направленных на модификацию образа жизни, контроль АД, тем не менее, остается неудовлетворительным, а АГ по-прежнему является основной причиной сердечно-сосудистой и общей смертности как в РФ, так и во всем мире [18, 207]. АГ носит эпидемический характер и «является основной причиной преждевременной смерти – почти 10 млн смертей и более чем 200 млн случаев инвалидности. Так, уровень систолического АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. связан с инвалидностью и смертностью в $\sim 70\%$ случаев, а наибольший процент летальности ассоциирован с развитием ишемической болезни сердца (ИБС) (4,9 млн), а также с развитием геморрагических (2,0 млн) и ишемических инсультов (1,5 млн)» (Рекомендации ЕОК/ЕОАГ, 2018).

Среди взрослого населения распространенность АГ составляет около 40% населения – 58% женщин и 37% мужчин страдают АГ, а сохраняют приверженность к лечению 48% и 21% соответственно, но достигают целевого уровня АД лишь 17,5% женщин и 5,7% мужчин.

Наиболее часто АГ встречается у лиц старше 60 лет и составляет среди них более 60%. Прогнозируется, «что к 2025 г. число больных АГ увеличится на 15–20%, достигнув почти 1,5 млрд» [18, 207].

1.2. Антигипертензивная терапия, цели и задачи

Основная цель лечения АГ состоит в максимальном снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), обуславливающих высокую летальность. Для этого требуется достижение целевого уровня АД, в том числе «за счет коррекции модифицируемых ФР (курение, дислипидемия, гипергликемия и ожирение)» [24], «а также снижения риска развития или темпа прогрессирования ПООМ, лечение ассоциированных и сопутствующих заболеваний – ИБС, СД 2-го типа и т. д.» [49].

АД должно соответствовать значениям целевого уровня, заданным в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертензии (ESC/ESH 2018), при лечении пациентов с АГ. При использовании методики суточного мониторирования АД (СМАД), о наличии АГ свидетельствует среднесуточное АД «равное и выше 130/80 мм рт. ст.» [207].

«В опубликованных ранее проспективных исследованиях, результаты СМАД, являлись наилучшим предиктором ССЗ и смертности, чем данные офисного АД» (Рекомендации ЕОК/ЕОАГ, 2018). СМАД предоставляет «дополнительную информацию об АД в течение дневной активности, оценивает АД в ночное время, что позволяет уточнить прогноз ССО» [12, 18, 36] и более точно оценить эффект антигипертензивной терапии, т. к. уменьшает эффект «белого халата» и плацебо [207].

«На выбор антигипертензивного ЛС оказывают влияние многие факторы, наиболее важными из которых являются: наличие у больного ФР; ПООМ; поражения почек, метаболический синдром (МС), СД 2-го типа, а также сопутствующие заболевания» [16], с необходимостью учитывать межлекарственное взаимодействие (МВ); предыдущие индивидуальные реакции больного на прием ЛС различных классов; социально-экономические факторы [18].

В ранее опубликованных исследованиях, было показано, что у пациентов с АГ 1-й ст. на фоне терапии отмечено значимое уменьшение риска развития сердечно-сосудистого события (ССС) и летальности связанной с ССЗ. Так, «у пациентов с АГ 1-й ст. с низким/умеренным риском (5 РКИ, 8974 больных), показано значимое уменьшение числа основных ССС на фоне лечения АГ (при снижении САД на ~7 мм рт. ст., комбинированный риск инсультов и ИБС снизился на 34%, а общая летальность – на 19%). Данные эффективности антигипертензивной терапии были подтверждены результатами исследования HOPE-3 (Heart Outcomes Prevention Evaluation), установившего значимое (27%) уменьшение основных ССС у больных с промежуточным ССР и исходным значением САД, соответствующим 1-й ст. АГ (> 143,5 мм рт. ст., в среднем 154 мм рт. ст.), при снижении САД в среднем на 6 мм рт. ст.» [219].

Разработаны рекомендации, определяющие целесообразность сочетания модификации образа жизни с приемом антигипертензивных препаратов у больных с АГ 1-й ст. и низким/умеренным ССР. Фармакотерапия АГ представлена пятью основными классами антигипертензивных препаратов (АГП): диуретики, антагонисты кальция (АК), антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и β -адреноблокаторы (β -АБ), которые могут применяться как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии [12, 18, 207].

1.3. Место АРА II в лечении артериальной гипертензии

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет ключевую роль в формировании АГ, а также в реализации процессов, способствующих возникновению большинства сердечно-сосудистых заболеваний [129]. Из ЛС, оказывающих блокирующее действие на РААС, наиболее распространены ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокирующие переход ангиотензина I (АТ I) в ангиотензин II (АТ II).

Однако при изучении биохимических основ гиперактивации РААС выяснилось, что данную реакцию катализирует не только АПФ, но и тканевой активатор плазминогена, эндотелиальная и почечная пептидазы, химаза, катепсин G и эластаза, способных компенсаторно активироваться при применении иАПФ [184, 185]. АПФ ответственен также за деградацию брадикинина [68], таким образом при использовании иАПФ, брадикинин аккумулируется в организме, что, с одной стороны, дополняет антигипертензивный эффект, но с другой, является причиной возникновения побочной реакции в виде сухого кашля – основной причиной отказа от терапии [162]. Поиск новых ЛС был направлен на «выявление способов воздействия на ангиотензиновые рецепторы, а именно блокады АТ1-рецепторов, опосредующих негативные эффекты РААС – вазоконстрикцию, повышение синтеза и либерации альдостерона, адреналина и вазопрессина, увеличение реабсорбции натрия, редукцию почечного кровотока, пролиферацию гладкомышечных клеток и кардиомиоцитов» [189].

При этом блокада АТ₂-рецепторов нежелательна, поскольку ведёт к снижению выгодных для организма эффектов АТ II, таких как вазодилатации, либерации оксида азота, повышения натрийуреза, антипролиферативного действия [189, 197].

В середине 90-х годов прошлого века в практику вошли блокаторы АТ₁-рецепторов (АРА II, сартаны), применение которых способствовало сохранению и усилению благоприятных свойств АТ II, реализуемых через АТ₂-рецепторы, чего невозможно достичь, используя иАПФ вследствие снижения концентрации АТ II [35, 37].

Основными показаниями к назначению антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II) в клинической практике являются АГ и ХСН. Лозартан – первый блокатор ангиотензиновых рецепторов 1-го типа (АТ₁-рецепторов), внедренный в практику для лечения АГ начиная с 1995 г. В РФ лозартан входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

Лозартан является имидазоловым, а не пептидным производным с высокой избирательностью к АТ₁-рецепторам. По фармакокинетическим свойствам, лозартан является пролекарством, антигипертензивный эффект которого обеспечивается его активным метаболитом Е-3174, который имеет более высокую аффинность в отношении АТ₁-рецептора и больший период полувыведения, обеспечивая, таким образом, основное гипотензивное действие. По данным литературы, «лозартан в дозе 50–100 мг/сут снижает систолическое АД (САД) в среднем на 10–20%, диастолическое АД (ДАД) – на 6–18%» [18, 34, 207].

Снижение ССР у больных АГ на фоне лечения лозартаном показано в ряде крупномасштабных исследований: ELITE, LIFE, OPTIMAAL, RENAAL и др.

Исследование LIFE¹, среди более 9 тыс. пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), показало, что лозартан при длительном применении (в среднем 4,8 года) снижает комбинированный риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) на 13%, по сравнению с бета-адреноблокатором атенололом [79]. В группе лозартана отмечалась более выраженная регрессия гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ) по данным ЭГК, а также отмечено, что «в группе пациентов, леченной лозартаном, в сравнении с группой, где применялся атенолол, на 33%

¹ Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension.

реже регистрировались пароксизмы фибрилляций предсердий (ФП)» [79]. Частота развития инфаркта миокарда (ИМ), при приеме лозартана и ателолола была сопоставимой, однако в сравнении с ателололом, в группе лозартана уменьшался риск фатального и нефатального инсульта (на 25%) [32, 79].

«В двух исследований по сартанам (LIFE с лозартаном и SCOPE с кандесартаном) показан достоверный положительный результат по снижению риска развития инсульта на 42%» [27, 47]. Лозартан превосходил ателолол по эффективности влияния на сердечно-сосудистые исходы, несмотря на сходное антигипертензивное действие, кроме того, лозартан на 25% снижал риск возникновения новых случаев СД 2-го типа. Результатом исследования LIFE стало подтверждение хорошей переносимости лозартана, в отличие от применения ателолола [32,79]. Среди 1195 пациентов с СД 2-го типа, наблюдаемых в исследовании LIFE, «принимающих лозартан, значимо реже наблюдалась альбуминурия по сравнению с пациентами принимающих ателолол (8 и 15 % соответственно), что свидетельствует о нефропротективном эффекте лозартана» [67]. «Среди больных СД 2-го типа уровень гликемии при приеме лозартана и ателолола не различался, однако дальнейшее исследование показало, что приём лозартана ассоциировался с повышением чувствительности тканей к инсулину» [37,79].

По данным исследования LIFE, применение лозартана снижало сывороточный уровень мочевой кислоты (МК) у больных с гиперурикемией (ГУ) на 29%. Роль ГУ в качестве предиктора АГ доказана давно. Нарушая внутрпочечную гемодинамику и выделение эндотелиальными клетками оксида азота, МК провоцирует вазоконстрикцию и артериосклероз. Кроме того, она становится причиной увеличения жесткости сосудистой стенки. МК стимулирует выработку АТ II, окислительный стресс и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов. Таким образом, ГУ оказывает влияние на выраженность ХСН и увеличивает риск смерти от сердечно-сосудистой патологии. Кроме того, у пациентов с подагрой доказана роль МК в ремоделировании миокарда и развитии фибрилляции предсердий (ФП) [14, 15, 57, 118]. Способность лозартана снижать сывороточный уровень МК, также была продемонстрирована ранее у больных АГ, страдающих подагрой [14, 47, 211].

В своей работе В. Soffer и соавт. (1995) показали, что у больных АГ лозартан нейтрализует вызванное тиазидными диуретиками увеличение сывороточного уровня МК [190].

В исследовании LAURA (Lorista And URic Acid, 2011) было показано, что наряду с антигипертензивным действием лозартан избирательно влияет на концентрацию МК в плазме, уменьшая его у пациентов с исходной ГУ, не влияя при этом на ее плазменную концентрацию у лиц с нормальным уровнем МК [33].

«Распространенное сочетание АГ, как основного фактора риска развития ССО и ИБС предопределяет важность метаболической нейтральности или, предпочтительно, положительного гиполипидемического действия антигипертензивных средств. В работе S. Kyvelou и соавт. была показана возможность АРАII наряду с антигипертензивным эффектом, улучшать показатели липидного обмена. Так, у 2438 больных АГ, получавших монотерапию сартанами в течение 6 месяцев, обнаружено достоверное снижение уровня общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), аполипопротеидов В и триглицеридов (ТГ). При этом отмечалось повышение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП)» [139].

В исследовании К. Yamada и соавт., у 35 пациентов с АГ продемонстрировано, что лозартан в стандартной дозе кроме антигипертензивного эффекта обладает еще и антиагрегантным действием, а «потенциальными механизмами этого действия являются связывание рецепторов тромбоксана А₂ и простагландина Н₂, ингибирование циклооксигеназы А₂, а также ингибирование адгезии/агглютинации тромбоцитов» [142, 213].

Если метаболит лозартана EXP-3174 отвечает за связывание с АТ₁-рецепторами, то другой его метаболит – EXP-3179, блокирует синтез тромбоксана 2 и простагландина F_{2α} (циклооксигеназа-2) [138].

Еще одним «аспектом для применения лозартана оказался синдром Марфана. В исследовании М. Groenink и соавт. у 145 взрослых пациентов с синдромом Мар-

фана показало, что добавление лозартана к стандартному лечению бета-адреноблокаторами уменьшает расширение корня и дуги аорты, в т. ч. после хирургического лечения» [112].

«В работе R. Lacto и соавт. применение лозартана в средней дозе 85 мг/сут в сравнении с атенололом в средней дозе 151 мг/сут показало сопоставимую эффективность обоих ЛС для профилактики расширения корня аорты» [27, 140].

17 детей с синдромом Марфана, в исследовании S. Benjamin и соавт., получали лозартан в течение 12–47 мес. Эффективность лечения оценивалась по динамике увеличения диаметра корня аорты до и после лечения. Показано, что «до назначения лозартана скорость расширения корня аорты составляла $3,54 \pm 2,87$ мм. в год, а после курса лечения лозартаном данный показатель снизился до $0,46 \pm 0,62$ мм. в год, $p < 0,001$ » [63, 115].

«В исследовании RENAAL¹ у 1513 больных АГ с сопутствующим СД 2-го типа и нефропатией было показано, что использование в лечении лозартана по сравнению с плацебо, вызывает снижение протеинурии на 35%, уровня креатинина сыворотки на 25%, а также уменьшение риска развития терминальной почечной недостаточности на 28%» [90, 187].

«В исследовании ELITE II² анализировалось влияние лозартана и каптоприла на общую летальность, риск развития внезапной смерти и тяжёлых осложнений ХСН. Среди 3152 больных в возрасте 60 лет и старше с II-IV стадией ХСН по классификации NYHA и с фракцией выброса (ФВ) 40 % и менее, достоверного отличия влияния лозартана и каптоприла на прогноз больных ХСН не обнаружено. Однако отмечено, что лечение лозартаном ассоциируется с большей комплаентностью вследствие меньшего числа нежелательных лекарственных реакций (НЛР), (9,7%, в сравнении 14,7% в группе каптоприла). Лозартан способен предупреждать утяжеление течения ХСН у пациентов с СД 2-го типа и нефропатией, снижая таким образом риск госпитализации по поводу ХСН на 32%, что относит его в число ЛС

¹ Reduction of Endpoints in NIDDM with the AII Antagonist Losartan.

² Evaluation of Losartan in the Elderly Study, 2000.

для профилактики декомпенсации сердечной деятельности. Благоприятное действие лозартана во многом опосредуются нормализацией функции эндотелия, которая утрачивается по мере прогрессирования ССЗ. Блокада АТ1-рецепторов приводит к уменьшению продукции супероксидных радикалов, способных повреждать эндотелиоцит, а стимулирование АТ2-рецепторов способствует увеличению локального синтеза оксида азота NO» [37, 169].

ELLA (Losartan effectiveness in arterial hypertension patients 2007) показало, что «АРА II, по сравнению с иАПФ, имеют ряд преимуществ, обеспечивающих более полную и селективную блокаду РААС, поскольку действуют как антагонисты АТ II вне зависимости от путей его образования» [47], в том числе при применении АРА II сохраняются и потенцируются благоприятные эффекты АТ II, реализуемые через АТ2-рецепторы [47]. В отличие от иАПФ, лозартан и другие АРА II, не формируют побочного действия – сухого кашля и ангионевротического отека, поэтому АРА II, рекомендуют применять у больных с противопоказаниями к назначению иАПФ.

Лозартан может применяться «при лечении АГ, в том числе на фоне сопутствующей диабетической нефропатии и ГУ. Использование лозартана в клинической практике способствует достижению целевого уровня АД не только у больных мягкой, но и умеренной АГ» [47], кроме того отмечена способность лозартана обеспечивать органопroteкцию у разных категорий больных АГ [47]. Опыт клинического использования лозартана у больных АГ показывает, что НЛР при его применении сопоставимы с плацебо (соответственно 15,3 и 15,5%) [34,47].

1.4. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики лозартана

Лозартан метаболизируется через систему изоферментов цитохрома Р450 и, в значительной степени при первичном прохождении через печень, в результате чего его системная биодоступность составляет около 33%. После приема внутрь концентрация лозартана в плазме достигает максимума в течение 30–60 мин. Период полувыведения лозартана в плазме составляет $2,1 \pm 0,5$ ч., однако, антигипертензивный эффект препарата сохраняется в течение 24 ч., что объясняется актив-

ным метаболитом лозартана – E-3174, неконкурентно связывающегося с AT1 – рецептором, и имеющего более высокую аффинность в отношении AT1-рецептора, в 20–30 раз превышает таковую для лозартана. Помимо того, E-3174 имеет больший период полувыведения в плазме – от 4 до 9 ч [34]. «После приёма внутрь, примерно 14% от дозы лозартана трансформируется в активный метаболит – лозартановую кислоту (E-3174)» [9].

На Рисунке 1 «схематично представлен метаболизм лозартана, отражающий три основных этапа – окисление, гидроксилирование и глюкуронирование. С помощью изоферментов цитохрома P450 CYP2C9 и CYP3A4 катализируется биотрансформация лозартана с образованием промежуточного альдегида E-3179, а также может образовываться гидроксилированный неактивный метаболит P1. Исследования *in vitro* с гомогинатом печени человека показали, что кроме основного активного метаболита E-3174, лозартан метаболизируется с образованием еще пяти неосновных метаболитов (M1, M2, M4, M5, M7), обладающих гораздо меньшей активностью, чем исходное соединение» [9].

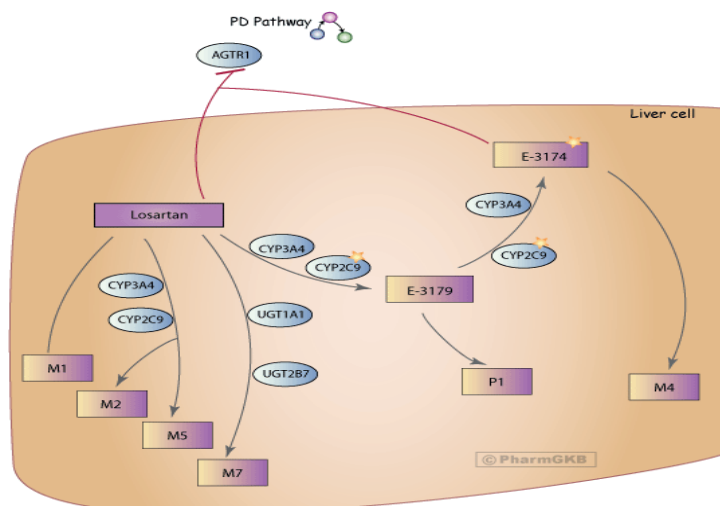


Рисунок 1 – Схема метаболизма лозартана у человека [9]

«Фармакокинетика лозартана и его активного метаболита E-3174 линейна, дозозависима и не претерпевает существенных изменений при повторных приемах. Такие характеристики как возраст, пол или раса не влияют на фармакокинетику лозартана» [9]. Максимальная метаболическая активность изофермента CYP2C9 отмечается в клетках печени и почек. Пути выведения лозартана и его метаболитов

осуществляются с мочой – около 35% и с желчью – около 60%. При гемодиализе лозартан и его активный метаболит Е-3174, не удаляются [9].

В настоящее время имеются данные, указывающие на патогенетическую роль гиперурикемии (ГУ), как независимого фактора риска развития и прогрессирования АГ. Отмечено значимое влияние ГУ, как предиктора в развитии инфаркта миокарда и инсульта [56], а у пациентов с ХСН, ГУ рассматривается как показатель негативного прогноза [13, 59, 148]. Способность лозартана увеличивать экскрецию МК впервые описана в 1992 г. [163]. «В ходе исследования D. Feig и соавт., антигипертензивный эффект достигался на фоне применения аллопуринола у подростков с ожирением и ГУ (уровень МК в плазме 357 мкмоль/л или более) и впервые диагностированной и нелеченой АГ I ст.» [13, 96].

Среди различных АРА II лозартан выделяется уникальной способностью снижать плазменную концентрацию МК [179]. Урикозурический эффект связан с действием самого лозартана, а не с его активным метаболитом Е-3174, в основном определяющим антигипертензивное действие препарата [186, 193]. Таким образом, «урикозурическая активность лозартана определяется особенностью структуры исходной молекулы, а не механизма его действия – блокады АТ1-рецептора» [13]. Данный эффект связан с ингибирующим влиянием лозартана на реабсорбцию МК в эпителиальных клетках проксимальных канальцев почек и не зависит от блокады РААС. Взаимосвязь гипоурикемического действия лозартана была показана в исследовании Sun и соавт. (2015) для фармакодинамической мишени – полиморфизмов гена *uric acid transporter* (URAT1) [13, 27, 30, 33].

Урикозурическое действие сопровождается усилением экскреции оксипуринола и сохраняется при сочетанном применении с диуретиками [122, 158].

В ранее проведенном «исследовании NHANES I (the National Health and Nutrition Examination Survey), выявлена закономерность между ГУ и ростом смертности от сердечно-сосудистой патологии. Увеличение плазменной концентрации МК на 1 мг/дл. (59,5 мкмоль/л) ассоциировалось с повышением смертности от ССЗ, как среди мужчин, так и среди женщин» [94].

В группе больных СД 2-го типа, показано значимое увеличение частоты инсульта при повышении концентрации МК в плазме, при этом эта взаимосвязь оставалась значимой даже после исключения иных факторов сердечно-сосудистого риска.

В исследовании RIUMA, с более 1500 ранее нелеченных пациентов с АГ, также показано, что ГУ – значимый предиктор ССЗ и смертности [201]. В настоящее время изучено несколько механизмов, демонстрирующих роль повышенной концентрации МК в развитии ССЗ.

«Так, R. Johnson и соавт. в экспериментальном исследовании на животных показали, что умеренное повышение уровня МК в плазме может вызывать едва заметные гломерулотубулярные повреждения» [123], способные активировать РААС и, как следствие, повысить АД; отмечено, что все изменения имели обратное развитие после нормализации уровня МК [123, 124]. Имеются данные о том, что «повышенный уровень МК в плазме индуцирует пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток *in vitro*, активируя факторы транскрипции, а также сигнальные молекулы, провоцируя гиперэкспрессию циклооксигеназы, тромбоцитарного фактора роста и моноцитарного хемоаттрактантного белка» [175]. «Свободные радикалы, отмечаемые при ГУ, стимулируют перекисное окисление липидов (ПОЛ), ответственное за утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий» [17, 149, 175].

Увеличение сывороточной концентрации МК отмечают не менее чем у 25% больных с АГ. «Урикозурический эффект лозартана конвертируется в значительное снижение риска ССЗ и смертности, что было показано в исследовании LIFE (2003), впервые показавшее положительную связь между снижением плазменной концентрации МК и уменьшением сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ на фоне лечения лозартаном. Регрессионный анализ, проведенный в данном исследовании, свидетельствует, что уменьшение частоты сердечно-сосудистых осложнений на фоне терапии с включением лозартана на 29% обусловлен именно урикозурическим действием препарата» [79, 118].

Стратегия поддерживать сывороточный уровень МК ниже целевого уровня < 6 мг/дл (менее 360 мкмоль/л), отражена в рекомендациях Европейской антиревма-

тической лиги (EULAR, 2016). Известно, что чрезмерно низкое содержание мочевой кислоты $МК < 3$ мг/дл (менее 180 мкмоль/л) ассоциируется с ухудшением прогноза [33, 119, 192, 220].

В исследовании LIFE было показано «достоверное дозозависимое снижение концентрации МК в плазме на фоне приема лозартана» [79, 118], что «отражено в рекомендациях Европейского общества ревматологов относительно лозартана, как препарата выбора у больных с подагрой и АГ» [14, 27, 220].

Несмотря на появление новых препаратов в группе АРА II, лозартан по-прежнему является одним часто назначаемых ЛС для лечения АГ, однако его применение далеко не у всех больных в одинаковой степени эффективно. Известно, что реакция пациента на АГ терапию индивидуальна и определяется целым комплексом, в том числе молекулярно-генетических факторов. Вариабельность ответа пациентов на прием различных антигипертензивных препаратов примерно на 50% обусловлена генетическими особенностями [28,199].

В настоящее время доказано, что значение в основном имеют полиморфизмы генов, кодирующих ферменты биотрансформации, в том числе изоферментов цитохрома P450 (CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 и др.) [1, 25]. «Цитохром P450 имеет более 1000 изоферментов, 5 из которых (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 и CYP1A2) метаболизируют примерно до 90% всех ЛС. Изоферменты семейства CYP3A метаболизируют до 46% ЛС, CYP2C9 около 16%, CYP2C19 и CYP2D6 до 12%, изоферменты семейства CYP1A – 9%, CYP2B6 и CYP2E1 – 2%» [9, 26, 43].

Активность изоферментов цитохрома P450 «может меняться в широких пределах при воздействии индукторов и/или ингибиторов, в результате чего меняется метаболизм субстратов изоферментов CYP, что, в свою очередь, может стать причиной межлекарственных взаимодействий (МВ)» [26]. Ингибирование изоферментов цитохрома P450, является наиболее частым механизмом значимых МВ, что как правило, приводит усилению действия ЛС субстрата» [43]. «Индукция изоферментов чаще всего клинически выражается в ослаблении фармакологического действия ЛС-субстрата. В некоторых случаях индукция изоферментов цитохрома P450

приводит к усилению фармакологического ответа посредством увеличения образования активного метаболита ЛС-субстрата» [29], в частности фармакокинетика лозартана, опосредована реализацией антигипертензивного эффекта преимущественно за счет действия активного метаболита Е-3174 [29, 43].

«Для большинства изоферментов цитохрома Р450 характерен генетический полиморфизм, что может обуславливать межиндивидуальные различия в скорости биотрансформации ЛС и некоторые МВ. В клинической практике для некоторых ЛС возможно прогнозирование фармакологического ответа путем фармакогенетического тестирования с целью выявления генетических полиморфизмов» [38, 43]. «Межиндивидуальные различия в интенсивности метаболизма ЛС позволяют выделить группы индивидуумов, отличающихся по активности того или иного изофермента» [22].

«*Экстенсивные* метаболизаторы (extensive metabolism, EM) – лица с «нормальной» скоростью метаболизма некоторых ЛС, как правило, гомозиготы по «ди-кому» аллелю гена соответствующего фермента. К EM, «нормальным» метаболизаторам относится большинство населения.

Медленные метаболизаторы (poor metabolism, PM) – имеющие сниженную скоростью метаболизма некоторых ЛС, как правило, гомо или гетерозиготы по «медленному» аллелю гена соответствующего фермента» [21], следствием чего является увеличение концентрации ЛС и частое развитие НЛР.

«*Сверхактивные, или быстрые, метаболизаторы* (ultra-extensive metabolism, UM) – лица с повышенной скоростью метаболизма определенных ЛС, как правило, гомо или гетерозиготы по «быстрому» аллелю гена соответствующего фермента» [21], что приводит к недостаточной концентрации ЛС в плазме для достижения терапевтического эффекта [21, 29].

В основном, метаболиты ЛС менее биологически активны и менее токсичны, чем исходные соединения. Однако биотрансформация некоторых лекарственных веществ, в частности лозартана, приводит к образованию метаболитов, более активных по сравнению с исходной молекулой ЛС [23, 29].

«Основным направлением фармакогенетических исследований, посвященных изучению клинической эффективности и/или безопасности ЛС, следует выделить изучение роли генов-маркеров, определяющих вариабельность фармакокинетики антигипертензивных препаратов» [38].

«В крупном исследовании, проведенном в Испании, у 1115 больных АГ изучалась роль полиморфизма генов основных метаболизирующих ферментов системы Р450 – изоформ CYP3A4, CYP3A5, CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9. По результатам генотипирования было установлено, что частота встречаемости различных генотипов в популяции наиболее вариабельна для изоферментов CYP2D6 (44,6%) и CYP2C9 (39,6%)» [13]. «Дальнейшее изучение фармакогенетических аспектов эффективности антигипертензивных препаратов» [28] будет способствовать разработке фармакогенетических предикторов для персонализированного подхода в выборе фармакотерапии АГ, что позволит повысить качество лечения и улучшить прогноз у больных данной категории [42, 199].

«Все подсемейство CYP2C представлено примерно 30–40% от общего количества изоферментов цитохрома Р-450 печени, и представлено тремя основными изоферментами CYP2C: CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19, четвертый представитель CYP2C18 был идентифицирован как копия м-РНК, но по непонятным пока причинам неэффективно транслируется в белок» [9, 23].

Изофермент CYP2C9 – протеин, состоящий из 490 аминокислотных остатков, локализован на 10-й хромосоме в участке 10q23.33, являющийся основным ферментом метаболизма многих нестероидных противовоспалительных средств (НПВС); сахароснижающих препаратов сульфонилмочевины, АРА II (лозартан, ирбесартан), тамоксифена, циклофосфамида, S-варфарина, флувастатина, фенитоина. «Рифампицин является значимым индуктором CYP2C9, а флуконазол и амиодарон в свою очередь, являются значимыми ингибиторами CYP2C9» [9, 43].

Основной (неизмененный) вариант гена обозначается как CYP2C9*1. Полиморфные аллели гена CYP2C9, обозначаются как CYP2C9*2, CYP2C9*3 и ассоциируются со снижением метаболической активности CYP2C9 вследствие чего, синтезируется фермент с измененной функцией, активность которого составляет менее

5% и 12% соответственно от активности фермента *1. Аллельные варианты «CYP2C9*2 и CYP2C9*3 распространены у представителей европеоидных расы – примерно у 25%, и менее распространены в негроидной и монголоидных расах» [45, 212]. «Замечено, что аллель CYP2C9*4 встречается только у японцев, а аллельный варианты CYP2C9*5 и CYP2C9*6 чаще встречаются среди афроамериканцев. Есть данные о «новых» аллелях CYP2C9*14, CYP2C9*19 обнаруженных у представителей Азии. Определение полиморфизма гена изофермента цитохрома P450 CYP2C9 в разных этнических популяциях, является важным для понимания и прогнозирования фармакологического ответа» [9, 20].

1.5. Фармакогенетика АРА II лозартана

С позиции фармакогенетики на эффективность лозартана могут влиять полиморфизмы гена семейства цитохрома P450 2C9 (CYP2C9), кодирующего фермент биотрансформации лозартана [44]. CYP2C9 является главным ферментом метаболизма АРА II лозартана [21], а его генетический полиморфизм характеризуется полиморфными аллелями со сниженной активностью – CYP2C9*2 (*rs1799853*) и CYP2C9*3 (*rs1057910*), активность последнего снижена почти на 90%. С точки зрения фармакокинетики лозартан является пролекарством, фармакологический эффект которого преимущественно обеспечивается его активным метаболитом E-3174 [29,44], имеющего более высокую аффинность в отношении AT₁-рецептора и больший период полувыведения обеспечивая, таким образом, основное антигипертензивное действие [185, 216].

В ранее проводимых исследованиях «показано влияние полиморфизма гена CYP2C9 на фармакокинетику лекарственных препаратов – субстратов CYP2C9 и наиболее хорошо изучены в этом отношении аллельные варианты CYP2C9*2 (*rs1799853*) и CYP2C9*3 (*rs1057910*)» [9].

Анализ полиморфизма гена CYP2C9, локализованного в локусе 10q23.33 стал первым генетическим тестом, официально одобренным в августе 2007 г. Комитетом FDA. По данным ряда исследований, носительство полиморфных аллелей CYP2C9*2 (*rs1799853*) и CYP2C9*3 (*rs1057910*) («медленные» метаболизаторы), за

счет снижения метаболической активности CYP2C9, может приводить к нарушению образования E-3174 и как следствие, к снижению антигипертензивного эффекта лозартана [29].

В отечественной популяции количество индивидов со сниженной активностью CYP2C9 составляет 20% [110], и наличие подобных генетических мутаций может стать причиной неэффективности гипотензивной терапии АРА II [9].

В мировой литературе приведены исследования, показавшие влияние полиморфизма гена CYP2C9 на фармакокинетику лозартана.

Так, в ранее проведенном итальянском исследовании F. Falvella и соавт., 2016, было показано, что пациенты с синдромом Марфана, являющиеся носителями полиморфных аллелей CYP2C9 требовали в среднем большую дозу лозартана в расчете (мг) на кг веса [93].

«В исследовании K. Sekino и соавт. обнаружено, что у лиц с генотипом CYP2C9*1/*3, метаболическое отношение (концентрация E-3174 к концентрации лозартана) через 6 ч. после перорального приёма лозартана в дозе 25 мг/кг, было значительно меньше, чем у лиц с генотипом CYP2C9*1/*1» [183].

«U. Yasar и соавт. в своей работе показали, что у гомо- и гетерозиготных носителей полиморфных аллелей CYP2C9*2 (rs1799853) и CYP2C9*3 (rs1057910) (генотипы CYP2C9*1/*3, CYP2C9*1/*2, CYP2C9*3/*3, CYP2C9*2/*2 и CYP2C9*2/*3), после приёма лозартана внутрь максимальная концентрация E-3174 оказалась достоверно ниже ($p < 0,05$), чем у лиц с «дикиим» типом CYP2C9*1/*1. На основании чего сделан вывод, что носительство CYP2C9*2 (rs1799853) и CYP2C9*3 (rs1057910) приводит к снижению образования метаболита лозартана (E-3174), за счёт снижения активности CYP2C9» [9, 214–216].

В исследовании M. Joy и соавт. (2009) изучалось влияние полиморфизмов гена CYP2C9 на антигипертензивный эффект лозартана у пациентов с хронической болезнью почек и артериальной гипертензией. Были прослежены фармакодинамические изменения в экскреции белка с мочой, скорость клубочковой фильтрации (рСКФ), САД и (ДАД) в зависимости от полиморфизма CYP2C9. Фенотип активности CYP2C9 для лозартана, опосредованный полиморфными аллелями CYP2C9*2

(*rs1799853*) и *CYP2C9*3* (*rs1057910*), уменьшал образование Е-3174, как следствие, носители данных аллелей имели ослабленный клинический ответ на терапию лозартаном. Исследования показали, что полиморфные аллели *CYP2C9*2* (*rs1799853*) и/или *CYP2C9*3* (*rs1057910*), как *in vitro*, так и *in vivo* приводят к снижению каталитической активности лозартана по сравнению с гомозиготностью по аллелю *CYP2C9*1* [125].

В японском исследовании, проведенном Т. Yin и соавт., 2008., из 39 пациентов с АГ, принимавших лозартан, 34 пациента имели генотип *CYP2C9*1/*1*, два пациента имели генотип *CYP2C9*1/*3*, у еще двух – генотип *CYP2C9*1/*30* и *Arg132Gln* – у одного пациента. Оценивалось влияние генетического полиморфизма *CYP2C9* на эффективность лозартана в дозе 50 мг/сут, критериями АГ САД > 140 мм рт. ст., ДАД > 90 мм рт. ст. при трех плановых визитах, до и после лечения лозартаном. Была прослежена взаимосвязь полиморфного аллеля *CYP2C9*3* со снижением антигипертензивного эффекта лозартана, авторы отметили необходимость дальнейшего изучения данной ассоциации в большой когорте пациентов с АГ [217].

В проведенном ранее исследовании, «среди «медленных» метаболизаторов по *CYP2C9* (*CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*) отмечался неоднозначный гипотензивный эффект лозартана. Носители генотипа *CYP2C9*1/*2* (5 человек) не имели клинически значимого эффекта на лозартан в течение 7 дней» [55], и коррекция терапии проводилась за счет препаратов других фармакологических групп. У пациентов, имеющих генотип *CYP2C9*1/*3* (4 человека) гипотензивное действие лозартана было недостаточным, препарат также был заменен. Авторы делают вывод, что у пациентов с генотипом *CYP2C9*1/*2*, *CYP2C9*1/*3* не следует ожидать хорошего терапевтического эффекта [55, 214–216].

Существует ряд исследований, где описано влияние лекарственных препаратов на фармакокинетику лозартана – субстрата *CYP2C9*, осуществляющего метаболизм лозартана до активного метаболита Е-3174, блокирующего АТ1-рецепторы в гладкой мускулатуре кровеносных сосудов, снижая таким образом АД. Следует отметить ряд исследований *in vitro*, в которых показано, что «Е-3174 образуется

также под влиянием изофермента CYP3A4» [191, 218], «однако в исследованиях *in vivo*, при использовании лозартана в терапевтических дозах, существенного вклада CYP3A4 в метаболизм лозартана не выявлено» [216]. «Отмечено, что CYP3A4 «включается» в метаболизм только при высоких концентрациях лозартана» [41, 126]. «Преимущественный вклад изофермента CYP2C9 в метаболизм лозартана подтверждается уменьшением AUC E-3174 при одновременном применении лозартана с умеренным ингибитором CYP2C9 флуконазолом, при этом отсутствуют изменения AUC E-3174 при совместном применении лозартана с итраконазолом – сильным ингибитором CYP3A4» [43, 130]. В 2007 г. М. Kobayashya и соавт. провели оценку влияние буколома – ингибитора CYP2C9, на фармакокинетику лозартана и E-3174. В результате в группе принимающих монотерапию, лозартан 25 мг/сут, «C_{max} и AUC лозартана были существенно ниже, чем в группе, принимающих лозартан 25 мг/сут, после приёма буколома 300 мг/сут, что свидетельствует об ингибирующем действии буколома на CYP2C9» [137].

«Y. Nan и соавт. в своем исследовании показали влияние силимарина на фармакокинетику лозартана в группе 12 мужчин, здоровых добровольцах, с генотипами CYP2C9*1/*1 (n = 6) и CYP2C9*1/*3 (n = 6). Фармакокинетику лозартана и E-3174 изучали до и после 2 недельного применения 140 мг силимарина три раза в день. В результате AUC лозартана существенно увеличилась после приёма силимарина у лиц с генотипом CYP2C9*1/*1, но не у носителей CYP2C9*1/*3, а AUC E-3174 значительно уменьшилась после предварительного приёма силимарина в обоих случаях (CYP2C9*1/*1 и CYP2C9*1/*3). Отношение концентраций E3174/лозартан – метаболическое отношение, значительно снизилось после приёма силимарина у лиц с CYP2C9*1/*1, в отличие от носителей генотипа CYP2C9*1/*3. Авторы делают вывод о том, что метаболизм лозартана до E-3174 ингибируется силимарином и зависит генетического полиморфизма CYP2C9» [117].

«В работе А. Meadowcroft и соавт. оценивался эффект ингибитора CYP2C9 флувастатина, на фармакокинетику лозартана. Изучив изменения в фармакокинетике лозартана и E-3174 при приеме его отдельно и одновременно с флувастатином

обнаружили, что флувастатин значимо не влияет на AUC_{0-24} или $t_{1/2el}$ лозартана и его метаболита Е-3174» [153].

D. Kazierad и соавт. в своем исследовании на 32 здоровых добровольцах, мужчинах, «показали влияние флуконазола (сильного ингибитора CYP2C9) на фармакокинетику эпросартана и лозартана, в результате не обнаружено значимых различий в AUC эпросартана при применении его самостоятельно и одновременно с флуконазолом. При одновременном приеме флуконазола и лозартана значительно увеличивалось AUC и C_{max} лозартана на 66 и 30%, соответственно, по сравнению со значениями лозартана без приёма флуконазола. Для метаболита Е-3174 показатели AUC и C_{max} были значительно снижены на 43 и 56%, соответственно, после приёма лозартана с флуконазолом. Авторы делают вывод о том, что флуконазол, существенно увеличивает AUC лозартана и ингибирует образование метаболита Е-3174» [131].

K. Williamson и соавт. в своей работе изучили влияние рифампицина (индуктор CYP2C9) и эритромицина (умеренный ингибитор CYP3A4) на фармакокинетику лозартана. «В результате исследований показано, что рифампицин уменьшал AUC_{0-24} лозартана на 35% и AUC_{0-24} его метаболита Е-3174 на 40%, клиренс (CL/F) лозартана увеличивался на 44%, а период полувыведения обоих соединений снижался на 50%. В то же время, эритромицин не оказывал существенного влияния на AUC_{0-24} или $t_{1/2el}$ лозартана и его метаболита Е-3174. Сделано заключение, что рифампицин является мощным индуктором CYP2C9. При приеме эритромицина отмечается минимальный ингибирующий эффект, это позволяет сделать вывод о том, что CYP3A4 не играет значительную роль в метаболизме лозартана до Е-3174. Необходимы дальнейшие исследования в изучении вклада других изоферментов, в частности CYP2C9, на фармакокинетику лозартана» [9, 209].

1.6. Оценка метаболической активности изофермента CYP2C9 на основе лозартанового теста

В настоящее время число проведенных исследований, направленных на изучение влияния полиморфизма гена *CYP2C9* на фармакокинетику лозартана, немногочисленно. По данным «U. Yasar и соавт., у гетерозиготных и гомозиготных носителей

полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*) и *CYP2C9*3* (*rs1057910*), на фоне терапии лозартаном максимальная концентрация Е-3174 значительно ниже, чем у лиц, с генотипом *CYP2C9*1/*1*. Отмечено, что именно у носителей полиморфных аллелей *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* концентрация метаболита Е-3174 в моче, собранной в течение 8 ч. после принятой дозы лозартана, оказалась гораздо ниже, в отличие от носителей «дикого» типа *CYP2C9*1/*1*. Таким образом, носительство аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*) и *CYP2C9*3* (*rs1057910*), приводит к уменьшению образования Е-3174 обусловленное снижением активности изофермента *CYP2C9*» [2, 44, 214].

«Для оценки активности изофермента цитохрома Р450 *CYP2C9* может быть использован лозартановый тест, основанный на определении в моче концентрации лозартана и его метаболита Е-3174, образующегося в основном, под влиянием *CYP2C9* [41]. Во многих исследованиях лозартан использовался в качестве маркерного субстрата для фенотипирования активности *CYP2C9*, а относительная клиническая безопасность лозартана и надёжность лозартанового теста позволяют использовать его при проведении клинических исследований влияния новых препаратов на активность *CYP2C9 in vivo*» [43]. Лозартановый тест внесен в Рекомендации для фармацевтических компаний по изучению биотрансформации и транспортеров новых лекарственных средств (Сычев Д. А., 2009) [38, 41].

Заключение

Артериальная гипертензия (АГ) занимает лидирующую позицию в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ) и остается актуальной проблемой в отечественном здравоохранении. Это связано, прежде всего, со значительной распространенностью АГ среди населения, ростом заболеваемости, инвалидизации и смертности от ССЗ, а также с большой социально-экономической значимостью.

По имеющимся в мировой литературе данным, носительство полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*) и *CYP2C9*3* (*rs1057910*), значимо влияет на фармакокинетику лозартана, уменьшая образования Е-3174 за счет снижения активности изофермента *CYP2C9* и, как следствие, ведет к неэффективности антигипертензивной терапии. «Для лиц гетерозиготных носителей аллельных вариантов *CYP2C9*1/*2*, *CYP2C9*1/*3* и гомозиготных носителей *CYP2C9*2/*2*,

*CYP2C9*3/*3*, *CYP2C9*2/*3* – «медленные» метаболизаторы по *CYP2C9*, лозартан не может считаться препаратом выбора для лечения АГ» [9]. У пациентов с данными генотипами, можно прогнозировать низкий антигипертензивный эффект лозартана.

Возможность изучения генетических маркеров, задействованных в патогенезе эссенциальной АГ, а также исследование генетических полиморфизмов генов изоферментов цитохрома Р450 является важным направлением на пути к индивидуальному подходу фармакотерапии АГ.

Персонализированная медицина – принципиально новое направление в медицине, которое на основе изучения различных биомаркеров и применения новых методов молекулярного анализа, позволяет выбрать персонализированный подход при назначении как самих ЛС, так и режима дозирования. Именно персонализированная медицина должна изменить разработку и использование профилактических и лечебных вмешательств.

Внедрение фармакогенетического тестирования в клиническую практику, является важнейшим инструментом персонализированной медицины, и, как следствие реальным механизмом, обеспечивающим повышение эффективности фармакотерапии АГ.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Основные этапы диссертационного исследования представлены схематично на Рисунке 2.



Рисунок 2 – Этапы исследования

Первый этап. На амбулаторном приеме проводился скрининг пациентов с артериальной гипертензией I–II ст., согласно критериям включения/исключения в исследование было включено 100 пациентов с АГ I–II ст., среди них 56 мужчин (56%) и 44 женщины (44%), в возрасте от 24 до 74 лет, средний возраст составил $49,93 \pm 11,37$ года. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие (ИДС), а также заполняли опросники для оценки состояния здоровья EQ-5D.

Включенные в исследование пациенты исходно либо не получали антигипертензивную терапию, либо получали ее нерегулярно.

Исходно, ко всем пациентам, до назначения терапии, применялись лабораторные методы исследования; клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, а также инструментальные методы исследования; суточное мониторирование АД (СМАД), электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), УЗИ почек.

Также на этом этапе использовался специальный метод исследования – генотипирование по *CYP2C9* методом аллель-специфической гибридизации в формате ПЦР в реальном времени (PCR-RT), по результатам которого пациенты были разделены на две группы: первая группа – $n = 67$ (67%) с генотипом *CYP2C9*1/*1*, и вторая группа – $n = 33$ (33%), объединившая гомо- и гетерозиготных носителей по аллельному варианту *CYP2C9*2* (*rs1799853*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*) (генотипы *CYP2C9*1/*2*, *CYP2C9*1/*3*, *CYP2C9*2/*2* и *CYP2C9*2/*3*).

Всем пациентам назначался лозартан в дозе 25–50 мг/сут, после чего проводилось фенотипирование по *CYP2C9* – оценка метаболической активности изофермента цитохрома P450 *CYP2C9*, на основе лозартанового теста (сбор мочи в течение 8 часов после приема лозартана с определением концентраций лозартана и его активного метаболита E-3174), а также расчета соотношения их концентраций (E-3174/лозартан) – метаболического отношения – методом ультравысокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС).

Из 100 пациентов 6 больных, по независящим от нас причинам, начали прием лозартана до проведения первичного СМАД. Таким образом, результаты СМАД данных 6 пациентов мы сочли некорректными, и дальнейшая оценка по критерию

эффективности антигипертензивной терапии проводилась в группе 94 пациентов (Рисунок 3).

Однако данные 6 пациентов также наблюдались в течении 3 месяцев с контрольными визитами на которых оценивалась эффективность АГ терапии (по измерению офисного АД, а также учитывалось домашнее мониторирование АД). Также, у данных 6 пациентов оценивалась метаболическая активность изофермента цитохрома P450 CYP2C9 и изучалось гипоурикемическое действие лозартана (динамика сывороточного уровня МК на фоне терапии лозартаном).

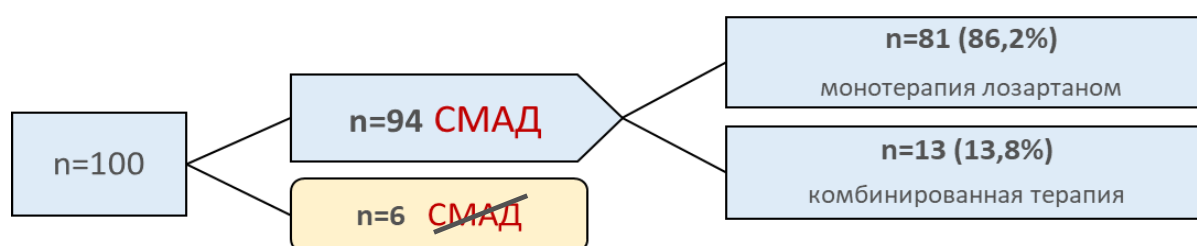


Рисунок 3 – Распределение пациентов по оценке эффективности антигипертензивной терапии

Второй этап. Таким образом, оценка эффективности антигипертензивной терапии проводилась в группе 94 пациентов с АГ I-II ст. – 55 мужчин (58,5%) и 39 женщин (41,5%), в возрасте от 24 до 74 лет, средний возраст составил $49,36 \pm 11,45$ года. В течение всего периода исследования, во время плановых промежуточных визитов (2-я, 4-я и 8-я недели) оценивалась динамика АД по результатам измерения офисного АД, домашнего мониторирования АД (ДМАД).

При необходимости проводилась коррекция АГ терапии (увеличение дозы лозартана или комбинация с препаратом другой группы), либо терапия оставалась прежней в случае снижения АД < 140/90 мм рт. ст., что соответствует основным целям терапии.

В первые 2–4 недели наблюдения 13 пациентам (13,8%) потребовалась коррекция АГ терапии – дополнительно назначены: гидрохлортиазид 12,5 мг/сут ($n = 7$), бисопролол от 2,5 мг/сут до 10 мг/сут ($n = 6$), амлодипин 10 мг/сут ($n = 1$), индапамид 2,5 мг/сут ($n = 1$), небиволол 2,5 мг/сут ($n = 1$), на фоне чего отмечалась

положительная динамика по результатам измерения АД (ДМАД, офисное измерение АД). Данная стратегия согласуется с Рекомендациями Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ, ESH) 2018 г., Российского кардиологического общества по артериальной гипертензии (2020 г.), для пациентов с АГ II ст. по стартовой комбинированной АГ терапии. С учетом данной клинической ситуации, эти 13 пациентов были отнесены в категорию «комбинированная терапия».

Таким образом, общая группа пациентов ($n = 94$), оцениваемая по критерию эффективности антигипертензивной терапии, была условно разделена на две подгруппы пациентов; первая – принимающие монотерапию лозартаном, $n = 81$ (86,2%), и вторая подгруппа пациентов, принимающих комбинированную терапию, $n = 13$ (13,8%).

Подгруппа монотерапии лозартаном – 81 пациент с АГ I-II ст., включала 46 (56,8%) мужчин и 35 (43,2%) женщин в возрасте от 24 до 74 лет, средний возраст составил $48,83 \pm 11,76$ года. В данной подгруппе ($n = 81$) исходная доза лозартана составила 25 мг/сут у 29 пациентов (35,8%) и 50 мг/сут – у 52 пациентов (64,2%).

В течение первых 2–4 недель исследования, коррекция терапии (увеличение дозы лозартана) потребовалась 9 пациентам (31%), имеющим исходную дозу лозартана 25 мг/сут ($n = 29$), с увеличением на 25 мг/сут ($n = 8$; 27,6%), на 50 мг/сут ($n = 1$; 3,4%); и 9 пациентам (17,3%) с исходной дозой лозартана 50 мг/сут ($n = 52$) с увеличением на 25 мг/сут ($n = 6$; 11,5%), на 50 мг/сут ($n = 2$; 3,9%), на 12,5 мг/сут ($n = 1$; 1,9%).

Таким образом, увеличение дозы лозартана потребовалось 6 (7,4%) пациентам с генотипом *CYP2C9*1/*1* и 12 (14,8%) пациентам – носителям полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*) и *CYP2C9*3* (*rs1057910*).

В подгруппе «комбинированной терапии» (13 пациентов) также потребовалась коррекция с увеличением дозы лозартана на 25 мг/сут ($n = 3$; 23,1%) и на 50 мг/сут ($n = 4$, 30,7%); троим пациентам из этой подгруппы, тем не менее, потребовалась коррекция терапии путем добавления амлодипина 5 мг/сут ($n = 1$, 7,7%) и 10 мг/сут ($n = 1$, 7,7%), а также лерканидипина 10 мг/сут ($n = 1$; 7,7%).

Среди 6 пациентов (не участвующих в оценке эффективности антигипертензивной терапии), находящихся на монотерапии лозартаном, также проводилась коррекция терапии с увеличением дозы лозартана на 50 мг/сут ($n = 2$, 33,3%) и на 25 мг/сут ($n = 2$, 33,3%).

Коррекция терапии в первые 2–4 недели наблюдения в подгруппах пациентов с различными генотипами *CYP2C9* представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Схема коррекции терапии в течении первых 2–4 недель наблюдения в подгруппах пациентов с различными генотипами *CYP2C9*

Добавленная доза лозартана	Генотипы <i>CYP2C9</i> (подгруппа $n = 81$ «монотерапия»)				
	<i>CYP2C9</i> *1/*1	<i>CYP2C9</i> *1/*2	<i>CYP2C9</i> *1/*3	<i>CYP2C9</i> *2/*2	<i>CYP2C9</i> *2/*3
12,5 мг	$n = 0$	$n = 1$	$n = 0$	$n = 0$	$n = 0$
25 мг	$n = 4$	$n = 6$	$n = 3$	$n = 1$	$n = 0$
50 мг	$n = 2$	$n = 1$	$n = 0$	$n = 0$	$n = 0$

Добавленная доза лозартана	Генотипы <i>CYP2C9</i> (подгруппа $n = 13$ «комбинированная терапия»)				
	<i>CYP2C9</i> *1/*1	<i>CYP2C9</i> *1/*2	<i>CYP2C9</i> *1/*3	<i>CYP2C9</i> *2/*2	<i>CYP2C9</i> *2/*3
12,5 мг	$n = 0$	$n = 0$	$n = 0$	$n = 0$	$n = 0$
25 мг	$n = 3$	$n = 0$	$n = 0$	$n = 0$	$n = 0$
50 мг	$n = 3$	$n = 1$	$n = 0$	$n = 0$	$n = 0$

Другие ЛС:

Амлодипин	$n = 1$ (5 мг), $n = 1$ (10 мг)	$n = 1$ (10 мг)	$n = 0$	$n = 0$	$n = 0$
Бисопролол	$n = 3$ (5 мг), $n = 1$ (10 мг)	$n = 1$ (5 мг)	$n = 1$ (2,5 мг)	$n = 0$	$n = 0$
Гидрохлортиазид	$n = 5$ (12,5 мг)	$n = 1$ (12,5 мг)	$n = 1$ (12,5 мг)	$n = 0$	$n = 0$
Индапамид	$n = 1$ (2,5 мг)	$n = 0$	$n = 0$	$n = 0$	$n = 0$
Небиволол	$n = 1$ (2,5 мг)	$n = 0$	$n = 0$	$n = 0$	$n = 0$
Лерканидипин	$n = 1$ (10 мг)	$n = 0$	$n = 0$	$n = 0$	$n = 0$

Добавленная доза лозартана	Генотипы <i>CYP2C9</i> ($n = 6$) – не оцениваемые по антигипертензивной эффективности по СМАД				
	<i>CYP2C9</i> *1/*1	<i>CYP2C9</i> *1/*2	<i>CYP2C9</i> *1/*3	<i>CYP2C9</i> *2/*2	<i>CYP2C9</i> *2/*3
12,5 мг	$n = 0$	$n = 0$	$n = 0$	$n = 0$	$n = 0$
25 мг	$n = 1$	$n = 0$	$n = 1$	$n = 0$	$n = 0$
50 мг	$n = 1$	$n = 1$	$n = 0$	$n = 0$	$n = 0$

При коррекции медикаментозной терапии, все пациенты отмечали удовлетворительное состояние и продолжали вести дневники самостоятельного контроля АД. На каждом плановом визите (2-я, 4-я и 8-я недели) у пациентов оценивалась эффективность терапии по результатам измерения офисного АД, а также по данным показателей ежедневного домашнего мониторинга артериального давления (ДМАД) и внесения результатов измерения в дневник.

Эффективность терапии оценивали в соответствии со значениями офисного АД, а также самостоятельного мониторингирования АД (ДМАД):

- «отличная – целевые значения АД ($< 140/90$ мм рт. ст.);
- хорошая – снижение АД > 10 мм рт. ст., но не $< 140/90$ мм рт. ст.;
- удовлетворительная – снижении АД < 10 мм рт. ст.;
- неудовлетворительная – нет положительной динамики АД» (Ших Н. В., 2017).

На каждом визите оценивалась индивидуальная лекарственная переносимость, при наличии фиксировались нежелательные лекарственные реакции (НЛР), для чего проводилось анкетирование больных с использованием опросника.

При необходимости, персонально назначались дополнительные визиты. Длительность наблюдения составила 12 недель.

Третий этап. В конце 3-месячного наблюдения оценивалась эффективность антигипертензивной терапии в общей группе (94 пациента) и отдельно в подгруппе монотерапии ($n = 81$) методом контрольного СМАД, а также проводился осмотр (физикальный метод, офисное измерение АД, анализ данных по дневникам домашнего измерения АД [ДМАД]), оценивалась динамика самочувствия на фоне проводимой терапии.

Назначались контрольные клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови (в т. ч. определялась концентрация мочевой кислоты [МК], для оценки гипоурикемического эффекта на фоне терапии лозартаном).

Заполнялись анкеты по регистрации нежелательных лекарственных реакций (НЛР). После окончания 3-месячного исследования проводилась коррекция фармакотерапии пациентам, не достигшим целевого уровня АД.

В конце исследования динамика сывороточного уровня мочевой кислоты (МК) рассчитывалась в группе, принимающей только лозартан (87 пациентов, 81 пациент из подгруппы «монотерапии» и 6 пациентов, изначально исключенных из оценки эффективности антигипертензивной терапии, принимающих только лозартан). Для устранения возможного влияния других ЛС на плазменную концентрацию МК, 13 пациентов, находящихся на комбинированной терапии, были исключены из данного исследования (Рисунок 4).

Пациенты получали лозартан для лечения АГ. Никому из пациентов не устанавливался диагноз гиперурикемии или подагры. Гипоурикемический эффект изучался лишь как возможный плеiotропный эффект препарата и не был целью лечения.

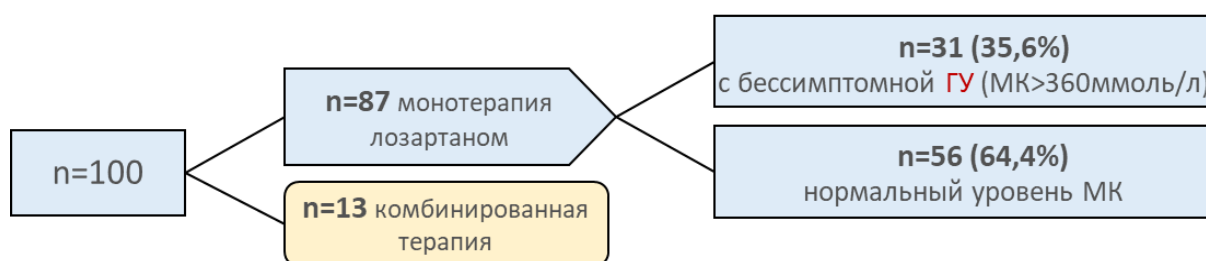


Рисунок 4 – Распределение пациентов при оценке гипоурикемического действия лозартана

Схема организации исследования представлена в Таблице 2.

Клиническая часть работы, а также лабораторно-инструментальные методы исследования проводились на базе 1-го и 2-го терапевтического отделения амбулаторно-поликлинического звена ООО «Клиника ЛМС» г. Москвы в период с 2018 по 2020 гг.

Генотипирование и фенотипирование по CYP2C9 проводилось на базе Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО) Минздрава России, в проведении методики фармакогенетического тестирования принимали участие сотрудники отдела НИИ МПМ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Исследование одобрено Локальным Этическим комитетом ФГБОУ ДПО

РМАНПО Минздрава России и проводилось в соответствии с Хельсинской декларацией. Каждый пациент подписал добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Таблица 2 – Схема организации исследования

Визит № / (неделя)	1 (0)	2 (2)	3 (4)	4 (8)	5 (12)
– Информированное согласие	+				
– Критерии включения/не включения	+				
– Заполнение опросника по здоровью EQ-5D	+				
– Сбор анамнеза	+				
– Физикальное обследование	+	+	+	+	+
– Офисное измерение АД	+	+	+	+	+
– Домашнее мониторирование АД (ДМАД)	+	+	+	+	+
– Суточное мониторирование АД (СМАД)	+				+
– Эхокардиография (ЭХО-Кг)	+				
– Электрокардиография (ЭКГ)	+				
<i>Лабораторные исследования</i>					
– Клинический анализ крови	+				+
– Общий анализ мочи	+				+
– Биохимический анализ крови	+				+
– Генотипирование <i>CYP2C9</i> ; определение полиморфизмов <i>CYP2C9*2 (rs1799853)</i> и <i>CYP2C9*3 (rs1057910)</i> (метод PCR-RT)	+				
– Определение активности <i>CYP2C9</i> ; концентрация E-3174/лозартан в моче (метод ВЭЖХ-МС)	+				
Назначение лозартана	+				
Анкетирование для оценки переносимости лечения (выявление НЛР)		+	+	+	+
Коррекция АГ терапии при необходимости		+	+		

В исследование были включены пациенты с артериальной гипертензией I-II степени, соответствующие критериям включения и с отсутствием критериев не-включения (Таблица 3).

Таблица 3 – Критерии включения/невключения пациентов в исследование

<i>Назначение</i>	<i>Описание</i>
Критерии включения	– артериальная гипертензия I-II степени – мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет – подписанное пациентом информированное согласие на участие в исследовании
Критерии невключения	– АГ III ст., неконтролируемая АГ – острый инфаркт миокарда, операции реваскуляризации миокарда, нестабильная стенокардия, острое нарушение мозгового кровообращения менее, чем за 6 месяцев до включения в исследование – артериальная гипотензия – ХСН III-IV ФК в стадии декомпенсации – гемодинамически значимый стеноз клапанов сердца – гипертрофическая кардиомиопатия – обострение хронических воспалительных или других заболеваний, требующих дополнительного назначения или коррекции медикаментозной терапии – заболевания печени в активной фазе или повышение активности сывороточных трансаминаз (более 3 норм), так же цирроз печени и печеночная недостаточность – сахарный диабет в стадии декомпенсации – наличие сопутствующих хронических заболеваний почек (хронический пиелонефрит, гломерулонефрит) с признаками ХБП IV-V ст. – хронический алкоголизм, наркотическая зависимость и психические расстройства, которые могут повлиять на согласие и возможность больного участвовать в исследовании. – одновременный прием препаратов, являющихся субстратами цитохрома P450 CYP2C9, которые могут повлиять на эффективность и безопасность лозартана – беременность пациента и лактация – противопоказания к лозартану, регламентированные инструкцией к лекарственному препарату – непереносимость лозартана.

2.2 Исследуемая популяция

С учетом критериев включения/исключения в исследование отобрано 100 пациентов с АГ I–II ст., включающих 56 мужчин (56%) и 44 женщины (44%), в возрасте от 24 до 74 лет, средний возраст составил $49,93 \pm 11,37$ года.

АГ I ст. была диагностирована у 14 (14%) больных, и АГ II ст. соответственно у 86 (86%) пациентов. Длительность основного заболевания составила в среднем $6,79 \pm 4,11$ года.

Из сопутствующих заболеваний следует отметить ожирение – у 41 пациентов (41%), из них – ожирение 1-й ст. – $n = 27$ (65,9%), 2-й ст. – $n = 8$ (19,5%) и 3-й ст. – $n = 6$ (14,6%). Сахарный диабет (СД) 2-го типа – у 5 пациентов (5%), бронхиальная астма (БА) – у одного (1 %) пациента, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – у трех (3%); остеоартроз коленных суставов – у трех (3%); коксартроз –

у трех (3%); варикозное расширение вен нижних конечностей – у 6 (6%), гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – у 11 (11%), желчнокаменная болезнь (ЖКБ) – у 8 (8%); мочекаменная болезнь (МКБ) – у 7 (7%), Таблица 4.

Таблица 4 – Клинические и демографические данные в общей когорте пациентов (n = 100), включенных в исследование (представлено как среднее $\pm$ стандартное отклонение)

<i>Признак</i>	<i>Значение</i>
Возраст (лет)	49,93 $\pm$ 11,37
Пол (м/ж), n	56/44
Вес (кг)	88,72 $\pm$ 17,45
АГ I/II степени, n	14/86
Длительность АГ (годы)	6,79 $\pm$ 4,11
Креатинин (мкмоль/л)	78 $\pm$ 13,18
Клиренс креатинина	120,45 $\pm$ 38,54
К (ммоль/л)	4,45 $\pm$ 0,36
Na (ммоль/л)	139,97 $\pm$ 2,4
ИМТ кг/м ²	29,74 $\pm$ 4,8
Ожирение I– III ст., (n)	41
I ст., n (%)	27 (65,9%)
II ст., n (%)	8 (19,5%)
III ст., n (%)	6 (14,6%)
Курение, n	18
Сахарный диабет 2-го типа, n	5
Бронхиальная астма, n	1
ХОБЛ, n	3
Остеоартроз коленных суставов, n	3
Коксартроз n	3
Варикозное расширение вен нижних конечностей, n	6
ГЭРБ, n	11
Желчнокаменная болезнь, n	8
Мочекаменная болезнь, n	7

Все сопутствующие заболевания были в стадии компенсации, и прием сопутствующей терапии не менялся на протяжении всего периода наблюдения. Также отмечалось, что $n = 18$ (18%) пациентов курили более 10 лет. В основу критериев оценки эффективности антигипертензивной терапии взяты Клинические рекомендации Европейского общества кардиологов – ЕОК и Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ, 2018 г.), Клинические рекомендации Российского кардиологического общества по артериальной гипертензии, 2020 г.

Критериями эффективности проводимой терапии по результатам суточного мониторирования АД (СМАД) являлись следующие показатели: снижение среднесуточного АД $< 130/80$ мм рт. ст. (снижение максимальных и средних значений дневного и ночного САД и ДАД).

Эффективность антигипертензивной терапии оценивали по доле пациентов, достигших целевых значений АД при сравнительном сопоставлении данных СМАД между носителями генотипа *CYP2C9*1/*1* и носителями полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*). Между этими группами также сравнивались медианные значения максимального и среднего САД и ДАД, и дельты указанных параметров до и после терапии. Дополнительным критериями оценки эффективности терапии послужили результаты сравнения дозы лозартана у пациентов с различными генотипами *CYP2C9*, в ходе исследования.

На каждом промежуточном контрольном визите – на 2-й, 4-й и 8-й неделях у всех участников исследования оценивали переносимость и потенциальное развитие нежелательных лекарственных реакций (НЛР), перечисленных в Инструкции по применению ЛС, для этого проводили анкетирование больных с использованием представленного ниже опросника [Цветов В. М.] (Таблица 5).

Уделялось внимание в выявлении потенциально частых НЛР: головная боль, головокружение, астенизация, бессонница, кашель, артериальная гипотензия, аритмии, аллергические реакции в т. ч. отек Квинке, диарея, диспептические явления, боль в животе, судороги и др. В конце исследования также, оценивалась динамика лабораторных показателей – клинический анализ крови, мочи, биохимические показатели крови.

Таблица 5 – Анкета для регистрации НЛР на фоне приема лозартана

<i>Проявления НЛР</i>	ДА	НЕТ
<i>Со стороны сердечно-сосудистой системы</i>		
Снижение АД Перебои в работе сердца Отеки		
<i>Со стороны нервной системы и органов чувств</i>		
Головная боль Шум в ушах Нарушение зрения Головокружение, шаткость при ходьбе Бессонница Сонливость Повышенная утомляемость, снижение работоспособности Нарушение чувствительности в конечностях Нарушения вкуса		
<i>Нарушение психики</i>		
Снижение фона настроения Раздражительность, плаксивость		
<i>Со стороны мочеполовой системы</i>		
Изменение частоты мочеиспускания Снижение потенции и либидо		
<i>Со стороны пищеварительного тракта</i>		
Тошнота Рвота Сухость во рту Боль в животе Жидкий стул или запор		
<i>Со стороны опорно-двигательного аппарата</i>		
Боль в суставах Боль в мышцах Судороги мышц		
<i>Со стороны дыхательной системы</i>		
Одышка Кашель Заложенность носа		
<i>Со стороны кожных покровов</i>		
Сухость кожи, покраснение кожи Повышенное потоотделение Выпадение волос		
<i>Аллергические реакции</i>		
Кожная сыпь Кожный зуд Отеки (лица, губ, глотки и/или языка)		
<i>Прочие</i>		
Повышение температуры тела		

2.3 Клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования

Клиническое обследование включало в себя: оценку предъявляемых жалоб, сбор анамнеза (длительность АГ, выявление факторов риска ССО, а также анализ сопутствующих заболеваний), осмотр (антропометрические данные, физикальный осмотр). Лабораторные методы исследования: клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови – содержание электролитов (натрий, калий), а также глюкозы, мочевой кислоты (МК), креатинина, мочевины, общего билирубина и его фракций, аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), показатели липидного спектра – общий холестерин (ОХ), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ). Исследование функционального состояния почек оценивалось по скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле Cockcroft – Gault.

Измерение офисного АД осуществлялось на обеих руках с использованием манжеты, соответствующей по размеру. «Измерение АД по методу Короткова после 10-минутного отдыха больного в положении сидя. Учитывали среднюю величину между повторными измерениями АД через 5 минут» (Ших Н. В., 2017). Также анализировался дневник домашнего мониторинга АД (ДМАД), с оценкой максимальных и средних значений САД и ДАД.

Взвешивание пациентов «проводилось на стандартизованных весах без обуви в легкой одежде. Степень ожирения определяли путем расчета ИМТ по формуле Кетле: $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$. За избыточную массу тела принимали значение $\text{ИМТ} = 25,0\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$, ожирение при $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ (I степень ИМТ $30\text{--}34,9 \text{ кг/м}^2$; II степень ИМТ $35\text{--}39,9 \text{ кг/м}^2$; III степень ИМТ $\geq 40 \text{ кг/м}^2$)» (ВОЗ, 1997 г.).

ЭКГ (электрокардиография) проводилась с использованием сертифицированного электрокардиографа MAC 1200 ST ("GE Medical Systems Information Technologies, Inc.", USA) в 12 стандартных отведениях на скорости 25 мм/с и стандартном усилении 1 мВ/см.

ЭХО-Кг (эхокардиография) проводилась на экспертном УЗИ сканере LOGIQS8 ("GE Ultrasound Korea, Ltd").

СМАД (суточное мониторирование артериального давления) проводилось с использованием портативных регистраторов Tonoport V ("GE Medical Systems Information Technologies GmbH", Германия), в начале исследования – до начала приема лозартана и через три месяца на фоне проводимой терапии.

Интервалы между измерениями АД – 15 мин в дневное и 30 мин в ночное время. В течение суток больные вели дневник самонаблюдения с регистрацией физической активности и оценкой самочувствия. Данные СМАД анализировали при 85% и более удачных измерений за 24 ч. Оценивали максимальные и средние значения САД и ДАД за сутки, а также вычисляли разницу между показателями в начале и конце наблюдения.

Согласно «Рекомендациям по лечению больных с артериальной гипертензией Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ, ESH) 2018 г., Российского кардиологического общества по артериальной гипертензии, 2020 г., значения АД (САД; ДАД) обычно ниже по результатам СМАД, чем результаты измерений офисного АД, и диагностическим порогом для АГ при оценке СМАД являются средние значения АД за 24 ч $\geq 130/80$ мм рт. ст.; в дневной период $\geq 135/85$ мм рт. ст.; во время ночного сна $\geq 120/70$ мм рт. ст.» (Рекомендации ЕОК/ЕОАГ, 2018), Таблица 6.

Таблица 6 – Критерии установления артериальной гипертензии в зависимости от метода измерения АД: офисное, амбулаторное или домашнее (Рекомендации ЕОК/ЕОАГ, 2018)

<i>Категория</i>	<i>САД (мм рт. ст.)</i>		<i>ДАД (мм рт.ст.)</i>
<i>Офисное АД</i>	≥ 140	и/или	≥ 90
<i>Амбулаторное АД (СМАД)</i>			
Дневное (или в период бодрствования), среднее	≥ 135	и/или	≥ 85
Ночное (или во время сна), среднее	≥ 120	и/или	≥ 85
Среднее за 24 ч	≥ 130	и/или	≥ 80
<i>Среднее при домашних измерениях (ДМАД)</i>	≥ 135	и/или	≥ 85

Во внимание принимался «ряд дополнительных параметров, оцениваемых при СМАД, также имеющих некоторое влияние на прогноз, в том числе, суточная вариабельность АД, утренний подъем АД и индекс сглаживания» (Рекомендации ЕОК/ЕОАГ, 2018).

2.4 Методика генотипирования полиморфных маркеров CYP2C9*2 (*rs1799853*), CYP2C9*3 (*rs1057910*) гена CYP2C9

Исследования проводилось на базе Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

«Для целей данного проекта оптимальной технологией генотипирования SNP оказалась аллель-специфическая гибридизация – полимеразная цепная реакция (ПЦР) с использованием TaqMan проб» (Кахкцян Ш. С., 2018). «Аллель-специфическая гибридизация в формате ПЦР в реальном времени (PCR-RT) обладает преимуществами в сравнении с другими молекулярными методами, применяемыми для идентификации SNP: высокой специфичностью реакции за счет использования гибридизационных зондов, снижением риска контаминации за счет исключения постаmplификационных манипуляций с продуктом амплификации, возможностью стандартизации ПЦР в реальном времени и др.» (Минеева А. А. и др., 2013). В настоящее время этот метод стал очень популярным и распространенным для подобного рода исследований.

Отличительными чертами данного метода являются относительная не дороговизна, но при этом высокая точность, «автоматическая регистрация и интерпретация полученных результатов. Отсутствие стадии электрофореза позволяет минимизировать риск контаминации продуктами ПЦР и, таким образом, резко уменьшить число ложноположительных результатов» (Минеева А. А. и др., 2013).

Биологическим материалом для экстракции геномной ДНК послужило 4 мл венозной крови, забор которой осуществлялся из локтевой вены в вакуумную пробирку VACUETTE® (GreinerBio-One, Австрия), содержащую ЭДТА-К2 или ЭДТА-К3. Образцы хранились при минус 80 °С вплоть до момента экстракции ДНК.

Выделение геномной ДНК из цельной крови осуществлялось с помощью набора реагентов S-Сорб для выделения ДНК на кремниевом сорбенте (ООО «Синтол», Россия). Концентрация экстрагированной ДНК определялась с помощью спектрофотометра для микрообъёмов NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, NY, USA).

«Носительство полиморфных маркеров *CYP2C9*2 (C430T, rs1799853)*, *CYP2C9*3 (A1075C, rs1057910)* определялось с помощью коммерческих наборов реагентов для определения соответствующих полиморфизмов (ООО «Синтол», Россия) в несколько этапов: 1) выделение геномной ДНК из лейкоцитов венозной цельной крови; 2) проведение аллель-специфичной ПЦР; 3) анализ и интерпретация результатов» (Ших Н. В., 2017). Определение однонуклеотидных генетических полиморфизмов проводилось методом ПЦР в режиме реального времени на приборе CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager версии 3.0 (BioRad, США).

«Процесс выделения ДНК проводился с помощью реагентов для выделения геномной ДНК из цельной крови «S-Сорб» на кремниевом сорбенте» (Ших Н. В., 2017).

Для ПЦР использовалась смесь компонентов: реакционная смесь – 10 мкл, разбавитель – 10 мкл, Taq ДНК-полимераза, 5 Е/мкл – 0,5 мкл. «Программа амплификации включала в себя этап инкубации при 95 °С в течение 3 минут, затем денатурация при 95 °С – 15 секунд и отжиг при 63° С – 40 секунд в течение 39 циклов» (Ших Н. В., 2017).

Метод аллель-специфической ПЦР позволяет параллельно проводить «две реакции амплификации аллель-специфичными зондами с образцом выделенной ДНК» (Минеева А. А. и др., 2013). «Такие зонды позволяют получить оптимальное разрешение и уровень сигнала при заданной температуре реакции, так как их тщательный подбор проводился фирмой-производителем с использованием специальных алгоритмов, путем введения модификаций в последовательность и контролем реальной разрешающей способности. Все это позволяет отдельно детектировать сразу два аллеля исследуемого полиморфизма на двух каналах флуоресценции.

Сигнал флуоресценции развивался по соответствующим каналам: FAM и HEX (Рисунок 5).

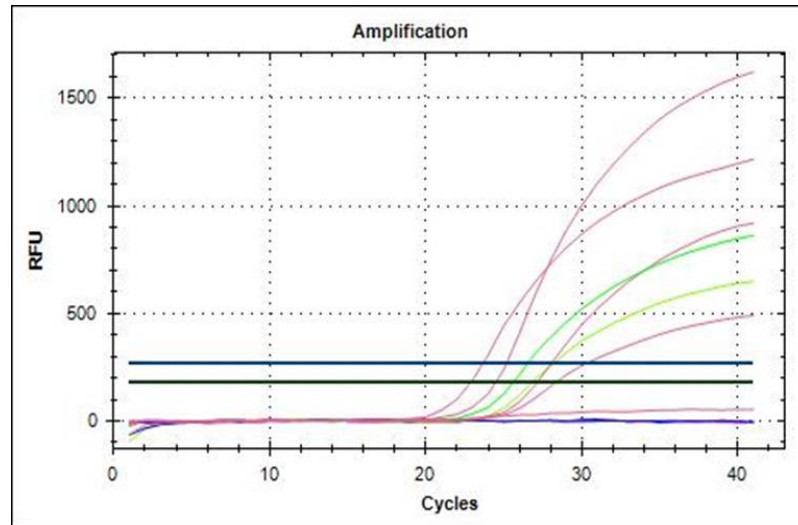


Рисунок 5 – Сигналы флуоресценции по каналам FAM и HEX: CC для CYP2C9*2 и AA для CYP2C9*3; CT для CYP2C9*2 и AC для CYP2C9*3; TT для CYP2C9*2 и CC для CYP2C9*3

Результаты реакции на двух каналах позволили однозначно определить присутствие каждого из аллелей исследуемого полиморфизма» (Ших Н. В., 2017):

- нормальная гомозигота с генотипом X/X (CC для CYP2C9*2 и AA для CYP2C9*3),
- гетерозигота с генотипом X/Y (CT для CYP2C9*2 и AC для CYP2C9*3),
- мутантная гомозигота с генотипом Y/Y (TT для CYP2C9*2 и CC для CYP2C9*3).

2.5 Определение метаболической активности изофермента цитохрома P450 CYP2C9

Активность изофермента цитохрома P450 CYP2C9 оценивалась по концентрации лозартана и его активного метаболита E-3174 (EXP-3174) в моче. После определения концентрации лозартана и его активного метаболита, рассчитывалось метаболическое отношение (МО) как отношение концентрации E-3174 к лозартану. «Низкие значения отношения E-3174/лозартан соответствуют низкой активности CYP2C9, а высокие значения отношения E-3174/лозартан – высокой активности

СУР2С9» (Ших Н. В., 2017), этот метод разработан и валидизирован В. В. Смирновым, 2010 г.

Материал для исследования: «моча, собранная утром, не менее 8 ч после приема лозартана в дозе 25 мг или 50 мг. Отбиралась порция объемом 5 мл в пластмассовую пробирку без консерванта. До начала анализа допускается замораживание и хранение при температуре минус 17 – минус 19 °С.

Концентрацию лозартана и его метаболита Е-3174 в моче определяли методом (ВЭЖХ-МС) – ультра-высокоэффективной жидкостной хроматографии» [2] (Shimadzu UFLC) с тандемной масс-спектрометрии (Simadzu LCMS-8040 с программным обеспечением – LabSolutio, оборудованном хроматографической колонкой Zorbax Eclipse XDB-C18, 5 мкм (150×4,6 мм); фирмы Agilent (США)).

«К 0,5 мл мочи добавляли 1 мл метилового спирта, встряхивали на вихревой мешалке vortex 5 минут и центрифугировали при 3000 об/мин 10 минут. Разделяли фазы: сливали слой этилового спирта.

Спиртовой слой упаривали на вакуумном роторном испарителе при $t^{\circ}=45^{\circ}\text{C}$, сухой остаток растворяли в 1000 мкл подвижной фазы, встряхивали на vortex» (Смирнов В. В., 2020). В Таблице 7 приведены хроматографические условия разработанной методики.

«Пригодность хроматографической системы рассчитывали по хроматограмме, полученной от масс-детектора. Эффективность колонки:

- эффективность колонки, рассчитанная по пику лозартана и ЕХР-3174 составила 20473;
- коэффициент разрешения между пиками лозартана и ЕХР-3174 был больше 1,5;
- фактор асимметрии пика лозартана составил 1,77;
- фактор асимметрии пика ЕХР-3174 составил 1,72» (Смирнов В. В., 2020).

«Методика проведения пробы для оценки активности СУР2С9 (лозартановый тест) утверждена в Рекомендациях для фармацевтических компаний по изучению биотрансформации и транспортеров новых лекарственных средств» (Сычев Д. А., 2009).

Таблица 7 – Хроматографические условия разделения EXP-3174 и лозартан

<i>Хроматограф</i>	Shimadzu UFLC с tandemным масс спектрометром Shimadzu LCMS-8040				
<i>Колонка</i>	Zorbax Eclipse XDB-C18, 5 мкм (150×4,6 мм); фирмы Agilent (США).				
<i>Режим работы термостата колонки</i>	30 °С				
<i>Подвижная фаза</i>	Ацетонитрил / 0,1% раствор муравьиной кислоты в воде в соотношении 50:50				
<i>Скорость потока подвижной фазы</i>	0,3 мл/мин				
<i>Элюирование</i>	Изократический режим				
<i>Объем вводимой пробы</i>	5 мкл				
<i>Приблизительные времена удерживания исследуемых веществ, мин</i>	Время удерживания лозартана (и его дейтерированного стандарта) – около 2,0 мин. Время удерживания лозартановой кислоты (и его дейтерированного стандарта) – около 2,25 мин				
<i>Время анализа</i>	3 мин				
<i>Параметры масс-детектирования</i>	Ионизация: ESI Напряжение на капилляре: 3500 В Температура ионной трубки: 350 °С Температура ионизационной камеры: 400 °С Вспомогательный газ: 10 л/мин Газ периферийного слоя: 11 л/мин Сметающий газ: 3 л/мин Давление газа в ячейке соударений: 2,0 мТорр				
<i>Параметры MRM-переходов</i>	Аналит	Полярность	Ион-прекурсор (m/z)	Дочерний ион (m/z)	Энергия соударения, В
	Лозартан	+	422,1	234,9	28
	EXP-3174	–	435,7	282,4	28
	Лозартан-d3	+	427,1	211,2	28
	EXP-3174-d3	–	440,1	238,2	28

2.6 Характеристика используемого препарата

Для исследования был выбран препарат из группы АРА II – лозартан (использовался «Лозап», Санека Фармасьютикалс а.с. Словацкая Республика). Ангиотензин II (АТ II) является мощным сосудосуживающим гормоном, основным активным в системе РААС, а также основным патогенетическим звеном развития АГ. Лозартан – «высокоэффективный АРА II (тип АТ₁), а его активный карбоксилированный метаболит (Е-3174) как *in vitro*, так и *in vivo* блокируют физиологические эффекты АТ II, вне зависимости от источника или пути синтеза.

Лозартан избирательно связывается с AT_1 рецепторами и не блокирует рецепторы других гормонов и ионных каналов, играющих важную роль в регуляции функции сердечно-сосудистой системы» [29].

Повышение САД и ДАД, отмечающееся при введении АТ II, лозартан подавляет. Вышеуказанный эффект подавляется примерно на 85%, а через 24 ч. после однократного и многократного приемов – на 26–39% (при достижении C_{max} лозартана в плазме крови, после приема в дозе 100 мг).

«Лозартан является специфическим антагонистом AT_1 -рецепторов АТ II, вследствие чего он не ингибирует АПФ (киназу II) – фермент, обеспечивающий инактивацию брадикинина» [29]. «Плазменная концентрация лозартана и его метаболита (Е-3174), а также антигипертензивный эффект лозартана возрастают с увеличением дозы ЛС» [29].

Е-3174 и лозартан вносят вклад в антигипертензивное действие, так как оба являются АРА II. «При приеме внутрь, лозартан хорошо всасывается и подвергается метаболизму при "первичном прохождении" через печень, в результате чего образуются активный метаболит (Е-3174), а также неактивные метаболиты. Системная биодоступность лозартана в пероральной форме составляет около 33%. Средние C_{max} лозартана достигаются через 1 ч., а его метаболита Е-3174, через 3-4 ч. соответственно.

Лозартан и Е-3174 связываются с плазменными белками (преимущественно с альбумином) более чем на 99%. V_d лозартана составляет 34 л. Примерно 14% дозы лозартана, принятого внутрь или введенного в/в, трансформируется в Е-3174» [29]. «Плазменный клиренс лозартана и Е-3174 составляет около 600 мл/мин и 50 мл/мин соответственно. Почечный клиренс лозартана и Е-3174 составляет примерно 74 мл/мин. и 26 мл/мин. соответственно. Лозартан и Е-3174, имеют линейную фармакокинетику при приеме внутрь в дозах до 200 мг. После перорального приема, плазменная концентрация лозартана и Е-3174 снижаются полиэкспоненциально с конечным $T_{1/2}$ приблизительно 2 ч и 6–9 ч соответственно. После приема лозартана внутрь около 4% дозы выводится почками в неизменном виде и около 6% дозы выводится почками в виде метаболита Е-3174» [29].

2.7 Статистическая обработка полученных данных

Статистическая обработка данных проводилась в программном пакете SPSS Statistics 22.0. Носители генотипа *CYP2C9*1/*1* были использованы как группа сравнения. Следуя обоснованию Joy и соавт., носители полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*) и *CYP2C9*3* (*rs1057910*) (генотипы *CYP2C9*1/*2*, *CYP2C9*1/*3*, *CYP2C9*2/*2* и *CYP2C9*2/*3*) были объединены в одну группу как «не *CYP2C9*1/*1*» (Joy et al., 2009). Обработка результатов подразумевала сравнение различных параметров пациентов между двумя генетическими группами в общей выборке ($n = 94$), и отдельно в подгруппах «монотерапия лозартаном» ($n = 81$) и «комбинированная терапия» ($n = 13$). Для анализа количественных переменных (данные СМАД, доза лозартана, концентрация мочевой кислоты в крови) применялся критерий Манна – Уитни. Анализ эффективности терапии проводился при помощи метода таблиц сопряженности – двустороннего χ^2 -критерия. Для определения достоверности различий между параметрами использовалась величина $p < 0,05$.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Влияние полиморфизма гена CYP2C9 на клинико-демографические данные

В исследовании было включено 100 пациентов с АГ I–II ст., среди них 56 мужчин (56%) и 44 женщины (44%), в возрасте от 24 до 74 лет, средний возраст составил $49,93 \pm 11,37$ года.

АГ I ст. была диагностирована у 14 (14%) больных, и АГ II ст. соответственно у 86 (86%) пациентов. Длительность основного заболевания составила в среднем $6,79 \pm 4,11$ года.

Клинико-демографические данные пациентов, включенных в исследование ($n = 100$), представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Клинико-демографические данные пациентов, включенных в исследование ($n = 100$), (представлено как среднее $\pm$ стандартное отклонение)

<i>Клинико-демографические данные</i>	<i>Всего ($n = 100$)</i>
Возраст (лет)	$49,93 \pm 11,37$
Пол (М/Ж %)	56/44
Вес (кг)	$88,72 \pm 17,45$
Длительность АГ (годы)	$6,79 \pm 4,11$
АГ I/II степени	14/86
Креатинин (мкмоль/л)	$78 \pm 13,18$
Клиренс креатинина	$120,45 \pm 38,54$
К (мкмоль/л)	$4,45 \pm 0,36$
Na (мкмоль/л)	$139,97 \pm 2,4$
ИМТ (кг/м ²)	$29,74 \pm 4,8$

Сравнение клинико-демографических данных между пациентами с различными генотипами CYP2C9 в общей когорте ($n = 100$) представлено в Таблице 9.

Таблица 9 – Клинико-демографические данные пациентов с различными генотипами *CYP2C9*, в общей когорте ($n = 100$) (представлено как среднее $\pm$ стандартное отклонение)

Клинико-демографические данные	Генотипы <i>CYP2C9</i> , $n = 100$ (%)		<i>P</i>
	<i>CYP2C9</i> *1/*1, $n = 67$ (67%)	<i>CYP2C9</i> *2, <i>CYP2C9</i> *3, $n = 33$ (33%)	
Возраст (лет)	48,89 $\pm$ 11,79	52,03 $\pm$ 10,34	0,183
Вес (кг)	89,49 $\pm$ 18,43	87,16 $\pm$ 14,27	0,8
Длительность АГ (годы)	6,74 $\pm$ 4,13	6,87 $\pm$ 4,13	0,848
Креатинин (мкмоль/л)	78,62 $\pm$ 13,48	76,73 $\pm$ 12,63	0,733
Клиренс креатинина	122,19 $\pm$ 43,58	116,92 $\pm$ 25,70	0,971
К (мкмоль/л)	4,46 $\pm$ 0,36	4,44 $\pm$ 0,37	0,586
Na (мкмоль/л)	139,99 $\pm$ 2,3	139,93 $\pm$ 2,65	0,759
ИМТ (кг/м ²)	29,83 $\pm$ 5,08	29,56 $\pm$ 4,24	0,936

В группе пациентов с генотипом *CYP2C9**1/*1 – $n = 67$ (67%), из них 37 (55,2%) мужчин и 30 (44,8%) женщин; АГ I ст. диагностирована у 11 (16,4%) и АГ II ст. у 56 (83,6%) пациентов.

В группе носителей полиморфных аллелей *CYP2C9**2 (*rs1799853*) и *CYP2C9**3 (*rs1057910*) – $n = 33$ (33%), из них 19 (56,7%) мужчин и 14 (42,4%) женщин; АГ I ст. диагностирована у 4 (12,1%) и АГ II ст. у 29 (87,9%) больных.

Как следует из Таблицы 8, при сопоставлении результатов в общей когорте пациентов ($n = 100$), достоверного влияния генетического полиморфизма *CYP2C9* на клинико-демографические данные не обнаружено.

3.2 Результат генотипирования полиморфных маркеров *CYP2C9**2 (*rs1799853*), *CYP2C9**3 (*rs1057910*) гена *CYP2C9*

По результатам генотипирования полиморфных маркеров *CYP2C9**2 (*rs1799853*); *CYP2C9**3 (*rs1057910*) гена *CYP2C9* в общей когорте ($n = 100$), пациенты были разделены на две группы: первая группа – 67 пациентов (67%) с генотипом *CYP2C9**1/*1; вторая группа – 33 пациента (33%) объединила гомо- и гетерозигот по аллельному варианту *CYP2C9**2 (*rs1799853*), *CYP2C9**3 (*rs1057910*); генотипы: *CYP2C9**1/*2 – $n = 17$ (51,5%); *CYP2C9**1/*3 – $n = 12$ (36,3%); *CYP2C9**2/*2 – $n = 2$ (6,1%); *CYP2C9**2/*3 – $n = 2$ (6,1%), Рисунок 6.

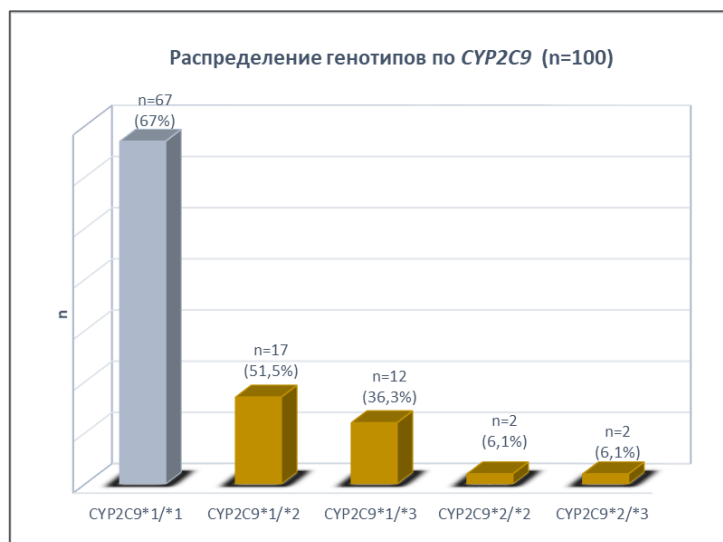


Рисунок 6 – Распределение генотипов CYP2C9 в общей когорте пациентов (n = 100)

«Результаты анализа по определению однонуклеотидного генетического полиморфизма по CYP2C9*2 (*C430T*, *rs1799853*), гена CYP2C9 дают три варианта заключений: нормальная гомозигота с генотипом C/C (CYP2C9*1/*1), гетерозигота с генотипом C/T (CYP2C9*1/*2), мутантная гомозигота с генотипом T/T (CYP2C9*2/*2)», Таблица 10 (Ших Н. В., 2017).

Таблица 10 – Интерпретация результатов по полиморфному маркеру CYP2C9*2 (*C430T*, *rs1799853*) гена CYP2C9

Аллель 1 (FAM)	Алелль T	Генотип T/T	n = 2
Гетерозигота (FAM+HEX)	Алелль T + Алелль C	Генотип T/C	n = 19
Аллель 2 (HEX)	Алелль C	Генотип C/C	n = 79

«Частота носительства аллелей и генотипов CYP2C9*2 (*C430T*, *rs1799853*), гена CYP2C9 соответствовала равновесному распределению по закону Харди – Вайнберга» (Ших Н. В., 2017), $p = 0,5665$.

«Результаты анализа по определению однонуклеотидного генетического полиморфизма по CYP2C9*3 (*A1075C*, *rs1057910*) гена CYP2C9, дают три варианта заключений: нормальная гомозигота с генотипом A/A (CYP2C9*1/*1), гетерозигота с генотипом A/C (CYP2C9*1/*3), мутантная гомозигота с генотипом C/C (CYP2C9*3/*3) (Таблица 11)» (Ших Н. В., 2017)

Таблица 11 – Интерпретация результатов по полиморфному маркеру CYP2C9*3 (A1075C, rs1057910) гена CYP2C9

Аллель 1 (FAM)	Алелль С	Генотип C/C	n = 0
Гетерозигота (FAM+HEX)	Алелль С + Алелль А	Генотип C/A	n = 14
Аллель 2 (HEX)	Алелль А	Генотип A/A	n = 86

Частота носительства аллелей и генотипов CYP2C9*3 (A1075C, rs1057910), гена CYP2C9 соответствовала равновесному распределению по закону Харди – Вайнберга ($p = 0,4431$).

3.3 Влияние полиморфизма гена CYP2C9 на антигипертензивный эффект лозартана по данным суточного мониторингирования артериального давления

Оценка эффективности антигипертензивной фармакотерапии проводилась в группе из 94 пациентов с АГ I–II ст., включающей 55 мужчин (58,5%) и 39 женщин (41,5%), в возрасте от 24 до 74 лет, средний возраст составил $49,36 \pm 11,45$ года.

АГ I ст. диагностирована у 13 (13,8%) и АГ II ст. у 81 (86,2%) пациентов.

Распределение генотипов CYP2C9, среди 94 пациентов было следующим:

- пациенты с генотипом CYP2C9*1/*1 – n = 65 (69,1%)
 - носители полиморфных аллелей CYP2C9*2 (rs1799853), CYP2C9*3 (rs1057910) – n = 29 (30,9%); генотипы CYP2C9*1/*2 – n = 14 (14,9%), CYP2C9*1/*3 – n = 11 (11,7%), CYP2C9*2/*2 – n = 2 (2,15%) и CYP2C9 *2/*3 – n = 2 (2,15%),
- Рисунок 7.

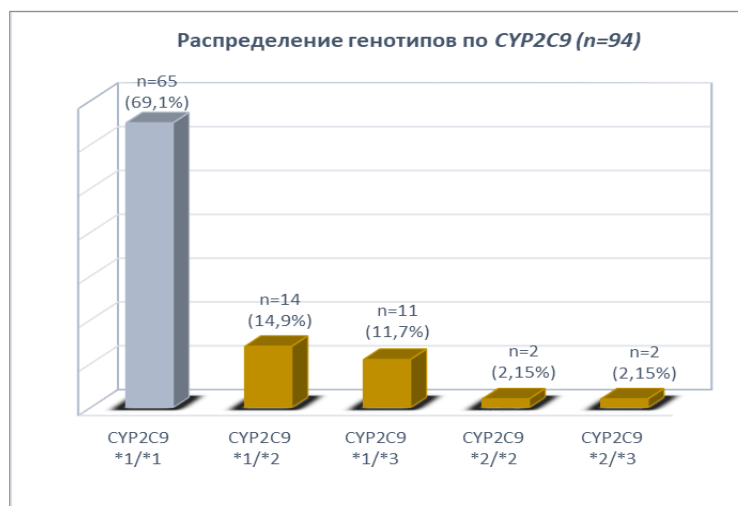


Рисунок 7 – Распределение генотипов CYP2C9 в общей группе (n = 94)

Сравнение данных систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), по результатам суточного мониторирования АД (СМАД) у больных АГ I-II ст. в зависимости от носительства различных генотипов *CYP2C9* в общей группе пациентов ($n = 94$) представлено в Таблице 12.

Таблица 12 – Динамика показателей СМАД в зависимости от различных генотипов *CYP2C9* на фоне лечения в общей группе ($n = 94$) (представлено как медиана [Q1; Q3])

Параметры СМАД	Генотипы <i>CYP2C9</i> $n = 94$ (%)		<i>p</i>
	<i>CYP2C9</i> *1/*1 $n = 65$ (69,1%)	<i>CYP2C9</i> *2, <i>CYP2C9</i> *3 $n = 29$ (30,9%)	
Максимальное САД в начале	166 (159; 176)	165 (155; 175)	0,703
Максимальное ДАД в начале	105 (102; 107)	105 (102; 108)	0,436
Среднее САД в начале	137 (132; 143)	134 (130; 141)	0,223
Среднее ДАД в начале	85 (80; 91)	84 (82; 89)	0,844
Максимальное САД контроль	135 (131; 138)	144 (141; 147)	< 0,001
Максимальное ДАД контроль	85 (80; 88)	92 (91; 95)	< 0,001
Среднее САД контроль	123 (121; 127)	128 (125; 132)	0,002
Среднее ДАД контроль	75 (72; 78)	81 (74; 83)	0,001
Δ САД максимальное (абс)	32 (23; 40)	24 (14; 28)	0,003
Δ САД максимальное %	19 (14; 23)	14(9; 16)	0,001
Δ ДАД максимальное (абс)	21 (14; 24)	12 (9; 17)	< 0,001
Δ ДАД максимальное %	21 (15; 25)	12(9;16)	< 0,001
Δ САД среднее (абс)	13 (9; 19)	6 (4; 12)	< 0,001
Δ САД среднее %	10 (7; 13)	5 (3; 9)	< 0,001
Δ ДАД среднее abs	9 (7; 13)	3 (2; 7)	< 0,001
Δ ДАД среднее %	11 (9; 14)	4 (2; 10)	0,001

При сравнении данных СМАД в начале исследования в общей группе ($n = 94$) между пациентами с генотипом *CYP2C9**1/*1 и носителями полиморфных аллелей *CYP2C9**2 (*rs1799853*), *CYP2C9**3 (*rs1057910*) достоверной разницы между максимальными значениями САД и ДАД, не обнаружено. Максимальное значение САД составило соответственно 166 (159; 176) vs 165 (155; 175); $p = 0,703$, и максимальное ДАД, соответственно 105 (102; 107) vs 105 (102; 108); $p = 0,436$.

В конце исследования показано, что максимальное значение САД статистически достоверно выше у носителей полиморфных аллелей *CYP2C9**2 (*rs1799853*)

и *CYP2C9*3* (*rs1057910*), 135 (131; 138) vs 144 (141; 147); $p < 0,001$. Максимальное значение ДАД в конце исследования также было значимо выше у носителей полиморфных аллелей, 85 (80; 88) vs 92 (91; 95); $p < 0,001$ (Рисунки 8, 9)

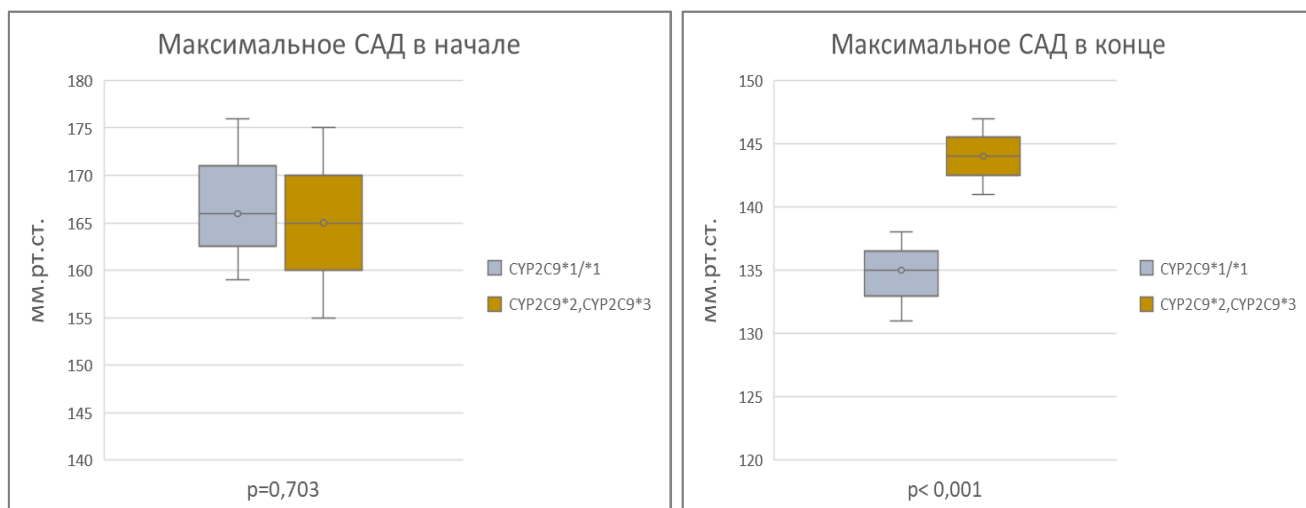


Рисунок 8 – Динамика САД макс. в зависимости от полиморфизма гена *CYP2C9* на фоне терапии в общей группе (n = 94)

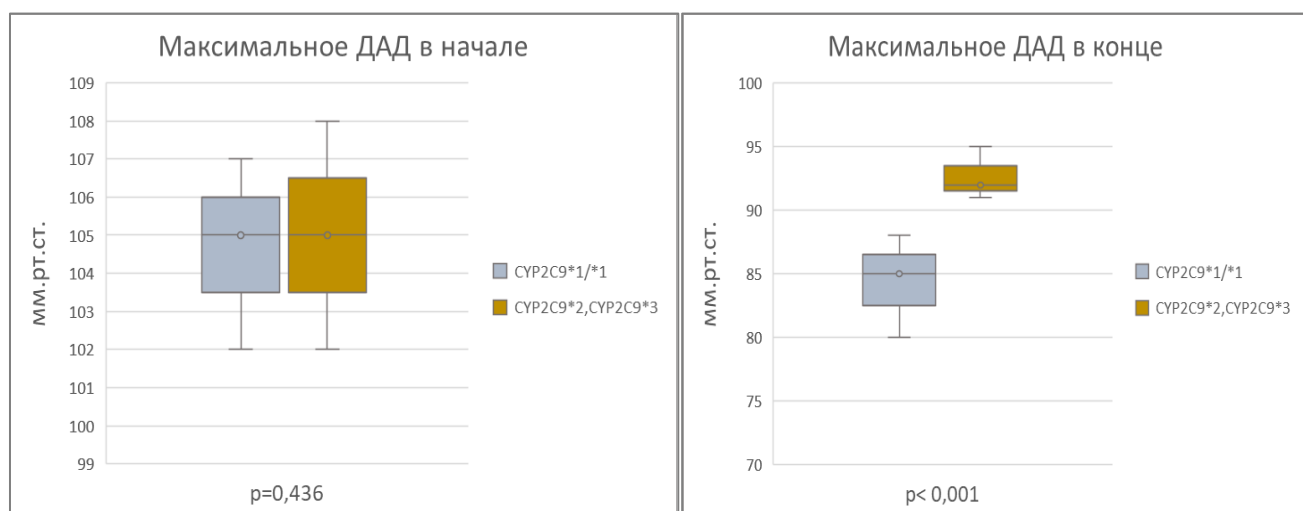


Рисунок 9 – Динамика ДАД макс. в зависимости от полиморфизма гена *CYP2C9* на фоне терапии в общей группе (n = 94)

При сравнении данных СМАД в начале исследования у лиц с генотипом *CYP2C9*1/*1* и носителями полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*) значимой разницы между средними значениями САД и ДАД также не обнаружено; среднее САД составило соответственно 137 (132; 143) vs 134 (130; 141); $p = 0,223$, и среднее ДАД составило 85 (80; 91) vs 84 (82; 89); $p = 0,844$.

Значение среднего САД в конце исследования было значимо выше у пациентов с полиморфными аллелями *CYP2C9*2* (*rs1799853*) и *CYP2C9*3* (*rs1057910*), 123 (121; 127) vs 128 (125;132); $p = 0,002$; значение среднего ДАД также было достоверно выше у носителей полиморфных аллелей, соответственно 75 (72; 78) vs 81 (74; 83); $p = 0,001$ (Рисунки 10, 11).

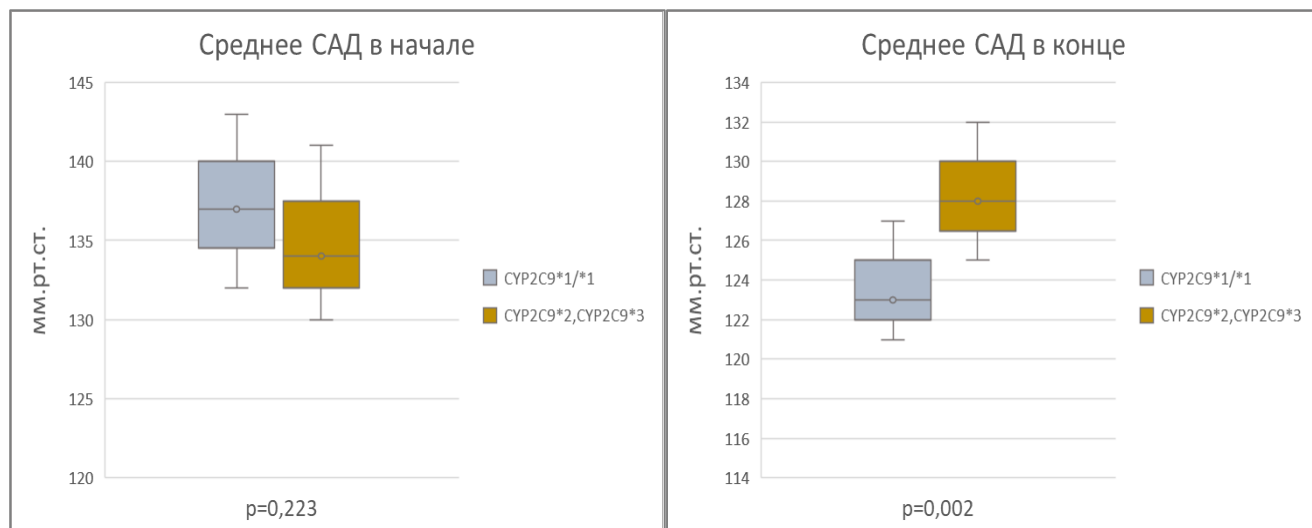


Рисунок 10 – Динамика САД сред. в зависимости от полиморфизма гена *CYP2C9* на фоне терапии в общей группе ($n = 94$)

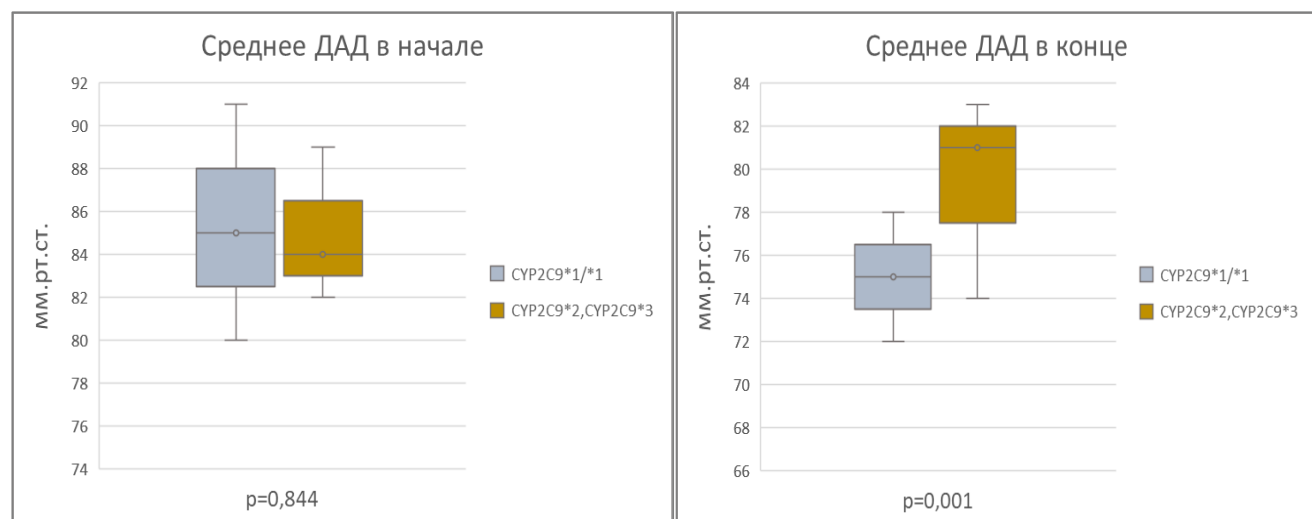


Рисунок 11 – Динамика ДАД сред. в зависимости от полиморфизма гена *CYP2C9* на фоне терапии в общей группе ($n = 94$)

На основании анализа:

- Δ САД максимальное (абс.) 32 (23; 40) vs 24 (14; 28), $p = 0,003$;
- Δ САД максимальное (%) 19 (14; 23) vs 14 (9; 16), $p = 0,001$;

- ΔДАД максимальное (абс.) 21 (14; 24) vs 12 (9; 17), $p < 0,001$;
- Δ ДАД максимальное (%) 21 (15; 25) vs 12 (9; 16), $p < 0,001$;
- Δ САД среднее (абс.) 13 (9; 19) vs 6 (4; 12), $p < 0,001$;
- Δ САД среднее (%) 10 (7; 13) vs 5 (3; 9), $p < 0,001$;
- Δ ДАД среднее (абс.) 9 (7; 13) vs 3 (2; 7), $p < 0,001$;
- Δ ДАД среднее (%) 11 (9; 14) vs 4 (2;10), $p = 0,001$.

Это подтверждает, что максимальные и средние значения САД и ДАД в конце исследования статистически достоверно были выше у носителей полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*).

Как следует из полученных данных, при оценке эффективности антигипертензивной терапии в общей группе ($n = 94$): из 65 (69,1%) пациентов с генотипом *CYP2C9*1/*1*, достигли целевого уровня АД $n = 47$ (85,5%); из 29 (30,9%) пациентов, носителей полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*) – достигли целевого уровня АД $n = 8$ (14,5%); (отношение шансов [ОШ] = 6,854; 95%-й доверительный интервал [ДИ] 2,58–18,24; $p < 0,001$). Чувствительность 54%, специфичность 86%. Прогностическая ценность положительного результата 72%. Прогностическая ценность отрицательного результата 72% (Таблица 13).

Таблица 13 – Влияние полиморфизма гена *CYP2C9* на эффективность антигипертензивной терапии, в общей группе ($n = 94$) (среднее $\pm$ стандартное отклонение, медиана [Q1; Q3])

Эффективность терапии	Генотипы <i>CYP2C9</i> $n = 94$ (%)		χ^2 -критерий
	<i>CYP2C9*1/*1</i> $n = 65$ (69,1%)	<i>CYP2C9*2</i> , <i>CYP2C9*3</i> $n = 29$ (30,9%)	
Достигли целевого АД	47 (85,5%)	8 (14,5%)	$p < 0,001$; ОШ = 6,854 (95%-й ДИ 2,58–18,24)
Не достигли целевого АД	18 (46,2%)	21 (53,8%)	

В связи с тем, что общая группа ($n = 94$), включала также пациентов принимающих комбинированную терапию ($n = 13$), для получения более достоверных данных по антигипертензивному эффекту лозартана, проведена оценка отдельно в подгруппе пациентов, принимающих только лозартан ($n = 81$).

Оценка эффективности лозартана проводилась в подгруппе монотерапии 81 пациент с АГ I–II ст. включающей 46 (56,8%) мужчин и 35 (43,2%) женщин в возрасте от 24 до 74 лет, средний возраст составил $48,83 \pm 11,76$ года. АГ I ст. была диагностирована у 13 (16%) больных, и АГ II ст. соответственно у 68 (84%) пациентов. Длительность основного заболевания составила в среднем $6,64 \pm 4,25$ года.

Распределение генотипов *CYP2C9*, среди 81 пациента было следующим:

- пациенты с генотипом *CYP2C9**1/*1 – $n = 55$ (67,9%)
- носители полиморфных аллелей *CYP2C9**2 (*rs1799853*), *CYP2C9**3 (*rs1057910*) – $n = 26$ (32,1%), генотипы: *CYP2C9**1/*2 – $n = 13$ (16%), *CYP2C9**1/*3 – $n = 9$ (11,1%), *CYP2C9**2/*2 – $n = 2$ (2,5%) и *CYP2C9**2/*3 – $n = 2$ (2,5%), Рисунок 12.

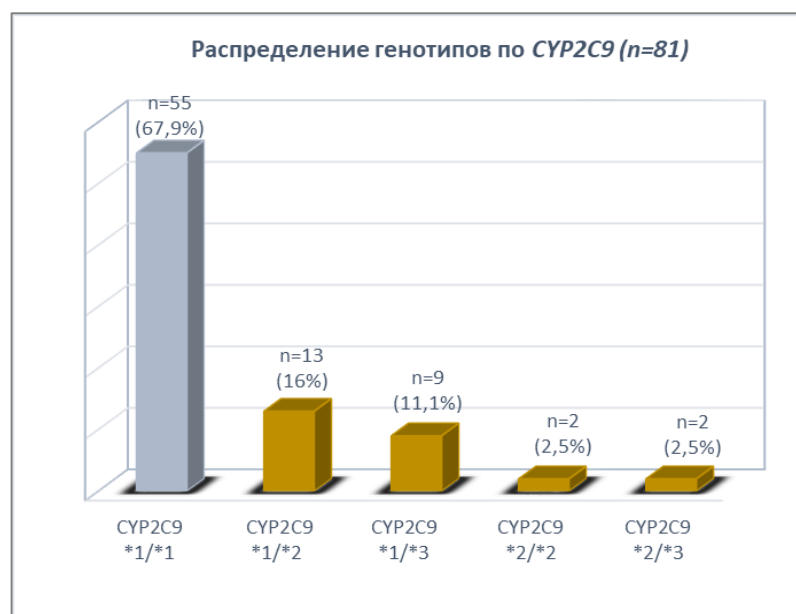


Рисунок 12 – Распределение генотипов *CYP2C9* в подгруппе монотерапии ($n = 81$)

Сравнение клинико-демографических данных между пациентами с различными генотипами *CYP2C9* в подгруппе монотерапии ($n = 81$), представлено в Таблице 14.

В группе пациентов с генотипом *CYP2C9**1/*1, $n = 55$ (67,9%) было 31 (56,4%) мужчин и 24 (43,6%) женщины; АГ I/II ст. диагностирована у 10 (18,2%) и 45 (81,8%) пациентов соответственно.

Таблица 14 – Клинико-демографические данные пациентов с различными генотипами CYP2C9, в подгруппе монотерапии (n = 81) (представлено как среднее $\pm$ стандартное отклонение)

Клинико-демографические данные	Всего (n = 81)	Генотипы CYP2C9 n = 81 (%)		p
		CYP2C9*1/*1, n = 55 (67,9%)	CYP2C9*2, CYP2C9*3, n = 26 (32,1%)	
Возраст, лет	48,83 $\pm$ 11,76	48,29 $\pm$ 12,45	50 $\pm$ 10,28	0,530
Масса тела, кг	88,6 $\pm$ 17	89,6 $\pm$ 18,22	86,48 $\pm$ 14,14	0,785
Длительность АГ, годы	6,64 $\pm$ 4,25	6,69 $\pm$ 4,31	6,53 $\pm$ 4,18	0,927
Креатинин, мкмоль/л	78,3 $\pm$ 13,37	78,32 $\pm$ 12,27	77,53 $\pm$ 12,81	0,927
Клиренс креатинина	123,07 $\pm$ 37,96	125,5 $\pm$ 42,23	117,91 $\pm$ 26,81	0,859
К, мкмоль/л	4,44 $\pm$ 0,35	4,44 $\pm$ 0,35	4,44 $\pm$ 0,36	0,855
Na, мкмоль/л	140,09 $\pm$ 2,35	140,01 $\pm$ 2,17	140,26 $\pm$ 2,73	0,295
ИМТ (кг/м ²)	29,54 $\pm$ 4,8	29,92 $\pm$ 5,22	28,75 $\pm$ 3,64	0,616

В группе носителей полиморфных аллелей CYP2C9*2 (*rs1799853*), CYP2C9*3 (*rs1057910*), n = 26 (32,1%) было 15 (57,7%) мужчин и 11 (42,3%) женщин; АГ I/II ст. диагностирована у 3 (11,5%) и 23 (88,5%) больных соответственно.

При сопоставлении клинико-демографических данных в подгруппе монотерапии лозартаном (n = 81), значимого отличия между пациентами с различными генотипами CYP2C9 не обнаружено.

Сравнение данных систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) по результатам суточного мониторирования АД (СМАД) у больных АГ I-II ст. в зависимости от носительства различных генотипов CYP2C9 в подгруппе монотерапии лозартаном (n = 81) показано в Таблице 15.

При сравнении данных СМАД в начале исследования в подгруппе монотерапии лозартана (n = 81) между пациентами с генотипом CYP2C9*1/*1 и носителями полиморфных аллелей CYP2C9*2 (*rs1799853*), CYP2C9*3 (*rs1057910*) достоверной разницы между максимальными значениями САД и ДАД не обнаружено. Максимальное значение САД составило соответственно 164 (158; 174) vs 164 (154; 173); p = 0,980, а максимальное ДАД соответственно 105 (102; 107) vs 105 (101; 108); p = 0,673.

Таблица 15 – Динамика показателей СМАД в зависимости от различных генотипов CYP2C9, на фоне лечения в подгруппе монотерапии (n = 81) (представлено как медиана [Q1; Q3])

Параметры СМАД	Генотипы CYP2C9 n = 81 (%)		p
	CYP2C9*1/*1 n = 55 (67,9%)	CYP2C9*2, CYP2C9*3 n = 26 (32,1%)	
Максимальное САД в начале	164 (158;174)	164 (154;173)	0,980
Максимальное ДАД в начале	105 (102;107)	105 (101;108)	0,673
Среднее САД в начале	136 (132;142)	135 (130;141)	0,313
Среднее ДАД в начале	85 (81;89)	84 (81;89)	0,883
Максимальное САД контроль	135 (130;138)	144 (141;148)	< 0,001
Максимальное ДАД контроль	85 (81;88)	93 (92;95)	< 0,001
Среднее САД контроль	123 (120;126)	129 (125;132)	0,001
Среднее ДАД контроль	75 (72;78)	81 (75;83)	0,001
Δ САД максимальное (абс)	30 (23;38)	23 (13;28)	0,005
Δ САД максимальное (%)	20 (13;24)	12(9;15)	0,001
Δ ДАД максимальное (абс)	19 (14;23)	11 (8;14)	< 0,001
Δ ДАД максимальное (%)	19 (13;23)	11(8;14)	< 0,001
Δ САД среднее (абс)	13 (8;18)	6 (2;10)	< 0,001
Δ САД среднее (%)	9 (6;13)	5 (2;7)	< 0,001
Δ ДАД среднее (абс)	9 (8;13)	3 (2;7)	< 0,001
Δ ДАД среднее (%)	11 (9;14)	4 (2;8)	< 0,001

При сравнении данных СМАД в конце исследования между пациентами с генотипом CYP2C9*1/*1 и носителями полиморфных аллелей CYP2C9*2 (*rs1799853*), CYP2C9*3 (*rs1057910*) было показано, что максимальное значение САД статистически достоверно было выше у носителей полиморфных аллелей; 135 (130; 138) vs 144 (141; 148); $p < 0,001$. Максимальное значение ДАД также было достоверно выше у носителей полиморфных аллелей; 85 (81; 88) vs 93 (92; 95); $p < 0,001$ (Рисунки 13, 14).

По данным СМАД в начале исследования, между пациентами с генотипом CYP2C9*1/*1 и носителями полиморфных аллелей CYP2C9*2 (*rs1799853*), CYP2C9*3 (*rs1057910*) значимой разницы между средними значениями САД и

ДАД также не обнаружено; среднее САД составило соответственно 136 (132; 142) vs 135 (130; 141); $p = 0,313$, а среднее ДАД 85 (81; 89) vs 84 (81; 89); $p = 0,883$.

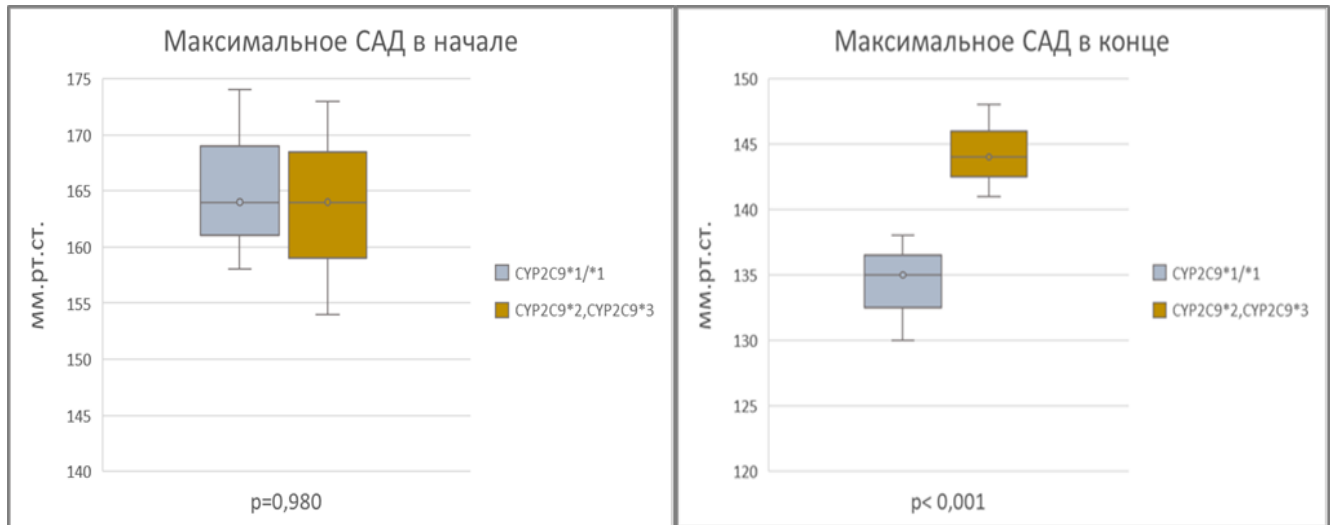


Рисунок 13 – Динамика САД макс. в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9 на фоне терапии в подгруппе монотерапии (n = 81)

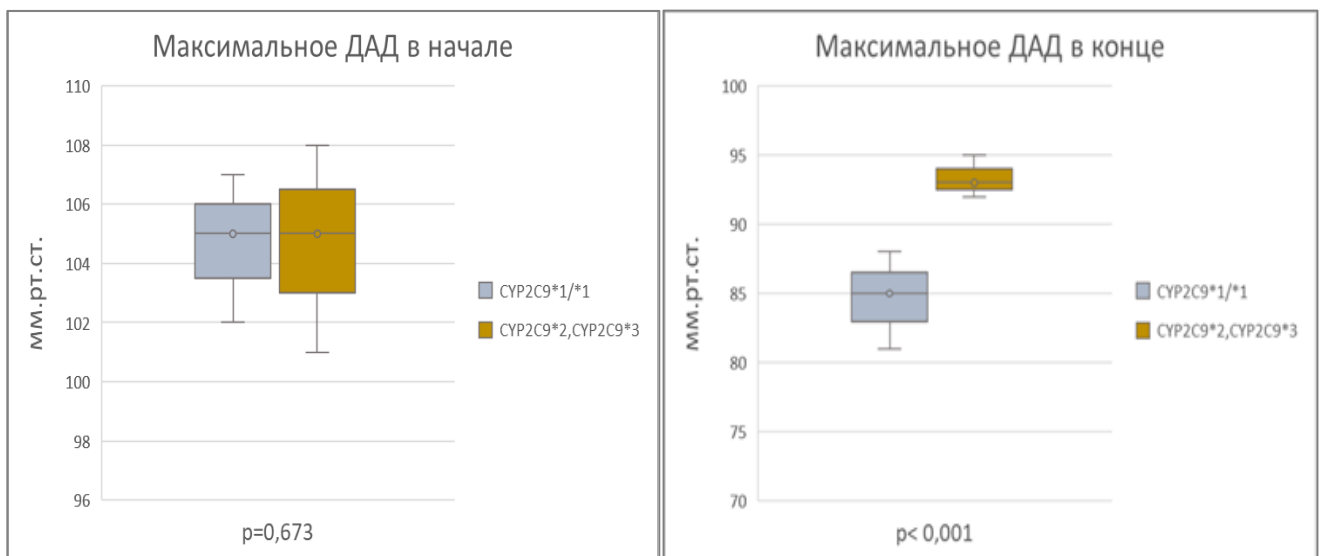


Рисунок 14 – Динамика ДАД макс. в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9 на фоне терапии в подгруппе монотерапии (n = 81)

В конце наблюдения, значение среднего САД у носителей полиморфных аллелей CYP2C9*2 (*rs1799853*), CYP2C9*3 (*rs1057910*) было статистически достоверно выше, 123 (120; 126) vs 129 (125; 132); $p = 0,001$. Значение среднего ДАД также было достоверно выше у носителей полиморфных аллелей; 75 (72; 78) vs 81 (75; 83); $p = 0,001$ (Рисунки 15, 16).

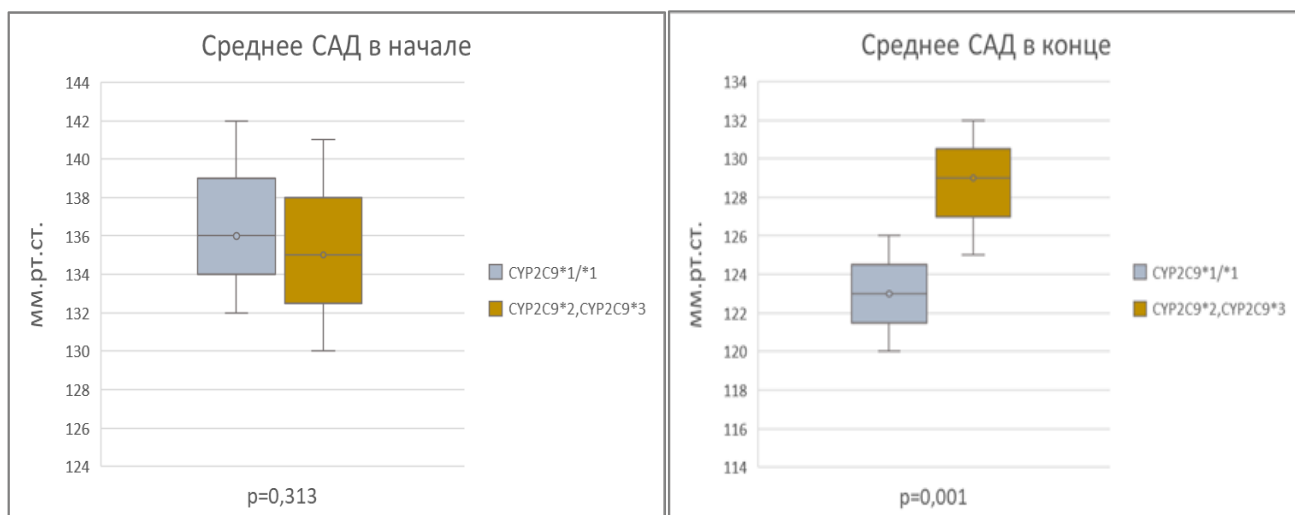


Рисунок 15 – Динамика САД сред. в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9 на фоне терапии в подгруппе монотерапии (n = 81)

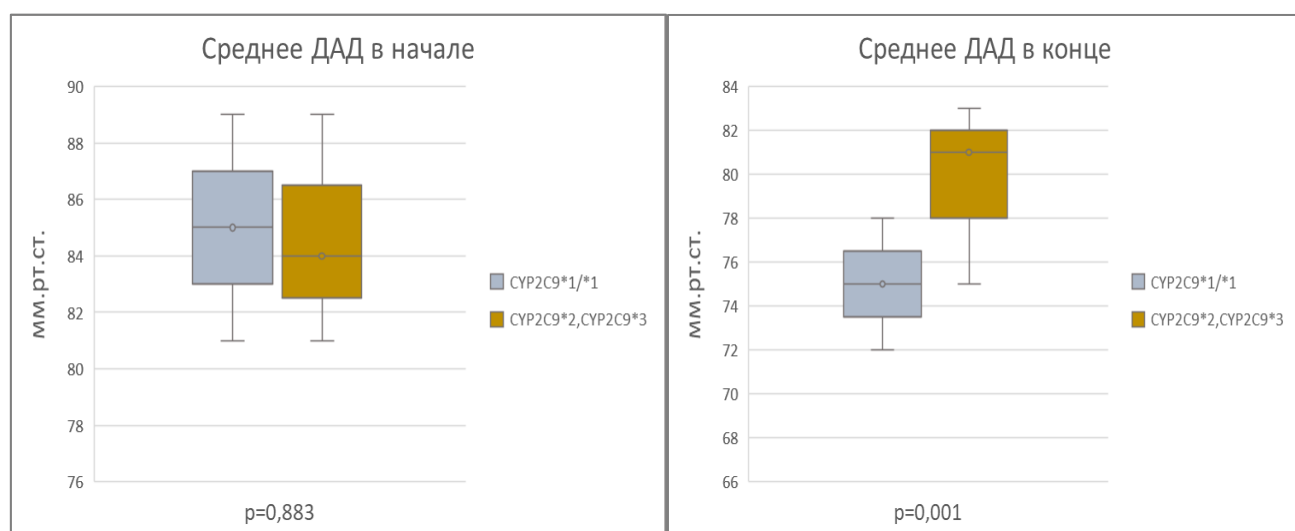


Рисунок 16 – Динамика ДАД сред. в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9 на фоне терапии в подгруппе монотерапии (n = 81)

На основании анализа:

- Δ САД максимальное (абс.) 30 (23; 38) vs 23 (13; 28), $p = 0,005$;
- Δ САД максимальное (%) 20 (13; 24) vs 12 (9; 15), $p = 0,001$;
- Δ ДАД максимальное (абс.) 19 (14; 23) vs 11 (8; 14), $p < 0,001$;
- Δ ДАД максимальное (%) 19 (13; 23) vs 11 (8; 14), $p < 0,001$;
- Δ САД среднее (абс.) 13 (8; 18) vs 6 (2; 10), $p < 0,001$;
- Δ САД среднее (%) 9 (6; 13) vs 5 (2; 7), $p < 0,001$;
- Δ ДАД среднее (абс.) 9 (8; 13) vs 3 (2; 7), $p < 0,001$;
- Δ ДАД среднее (%) 11 (9; 14) vs 4 (2; 8), $p < 0,001$.

Это подтверждает, что максимальные и средние значения САД, ДАД в конце исследования статистически достоверно были выше у носителей полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*).

Сравнение данных в подгруппе монотерапии ($n = 81$) показало: из 55 (67,9%) пациентов с генотипом *CYP2C9*1/*1* достигли целевого уровня АД $n = 39$ (86,7%); из 26 (32,1%) пациентов носителей полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*) достигли целевого уровня АД лишь $n = 6$ (13,3%); (ОШ = 8,13; 95%-й ДИ 2,75–23,98; $p < 0,001$). Чувствительность – 56% и специфичность – 87%. Прогностическая ценность положительного результата – 77%. Прогностическая ценность отрицательного результата – 71% (Таблица 16).

Таблица 16 – Влияние полиморфизма гена *CYP2C9* на эффективность лозартана, в подгруппе монотерапии ($n = 81$) (среднее $\pm$ стандартное отклонение, медиана [Q1; Q3])

Эффективность терапии	Генотипы <i>CYP2C9</i> $n = 94$ (%)		χ^2 -критерий
	<i>CYP2C9*1/*1</i> $n = 55$ (67,9%)	<i>CYP2C9*2</i> , <i>CYP2C9*3</i> $n = 26$ (32,1%)	
Достигли целевого АД	39 (86,7%)	6 (13,3%)	$p < 0,001$; ОШ = 8,13 (95%-й ДИ 2,75–23,98)
Не достигли целевого АД	16 (44,4%)	20 (55,6%)	

Распределение пациентов в подгруппе «монотерапия» ($n = 81$) с различными генотипами *CYP2C9*, с учетом критерия достижения / не достижения целевого уровня АД приведено в Таблице 17.

Таблица 17 – Оценка эффективности лозартана по достижению целевого АД, в зависимости от различных генотипов *CYP2C9*, в подгруппе монотерапии ($n = 81$)

Целевые значения АД	Генотипы <i>CYP2C9</i> (группа 81 пациент «монотерапия»)				
	<i>CYP2C9*1/*1</i> ($n = 55$)	<i>CYP2C9*1/*2</i> ($n = 13$)	<i>CYP2C9*1/*3</i> ($n = 9$)	<i>CYP2C9*2/*2</i> ($n = 2$)	<i>CYP2C9*2/*3</i> ($n = 2$)
Достигли	39	3	3	0	0
Не достигли	16	10	6	2	2

Оценка эффективности антигипертензивной терапии в подгруппе у больных АГ I-II ст. на комбинированной терапии ($n = 13$) представлена в Таблице 18.

Таблица 18 – Динамика показателей СМАД в зависимости от различных генотипов CYP2C9, на фоне лечения в подгруппе комбинированной терапии (n = 13) (представлено как медиана [Q1; Q3])

Параметры СМАД	Генотипы CYP2C9 n = 13 (%)		p
	CYP2C9*1/*1 n = 10 (76,9%)	CYP2C9*2, CYP2C9*3 n = 3 (23,1%)	
Максимальное САД в начале	171±11	167±11	0,469
Максимальное ДАД в начале	106±4	108±0,5	0,217
Среднее САД в начале	139±8	137±10	0,573
Среднее ДАД в начале	86±6	85±4,3	0,937
Максимальное САД контроль	135±4	135±10	0,811
Максимальное ДАД контроль	84±5	87±8	0,692
Среднее САД контроль	125±3	125±6	0,573
Среднее ДАД контроль	76±6	77±4	0,469
Δ САД максимальное (абс)	37±9	31±10	0,469
Δ САД максимальное (%)	21±5	19±5	0,573
Δ ДАД максимальное (абс)	22±6	22±8	0,937
Δ ДАД максимальное (%)	20±5	20±7	0,937
Δ САД среднее (абс)	14±5	12±9	0,691
Δ САД среднее (%)	10±3	9±6	0,811
Δ ДАД среднее (абс)	10±4	8±5	0,811
Δ ДАД среднее (%)	11±4	9±6	0,937

Распределение генотипов CYP2C9, среди 13 пациентов было следующим:

- пациенты с генотипом CYP2C9*1/*1 – n = 10 (76,9%);
- носители полиморфных аллелей CYP2C9*2 (rs1799853), CYP2C9*3 (rs1057910) – n = 3 (23,1%), генотипы: CYP2C9*1/*2 – n = 1 (7,7%), CYP2C9*1/*3 – n = 2 (15,4%). Как следует из данных Таблицы 18, в подгруппе комбинированной терапии (n = 13) максимальные значения САД в конце исследования не имели статистически достоверной разницы между лицами с генотипом CYP2C9*1/*1 и носителями полиморфных аллелей CYP2C9*2 (rs1799853), CYP2C9*3 (rs1057910), 135±4 vs 135±10; p = 0,811, максимальные значения ДАД составили соответственно

84±5 vs 87±8; $p = 0,692$. По результатам значений среднего САД в конце исследования статистически достоверной разницы обнаружено не было между пациентами с генотипом *CYP2C9**1/*1 и полиморфными аллелями *CYP2C9**2 (*rs1799853*), *CYP2C9**3 (*rs1057910*), 125±3 vs 125±6; $p = 0,573$. Аналогичный вывод – и для значения среднего ДАД, соответственно 76±6 vs 77±4; $p = 0,469$.

Данные анализа:

- Δ САД максимальное (абс.) 37±9 vs 31±10 ($p = 0,469$);
- Δ САД максимальное (%) 21±5 vs 19±5 ($p = 0,573$);
- Δ ДАД максимальное (абс.) 22±6 vs 22±8 ($p = 0,937$);
- Δ ДАД максимальное (%) 20±5 vs 20±7 ($p = 0,937$);
- Δ САД среднее (абс.) 14±5 vs 12±9 ($p = 0,691$);
- Δ САД среднее (%) 10±3 vs 9±6 ($p = 0,811$);
- Δ ДАД среднее (абс.) 10±4 vs 8±5 ($p = 0,811$);
- Δ ДАД среднее (%) 11±4 vs 9±6 ($p = 0,937$),

что показывает – максимальные и средние значения САД, ДАД в конце исследования не имели статистически достоверной разницы между пациентами с генотипом *CYP2C9**1/*1 и носителями полиморфных аллелей *CYP2C9**2 (*rs1799853*), *CYP2C9**3 (*rs1057910*).

Распределение пациентов в подгруппе «комбинированная терапия» ($n = 13$) с различными генотипами *CYP2C9* с учетом критерия достижения / не достижения целевого уровня АД приведено в Таблице 19.

Таблица 19 – Оценка эффективности антигипертензивной терапии по достижению целевого АД, в зависимости от различных генотипов *CYP2C9* в подгруппе «комбинированная терапия» ($n = 13$)

Целевые значения АД	Генотипы <i>CYP2C9</i> (группа 13 пациентов «комбинированная терапия»)				
	<i>CYP2C9</i> *1/*1 ($n = 10$)	<i>CYP2C9</i> *1/*2 ($n = 1$)	<i>CYP2C9</i> *1/*3 ($n = 2$)	<i>CYP2C9</i> *2/*2 ($n = 0$)	<i>CYP2C9</i> *2/*3 ($n = 0$)
Достигли	8	1	1	0	0
Не достигли	2	0	1	0	0

Таким образом, в подгруппе пациентов, принимающих комбинированную терапию ($n = 13$), не было выявлено достоверной разницы в достижении целевых значений САД и ДАД между пациентами с различными генотипами *CYP2C9*; (ОШ= 0,5; 95%-й ДИ 0,029–8,706; $p = 0,631$), Таблица 20.

Таблица 20 – Влияние полиморфизма гена *CYP2C9* на эффективность антигипертензивной терапии, в подгруппе «комбинированной терапии» ($n = 13$) (среднее $\pm$ стандартное отклонение, медиана [Q1; Q3])

Эффективность терапии	Генотипы <i>CYP2C9</i> $n = 13$ (%)		χ^2 -критерий
	<i>CYP2C9</i> *1/*1 $n = 10$ (76,9%)	<i>CYP2C9</i> *2, <i>CYP2C9</i> *3 $n = 3$ (23,1%)	
Достигли целевого АД	8 (80%)	2 (20%)	$p = 0,631$; ОШ = 0,5 (95%-й ДИ 0,029–8,706)
Не достигли целевого АД	2 (66,7%)	1 (33,3%)	

Вероятно, это обусловлено тем, что в данной подгруппе пациентов использовались дополнительно препараты других групп, на метаболизм которых не влияет генетический полиморфизм *CYP2C9*, а также следует учесть малый объём выборки ($n = 13$).

Обсуждение результатов

По результатам проведенного исследования, на основании сопоставления данных СМАД обнаружено, что в сравниваемых группах больных АГ I-II ст., имеющих различные генотипы *CYP2C9* (пациенты с генотипом *CYP2C9**1/*1 и носители полиморфных аллелей *CYP2C9**2 [*rs1799853*], *CYP2C9**3 [*rs1057910*]), показатели эффективности антигипертензивной терапии различались.

Так, эффективность фармакотерапии, оцениваемая по достижению целевого уровня АД (максимальные и средние значения САД и ДАД до и после терапии), статистически достоверно была выше у пациентов с генотипом *CYP2C9**1/*1, в отличие от носителей полиморфных аллелей *CYP2C9**2 (*rs1799853*), *CYP2C9**3 (*rs1057910*), значимо реже достигающих целевого уровня АД.

Оценка эффективности терапии по критерию достижения целевого уровня АД у больных АГ I-II ст. с различными генотипами *CYP2C9* в общей группе ($n = 94$) схематично представлена на Рисунках 17 и 18.

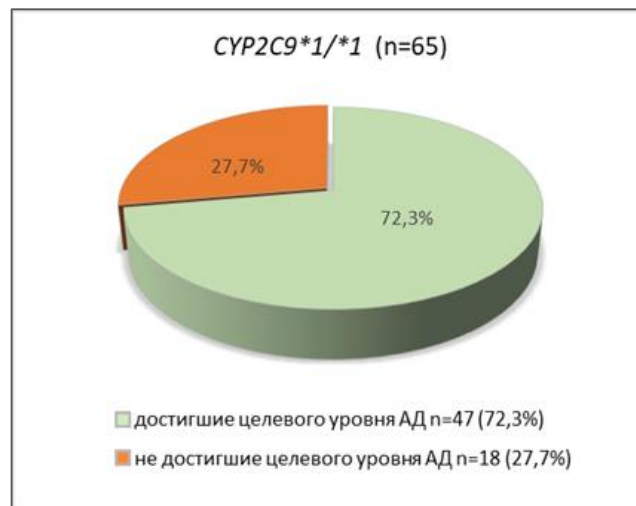


Рисунок 17 – Эффективность терапии у пациентов с генотипом CYP2C9*1/*1 (n = 65), по данным СМАД в общей группе (n = 94)

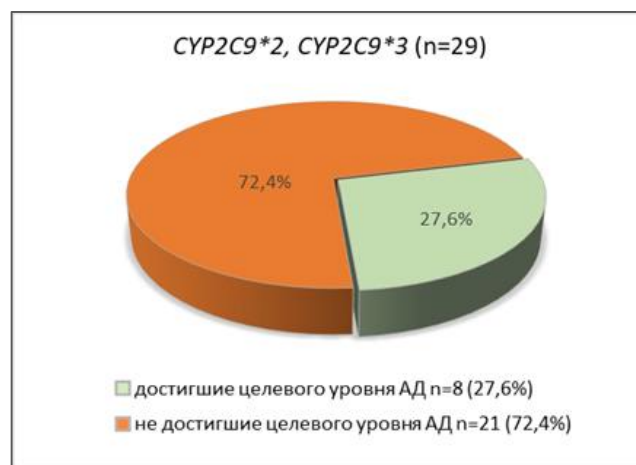


Рисунок 18 – Эффективность терапии у носителей полиморфных аллелей CYP2C9*2 (*rs1799853*), CYP2C9*3 (*rs1057910*) (n = 29), по данным СМАД в общей группе (n = 94)

При оценке эффективности антигипертензивной терапии в общей группе (94 пациента):

- из 65 пациентов с генотипом CYP2C9*1/*1 47 больных (72,3%) достигли целевого уровня АД, однако 18 пациентов (27,7%) не достигли целевых значений АД, проводимая терапия у них оказалась неэффективной;

- из 29 больных с полиморфными аллелями CYP2C9*2 (*rs1799853*), CYP2C9*3 (*rs1057910*) лишь у 8 пациентов (27,6%) значения АД достигли целевого уровня, а у 21 пациента (72,4%) терапия была неэффективной.

На основании полученных данных в общей группе (n = 94) показано, что достижение целевых значений АД у носителей полиморфных аллелей CYP2C9*2

(*rs1799853*) и *CYP2C9*3* (*rs1057910*) составило $n = 8$ (14,5%) vs $n = 47$ (85,5%) у пациентов с генотипом *CYP2C9*1/*1*; ОШ = 6,854 (95%-й ДИ 2,58–18,24; $p < 0,001$). Чувствительность составила 54%, специфичность – 86%. Прогностическая ценность положительного результата – 72%, а отрицательного результата – 72%.

В виду того, что в общей группе ($n = 94$) наблюдались пациенты на комбинированной терапии ($n = 13$), для получения более достоверных значений отдельно проведена оценка эффективности лечения в подгруппе пациентов, принимающих только лозартан – подгруппа «монотерапии» ($n = 81$):

- из 55 пациентов с генотипом *CYP2C9*1/*1* - 39 больных (70,9%) достигли целевого уровня АД, однако 16 пациентов (29,1%) не достигли целевых значений АД;
- из 26 пациентов, носителей полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*), достигли целевого уровня АД лишь 6 (23,1%), а у 20 больных (76,9%) антигипертензивная терапия оказалась неэффективной.

Оценка антигипертензивного эффекта лозартана по критерию достижения целевого уровня АД у больных АГ I-II ст. с различными генотипами *CYP2C9* в подгруппе монотерапии ($n = 81$), схематично представлена на Рисунках 19, 20.

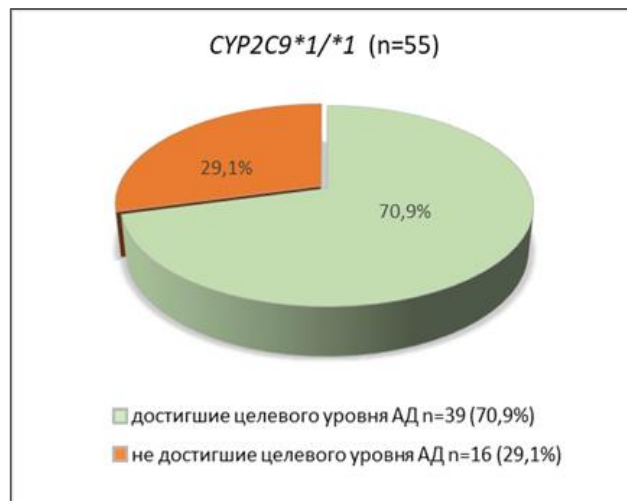


Рисунок 19 – Эффективность лозартана у пациентов с генотипом *CYP2C9*1/*1* ($n = 55$), по данным СМАД в подгруппе монотерапии ($n = 81$)

Сопоставление данных СМАД в подгруппе монотерапии ($n = 81$) показывает, что достижение целевых значений АД у носителей полиморфных аллелей *CYP2C9*2*

(*rs1799853*) и *CYP2C9*3* (*rs1057910*) составило $n = 6$ (13,3%) vs $n = 39$ (86,7%) у пациентов с генотипом *CYP2C9*1/*1*; ОШ = 8,13 (95%-й ДИ 2,75–23,98; $p < 0,001$). Чувствительность составила 56% и специфичность – 87%. Прогностическая ценность положительного результата – 77%, а отрицательного результата – 71%.



Рисунок 20 – Эффективность лозартана у носителей полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*) ($n = 26$), по данным СМАД в подгруппе монотерапии ($n = 81$)

В подгруппе комбинированной терапии ($n = 13$), не было выявлено значимого отличия в достижении целевых значений САД и ДАД, между пациентами с различными генотипами *CYP2C9*: из 10 пациентов с генотипом *CYP2C9*1/*1* – 8 больных (80%) достигли целевого уровня АД, однако 2 пациента (20%) не достигли целевых значений АД; из 3 пациентов – носителей полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*) достигли целевого уровня АД 2 пациента (66,6%), и 1 пациент (33,3%) не достиг целевого АД.

Таким образом, в данной подгруппе ($n = 13$) достижение целевых значений АД у носителей полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*) и *CYP2C9*3* (*rs1057910*) составило $n = 2$ (20%) vs $n = 8$ (80%) у пациентов с генотипом *CYP2C9*1/*1*; ОШ = 0,5 (95%-й ДИ 0,029–8,706; $p = 0,631$).

Оценка эффективности терапии по достижению целевого уровня АД у больных АГ I–II ст. с различными генотипами *CYP2C9* в подгруппе комбинированной терапии ($n = 13$) схематично представлена на Рисунках 21, 22.

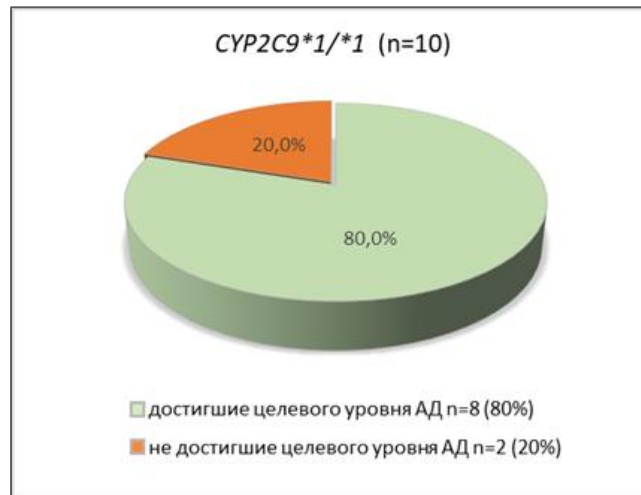


Рисунок 21 – Эффективность терапии у пациентов с генотипом *CYP2C9*1/*1* (n = 10) по данным СМАД в подгруппе комбинированной терапии (n = 13)

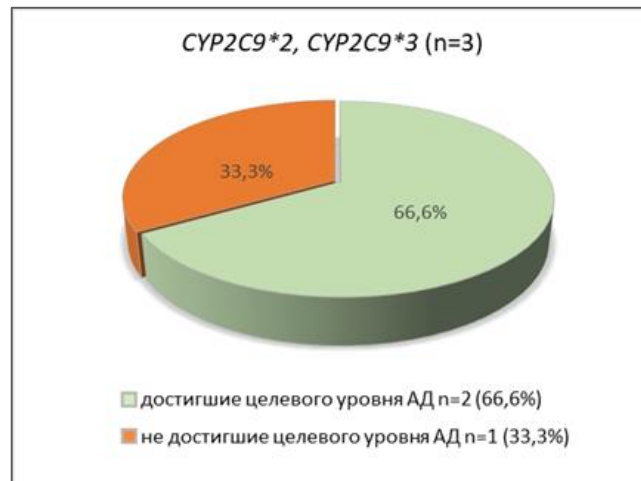


Рисунок 22 – Эффективность терапии у носителей полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*) (n = 3) по данным СМАД в подгруппе комбинированной терапии (n = 13)

Таким образом, на основании полученных результатов СМАД можно сделать вывод о том, что носительство полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*) («медленные» аллели) ассоциировано с низкой эффективностью антигипертензивной терапии лозартаном в отличие от пациентов с генотипом *CYP2C9*1/*1*, достоверно чаще достигавших целевого уровня АД.

3.4 Влияние полиморфизма гена *CYP2C9* на изменение дозы лозартана

Сравнение средней дозы лозартана в общей группе пациентов (n = 94), в зависимости от полиморфизма гена *CYP2C9*, представлено в Таблице 21.

Таблица 21 – Средняя доза лозартана у пациентов с различными генотипами CYP2C9, в общей группе (n = 94) (среднее $\pm$ стандартное отклонение)

Доза лозартана (мг)	Генотипы CYP2C9 n = 94 (%)		p
	CYP2C9*1/*1 n = 65 (69,1%)	CYP2C9*2, CYP2C9*3 n = 29 (30,9%)	
Доза в начале (мг)	41,53 $\pm$ 11,9	31,89 $\pm$ 11,37	0,001
Доза в конце исследования (мг)	48,46 $\pm$ 20,67	42,67 $\pm$ 16,2	0,205
Δ доз (абс.)	6,92 $\pm$ 15,62	10,78 $\pm$ 14,06	0,05
Δ доз (%)	16,92 $\pm$ 36,73	39,65 $\pm$ 48,87	0,017

В общей группе пациентов (n = 94) сравнивалась средняя доза лозартана в начале и в конце исследования. Доза лозартана в начале исследования у пациентов с генотипом CYP2C9*1/*1 составила 41,53 $\pm$ 11,9 мг, а у носителей полиморфных аллелей CYP2C9*2 (*rs1799853*), CYP2C9*3 (*rs1057910*) доза лозартана составила 31,89 $\pm$ 11,37; p = 0,001; в конце исследования доза лозартана у лиц с генотипом CYP2C9*1/*1 составила 48,46 $\pm$ 20,67 мг, у пациентов с полиморфными аллелями CYP2C9*2 (*rs1799853*), CYP2C9*3 (*rs1057910*) соответственно 42,67 $\pm$ 16,2; p = 0,205.

Так, Δ доз (абс) у пациентов с генотипом CYP2C9*1/*1 составила 6,92 $\pm$ 15,62, у носителей полиморфных аллелей CYP2C9*2 (*rs1799853*), CYP2C9*3 (*rs1057910*) составила 10,78 $\pm$ 14,06; p = 0,05; Δ доз (%) была соответственно 16,92 $\pm$ 36,73 vs 39,65 $\pm$ 48,87; p = 0,017.

В течение первых 2–4 недель наблюдения 12 пациентам с генотипом CYP2C9*1/*1 и 13 пациентам с полиморфными аллелями CYP2C9*2 (*rs1799853*), CYP2C9*3 (*rs1057910*) доза лозартана была увеличена на основании измерения офисного АД, а также данных ДМАД (подробно в главе «Материалы и методы»).

Доза лозартана в начале исследования была статистически достоверно выше у пациентов с генотипом CYP2C9*1/*1; p = 0,001, однако в конце исследования достоверной разницы в дозах между пациентами с различными генотипами не обнаружено, p = 0,205.

Отдельно проведена оценка средней дозы лозартана среди пациентов, принимающих только лозартан – подгруппа монотерапии (n = 81), Таблица 22.

Таблица 22 – Средняя доза лозартана у пациентов с различными генотипами CYP2C9, в подгруппе монотерапии (n = 81) (среднее $\pm$ стандартное отклонение)

Доза лозартана (мг)	Генотипы CYP2C9 n = 81 (%)		p
	CYP2C9*1/*1 n = 55 (67,9%)	CYP2C9*2, CYP2C9*3 n = 26 (32,1%)	
Доза в начале (мг)	40,90 $\pm$ 12,13	29,80 $\pm$ 10,04	0,001
Доза в конце исследования (мг)	45 $\pm$ 18,25	41,82 $\pm$ 16,93	0,414
Δ доз (абс.)	4,09 $\pm$ 12,51	12,02 $\pm$ 14,35	0,001
Δ доз (%)	10 $\pm$ 29,5	44,23 $\pm$ 49,65	0,001

Средняя доза в начале исследования у пациентов с генотипом CYP2C9*1/*1 составила 40,90 $\pm$ 12,13 мг, у носителей полиморфных аллелей CYP2C9*2 (*rs1799853*), CYP2C9*3 (*rs1057910*) составила 29,80 $\pm$ 10,04; p = 0,001; в конце исследования доза лозартана у лиц с генотипом CYP2C9*1/*1 составила 45 $\pm$ 18,25 мг, у пациентов с полиморфными аллелями 41,82 $\pm$ 16,93; p = 0,414.

Так, Δ доз (абс) у пациентов с генотипом CYP2C9*1/*1 составила 4,09 $\pm$ 12,51, у носителей полиморфных аллелей CYP2C9*2 (*rs1799853*), CYP2C9*3 (*rs1057910*) составила 12,02 $\pm$ 14,35; p = 0,001; Δ доз (%) была соответственно 10 $\pm$ 29,5 vs 44,23 $\pm$ 49,65; p = 0,001.

В течение первых 2–4 недель наблюдения, 6 пациентам с генотипом CYP2C9*1/*1 и 12 пациентам с полиморфными аллелями CYP2C9*2 (*rs1799853*), CYP2C9*3 (*rs1057910*) доза лозартана была увеличена на основании измерения офисного АД, а также данных ДМАД (подробно в главе «Материалы и методы»).

В подгруппе монотерапии (n = 81), доза лозартана в начале исследования была статистически достоверно выше у пациентов с генотипом CYP2C9*1/*1; p = 0,001, однако в конце исследования значимой разницы в дозах между пациентами с различными генотипами по CYP2C9 не обнаружено; p = 0,414.

Обнаружив разницу в дозах в общей группе пациентов (n = 94) и отдельно в группе монотерапия (n = 81), было решено выяснить, влияло ли носительство полиморфных аллелей CYP2C9*2 (*rs1799853*), CYP2C9*3 (*rs1057910*) на вероятность того, что доза лозартана будет увеличена.

Так, увеличение дозы лозартана в общей группе ($n = 94$) среди носителей полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*) и *CYP2C9*3* (*rs1057910*) составило $n = 13$ (52%) vs $n = 48$ (48%) у пациентов с генотипом *CYP2C9*1/*1*; ОШ = 3,118 (95% ДИ 1,183–8,215; $p = 0,019$), Таблица 23.

Таблица 23 – Влияние полиморфизма гена *CYP2C9* на изменение дозы лозартана в общей группе ($n = 94$) (среднее $\pm$ стандартное отклонение, медиана [Q1; Q3])

Доза лозартана	Генотипы <i>CYP2C9</i> $n = 94$ (%)		χ^2 -критерий
	<i>CYP2C9*1/*1</i> $n = 65$ (69,1%)	<i>CYP2C9*2</i> , <i>CYP2C9*3</i> $n = 29$ (30,9%)	
Повышение дозы	12 (48%)	13 (52%)	$p = 0,019$; ОШ = 3,118 (95%-й ДИ 1,183–8,215)
Начальная доза	53 (76,8%)	16 (23,2%)	

В подгруппе монотерапии ($n = 81$) увеличение дозы лозартана среди носителей полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*) и *CYP2C9*3* (*rs1057910*) составило $n = 12$ (66,7%) vs $n = 6$ (33,3%) у пациентов с генотипом *CYP2C9*1/*1*; ОШ = 7,00 (95% ДИ 2,225–22,018; $p = 0,001$), Таблица 24.

Таблица 24 – Влияние полиморфизма гена *CYP2C9* на изменение дозы лозартана в подгруппе монотерапии ($n = 81$) (среднее $\pm$ стандартное отклонение, медиана [Q1; Q3])

Доза лозартана	Генотипы <i>CYP2C9</i> $n = 81$ (%)		χ^2 -критерий
	<i>CYP2C9*1/*1</i> $n = 55$ (67,9%)	<i>CYP2C9*2</i> , <i>CYP2C9*3</i> $n = 26$ (32,1%)	
Повышение дозы	6 (33,3%)	12 (66,7%)	$p = 0,001$; ОШ = 7,00 (95%-й ДИ 2,225– 22,018)
Начальная доза	49 (77,8%)	14 (22,2%)	

Обсуждение результатов

В проведенном исследовании оценено влияние носительства полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*) на увеличение дозы лозартана. В начале исследования в общей группе ($n = 94$) средняя доза лозартана была статистически достоверно выше у носителей генотипа *CYP2C9*1/*1* ($p = 0,001$), Рисунок 23, однако в конце исследования достоверной разницы в дозе лозартана между лицами с генотипом *CYP2C9*1/*1* и носителями полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*) не обнаружено ($p = 0,205$), Рисунок 24.

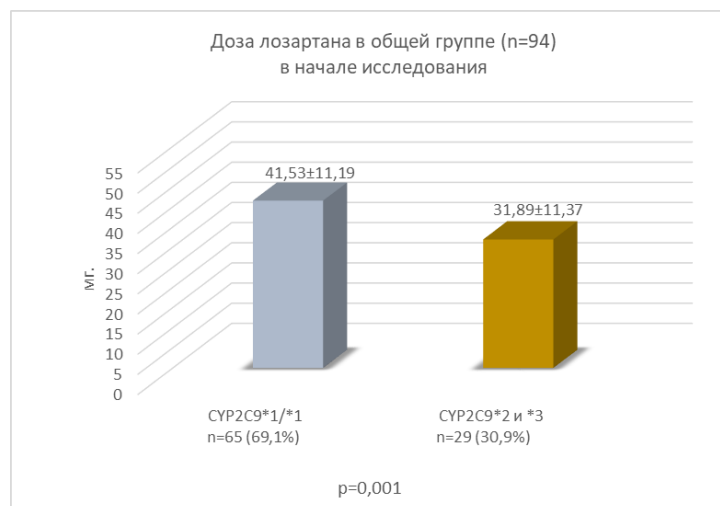


Рисунок 23 – Средняя доза лозартана в начале исследования у пациентов с различными генотипами CYP2C9, в общей группе (n = 94)

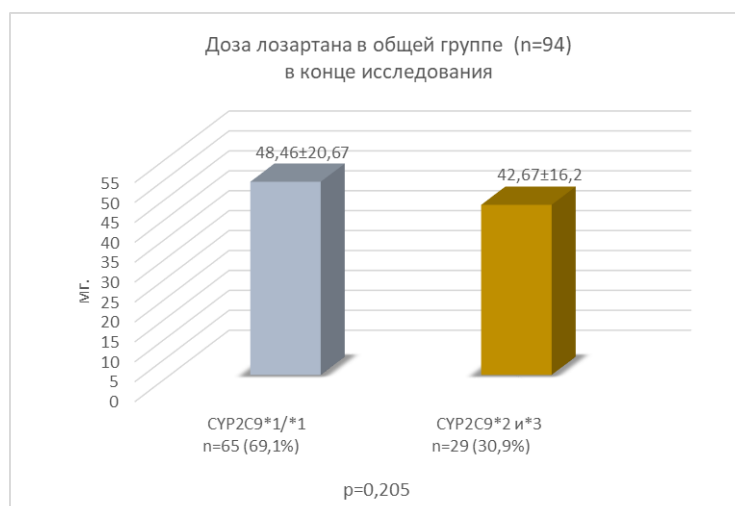


Рисунок 24 – Средняя доза лозартана в конце исследования у пациентов с различными генотипами CYP2C9, в общей группе (n = 94)

В течение первых 2–4 недель наблюдения проводилась коррекция терапии – увеличение дозы лозартана на основании мониторинга АД (измерения офисного АД, учета данных ДМАД). Так, в общей группе (n = 94) из 65 пациентов с генотипом CYP2C9*1/*1, увеличение дозы лозартана потребовалось 12 пациентам (18,5%) (Рисунок 25); из 29 больных – носителей полиморфных аллелей CYP2C9*2 (*rs1799853*), CYP2C9*3 (*rs1057910*), увеличение дозы лозартана потребовалось 13 пациентам (44,8%), Рисунок 26.

В общей группе (n = 94) носительство полиморфных аллелей CYP2C9*2 (*rs1799853*), CYP2C9*3 (*rs1057910*), было ассоциировано с увеличением шанса на повышение дозы лозартана; ОШ = 3,118 (95%-й ДИ 1,183–8,215; p = 0,019).



Рисунок 25 – Изменение дозы лозартана у пациентов с генотипом CYP2C9*1/*1 (n = 65) в общей группе (n = 94)



Рисунок 26 – Изменение дозы лозартана у носителей полиморфных аллелей CYP2C9*2 (*rs1799853*), CYP2C9*3 (*rs1057910*) (n = 29) в общей группе (n = 94)

Также было оценено влияние носительства полиморфных аллелей CYP2C9*2 (*rs1799853*), CYP2C9*3 (*rs1057910*) на увеличение дозы лозартана отдельно в подгруппе монотерапии (n = 81).

В начале исследования, доза лозартана была статистически достоверно выше у пациентов с генотипом CYP2C9*1/*1 ($p = 0,001$), Рисунок 27, однако в конце исследования достоверной разницы в дозах между лицами с генотипом CYP2C9*1/*1 и носителями полиморфных аллелей CYP2C9*2 (*rs1799853*), CYP2C9*3 (*rs1057910*) не обнаружено ($p = 0,414$), Рисунок 28.



Рисунок 27 – Средняя доза лозартана в начале исследования у пациентов с различными генотипами CYP2C9, в подгруппе монотерапии (n = 81)

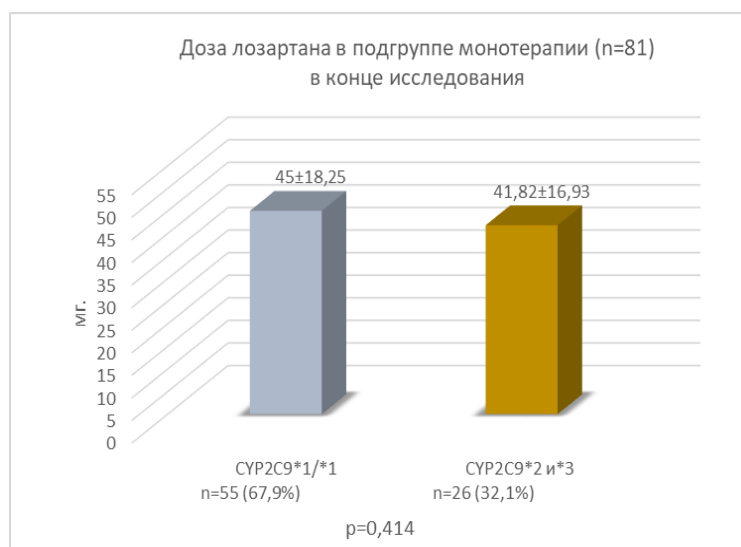


Рисунок 28 – Средняя доза лозартана в конце исследования у пациентов с различными генотипами CYP2C9, в подгруппе монотерапии (n = 81)

В подгруппе монотерапии (n = 81) из 55 пациентов с генотипом CYP2C9*1/*1 увеличение дозы лозартана потребовалось 6 больным (10,9%), Рисунок 29; среди носителей (n = 26) полиморфных аллелей CYP2C9*2 (*rs1799853*), CYP2C9*3 (*rs1057910*) доза лозартана была увеличена 12 пациентам (46,2%), Рисунок 30.

В подгруппе монотерапии (n = 81) носительство полиморфных аллелей CYP2C9*2 (*rs1799853*), CYP2C9*3 (*rs1057910*), также было ассоциировано с увеличением шанса на повышение дозы лозартана; ОШ = 7,00 (95%-й ДИ 2,225–22,018; p = 0,001).



Рисунок 29 – Изменение дозы лозартана у пациентов с генотипом CYP2C9*1/*1 (n = 55) в подгруппе монотерапии (n = 81)



Рисунок 30 – Изменение дозы лозартана у носителей полиморфных аллелей CYP2C9*2 (*rs1799853*), CYP2C9*3 (*rs1057910*) (n = 26) в подгруппе монотерапии (n = 81)

В подгруппе комбинированной терапии (n = 13) статистически достоверной разницы в дозах у пациентов с различными генотипами CYP2C9 не выявлено (p = 0,192).

По результатам проведенного исследования при сравнении средней дозы лозартана было обнаружено, что носительство полиморфных аллелей CYP2C9*2 (*rs1799853*), CYP2C9*3 (*rs1057910*) в общей группе (n = 94) увеличивало шанс на повышение дозы лозартана в 3,118 раз; ОШ = 3,118 (95%-й ДИ 1,183–8,215; p = 0,019); в подгруппе монотерапии (n = 81) носительство полиморфных аллелей CYP2C9*2 (*rs1799853*), CYP2C9*3 (*rs1057910*) увеличивало шанс на повышение дозы лозартана в 7,00 раз; ОШ = 7,00 (95%-й ДИ 2,225–22,018; p = 0,001).

Таким образом, показано, что носительство полиморфных аллелей

*CYP2C9*2* (*rs1799853*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*) («медленные» аллели) ассоциировано с увеличением шанса на повышение дозы лозартана, в отличие от пациентов с «диким» типом *CYP2C9*1/*1*, что может свидетельствовать о недостаточной эффективности лозартана у носителей *CYP2C9*2* (*rs1799853*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*). Следует отметить, что доза лозартана в начале исследования была достоверно выше у носителей генотипа *CYP2C9*1/*1*, как в общей группе $n = 94$ ($p = 0,001$), так и в подгруппе монотерапии $n = 81$ ($p = 0,001$), однако в конце исследования достоверной разницы в дозах между пациентами с различными генотипами *CYP2C9* обнаружено не было – в общей группе $n = 94$ ($p = 0,205$), в подгруппе монотерапии $n = 81$ ($p = 0,414$). Выявленная взаимосвязь требует дальнейшего детального изучения влияния полиморфизма гена *CYP2C9* на режим дозирования лозартана у больных АГ.

3.5 Влияние полиморфизма гена *CYP2C9* на метаболическую активность изофермента цитохрома P450 2C9 (*CYP2C9*)

В проведенном исследовании изучалось влияние полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*) на метаболическую активность изофермента цитохрома P450 *CYP2C9* на основе лозартанового теста (по определению в моче концентраций активного метаболита E-3174 и лозартана, и их отношение (E-3174/лозартан) – метаболическое отношение [MO]).

Оценка метаболической активности изофермента *CYP2C9* проводилась между пациентами с генотипом *CYP2C9*1/*1* и гомо- и гетерозиготными носителями полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*).

Оценка активности изофермента *CYP2C9* проводилась в общей группе пациентов ($n = 94$) с распределением: пациенты с генотипом *CYP2C9*1/*1* – $n = 65$ (69,1%) и носители полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*) – $n = 29$ (30,9%); генотипы *CYP2C9*1/*2* – $n = 14$ (14,9%), *CYP2C9*1/*3* – $n = 11$ (11,7%), *CYP2C9*2/*2* – $n = 2$ (2,15%) и *CYP2C9*2/*3* – $n = 2$ (2,15%).

По результатам проведенного исследования, в общей группе пациентов ($n = 94$) концентрация лозартана у пациентов с генотипом *CYP2C9*1/*1* составила

366 (263; 556) нг/мл у пациентов с полиморфными аллелями *CYP2C9*2* (*rs1799853*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*), концентрация лозартана составила 377 (181; 530); $p = 0,353$ (Рисунок 31).

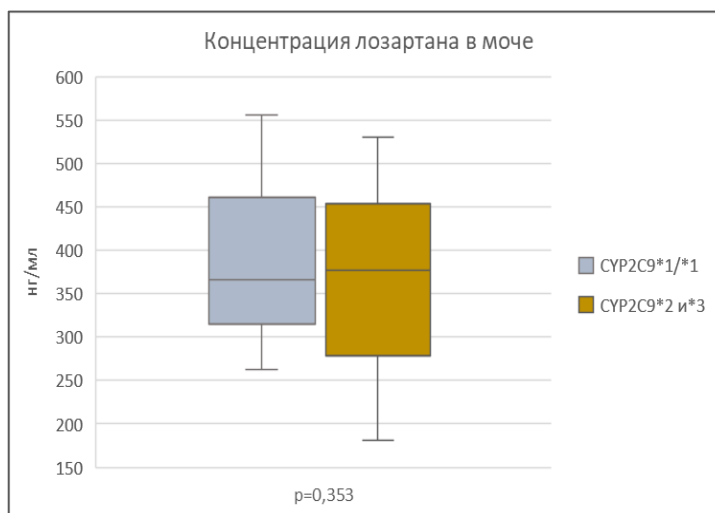


Рисунок 31 – Концентрация лозартана в моче, в зависимости от полиморфизма гена *CYP2C9* в общей группе ($n = 94$)

Концентрация Е-3174 у пациентов с генотипом *CYP2C9*1/*1* составила 697 (572; 981) нг/мл, у носителей полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*) концентрация Е-3174 составила 678 (432; 1135); $p = 0,873$ (Рисунок 32).

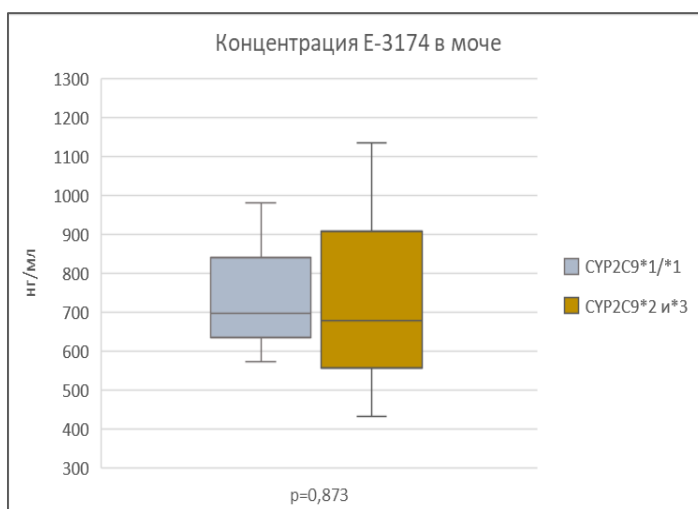


Рисунок 32 – Концентрация метаболита Е-3174 в моче, в зависимости от полиморфизма гена *CYP2C9* в общей группе ($n = 94$)

Отношение концентрации метаболита Е-3174 к концентрации лозартана (Е-3174/лозартан) – метаболическое отношение – у пациентов с генотипом

*CYP2C9*1/*1* составило 1,99 (1,5; 2,5), а у пациентов с полиморфными аллелями *CYP2C9*2* (*rs1799853*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*) соответственно 2,18 (1,5; 2,8); $p = 0,332$ (Рисунок 33).

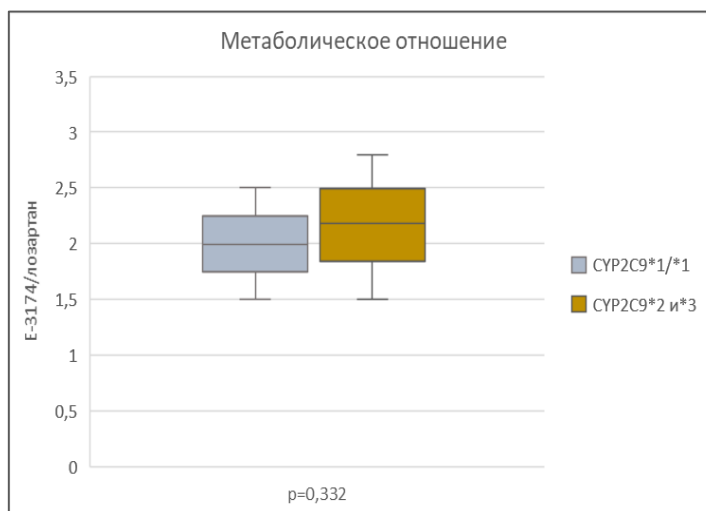


Рисунок 33 – Метаболическое отношение (Е-3174/лозартан) в зависимости от полиморфизма гена *CYP2C9* в общей группе ($n = 94$)

Таблица 25. Средние значения концентраций Е-3174, лозартана и их отношение в зависимости от полиморфизма гена *CYP2C9* в общей группе ($n = 94$) (представлено как медиана [Q1; Q3])

Концентрация в моче	Генотипы <i>CYP2C9</i> $n = 94$ (%)		p
	<i>CYP2C9*1/*1</i> $n = 65$ (69,1%)	<i>CYP2C9*2</i> , <i>CYP2C9*3</i> $n = 29$ (30,9%)	
Лозартан нг/мл	366 (263; 556)	377 (181; 530)	0,353
Е-3174 нг/мл	697 (572; 981)	678 (432; 1135)	0,873
Метаболическое отношение (Е-3174/лозартан)	1,99 (1,5; 2,5)	2,18 (1,5; 2,8)	0,332

Также оценка метаболической активности изофермента цитохрома Р450 *CYP2C9* проводилась отдельно в подгруппе монотерапии ($n = 81$) с распределением: пациенты с генотипом *CYP2C9*1/*1* – $n = 55$ (67,9%) и носители полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*) – $n = 26$ (32,1%); генотипы *CYP2C9*1/*2* – $n = 13$ (16%), *CYP2C9*1/*3* – $n = 9$ (11,1%), *CYP2C9*2/*2* – $n = 2$ (2,5%) и *CYP2C9*2/*3* – $n = 2$ (2,5%).

При сравнительном сопоставлении результатов в подгруппе монотерапии ($n = 81$), концентрация лозартана у пациентов с генотипом *CYP2C9*1/*1* составила

326 (253; 573) нг/мл, у пациентов с полиморфными аллелями *CYP2C9*2* (*rs1799853*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*) концентрация лозартана составила 365 (179; 504); $p = 0,182$ (Рисунок 34).

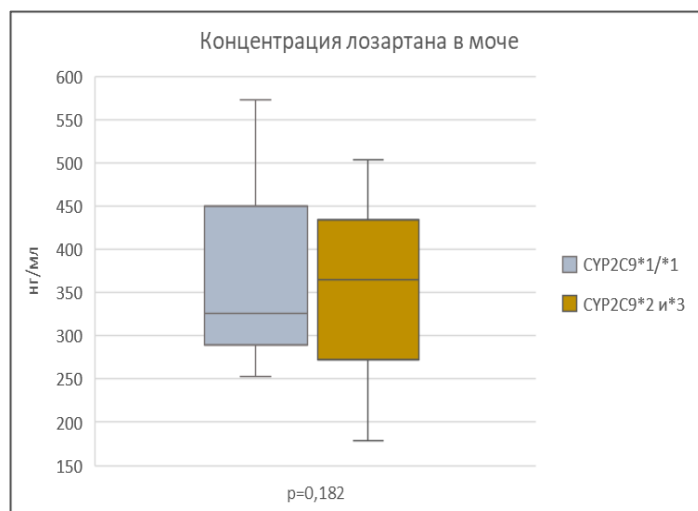


Рисунок 34 – Концентрация лозартана в моче, в зависимости от полиморфизма гена *CYP2C9* в подгруппе монотерапии ($n = 81$)

Концентрация Е-3174 у пациентов с генотипом *CYP2C9*1/*1* составила 684 (550; 978) нг/мл, у носителей полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*), концентрация Е-3174 составила 660 (394; 1104); $p = 0,585$ (Рисунок 35).

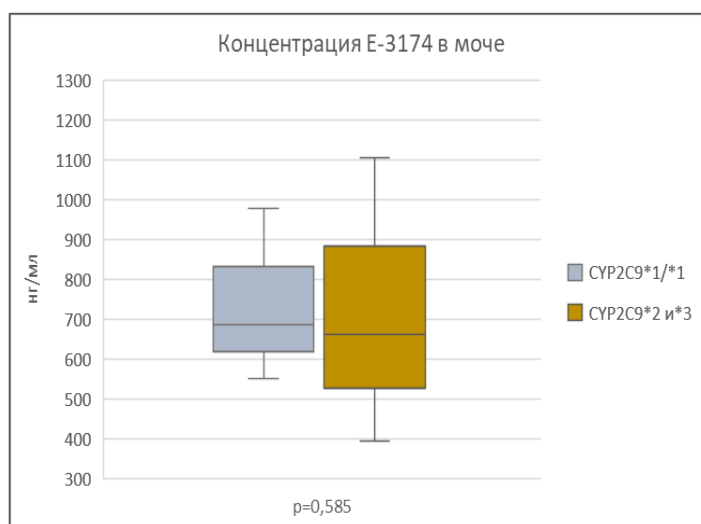


Рисунок 35 – Концентрация метаболита Е-3174 в моче, в зависимости от полиморфизма гена *CYP2C9* в подгруппе монотерапии ($n = 81$)

Отношение концентрации метаболита Е-3174 к концентрации лозартана (Е-3174/лозартан, метаболическое отношение) у пациентов с генотипом *CYP2C9*1/*1*

составило 2,02 (1,5; 2,61), у носителей полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*) соответственно 2,21 (1,47; 2,94); $p = 0,288$ (Рисунок 36).

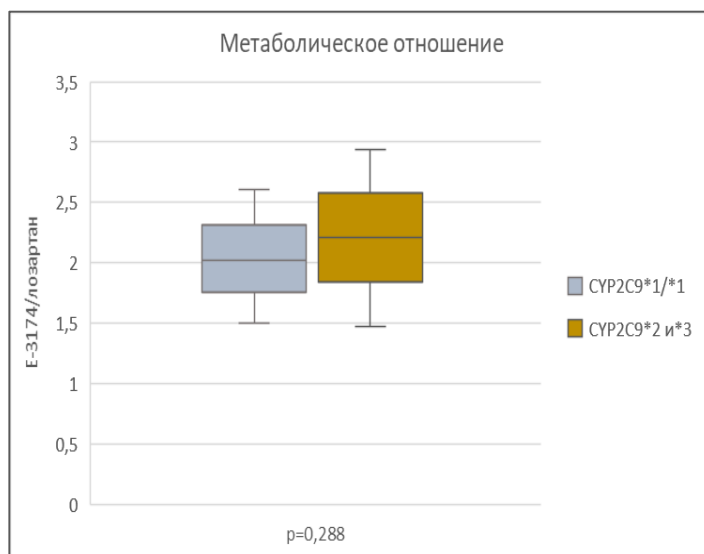


Рисунок 36 – Метаболическое отношение (Е-3174/лозартан) в зависимости от полиморфизма гена *CYP2C9* в подгруппе монотерапии ($n = 81$)

Таблица 26 – Средние значения концентраций Е-3174, лозартана и их отношения в зависимости от полиморфизма гена *CYP2C9* в подгруппе монотерапии ($n = 81$) (представлено как медиана [Q1; Q3])

Концентрация в моче	Генотипы <i>CYP2C9</i> $n = 81$ (%)		p
	<i>CYP2C9*1/*1</i> $n = 55$ (67,9%)	<i>CYP2C9*2</i> , <i>CYP2C9*3</i> $n = 26$ (32,1%)	
Лозартан нг/мл	326 (253; 573)	365 (179; 504)	0,182
Е-3174 нг/мл	684 (550; 978)	660 (394; 1104)	0,585
Метаболическое отношение (Е-3174/лозартан)	2,02 (1,5; 2,61)	2,21 (1,47; 2,94)	0,288

Обсуждение результатов

При изучении влияния полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*), на метаболическую активность изофермента цитохрома

Р450 *CYP2C9* использовался лозартановый тест, основанный на определении в моче концентрации лозартана, его активного метаболита Е-3174 и расчет их соотношения - метаболическое отношение (Е-3174/лозартан).

Оценка активности изофермента *CYP2C9* проводилась в двух группах – в общей группе пациентов ($n = 94$) и отдельно в подгруппе монотерапии ($n = 81$).

На основании проведенных расчетов в общей группе пациентов ($n = 94$), концентрация лозартана у пациентов с генотипом *CYP2C9**1/*1 составила 366 (263; 556) нг/мл, у пациентов с полиморфными аллелями *CYP2C9**2 (*rs1799853*), *CYP2C9**3 (*rs1057910*) соответственно 377 (181; 530); $p = 0,353$ (Рисунок 37).



Рисунок 37 – Влияние полиморфизма гена *CYP2C9* на концентрацию лозартана в моче в общей группе ($n = 94$)

Концентрация Е-3174 у пациентов с генотипом *CYP2C9**1/*1 составила 697 (572; 981) нг/мл, у носителей полиморфных аллелей *CYP2C9**2 (*rs1799853*), *CYP2C9**3 (*rs1057910*) составила 678 (432; 1135); $p = 0,873$ (Рисунок 38).

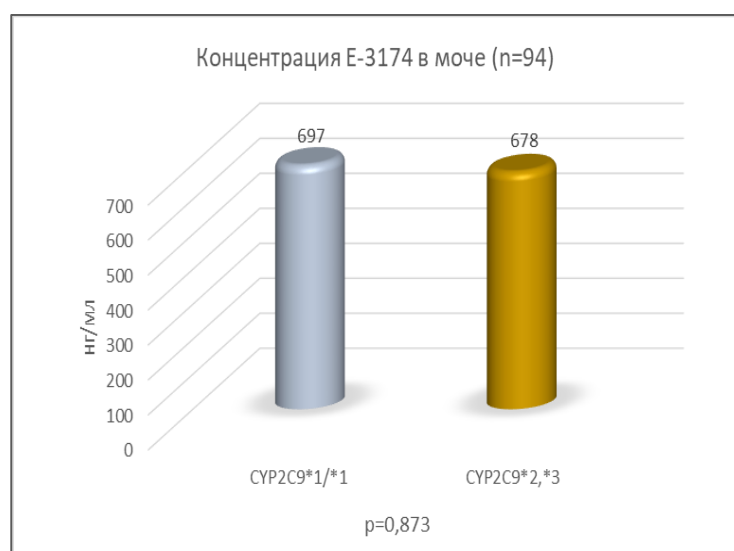


Рисунок 38 – Влияние полиморфизма гена *CYP2C9* на концентрацию метаболита Е-3174 в моче в общей группе ($n = 94$)

Отношение концентрации метаболита Е-3174 к концентрации лозартана (Е-3174/лозартан, метаболическое отношение) в общей группе ($n = 94$) у пациентов с генотипом *CYP2C9**1/*1 составило 1,99 (1,5; 2,5), а у пациентов с полиморфными аллелями *CYP2C9**2 (*rs1799853*), *CYP2C9**3 (*rs1057910*) соответственно 2,18 (1,5; 2,8); $p = 0,332$ (Рисунок 39).

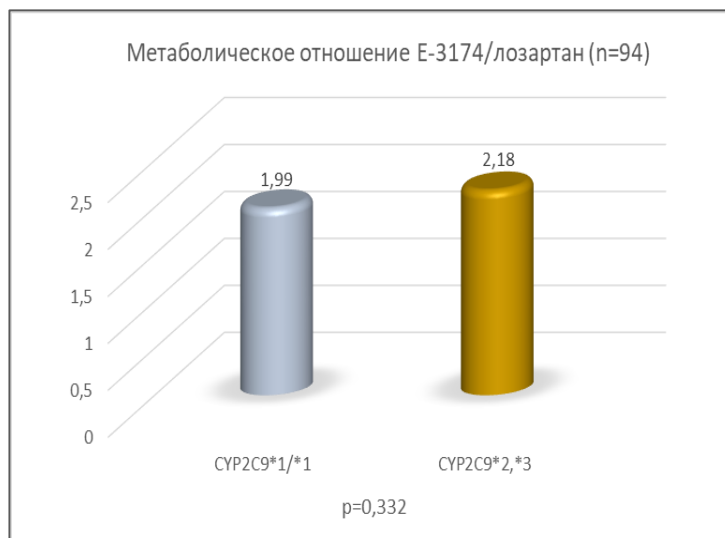


Рисунок 39 – Влияние полиморфизма гена *CYP2C9* на метаболическое отношение (Е-3174/лозартан) в общей группе ($n = 94$)

При сравнении результатов в подгруппе монотерапии ($n = 81$), концентрация лозартана у пациентов с генотипом *CYP2C9**1/*1 составила 326 (253; 573) нг/мл, у пациентов с полиморфными аллелями *CYP2C9**2 (*rs1799853*), *CYP2C9**3 (*rs1057910*) концентрация лозартана составила 365 (179; 504); $p = 0,182$ (Рисунок 40).

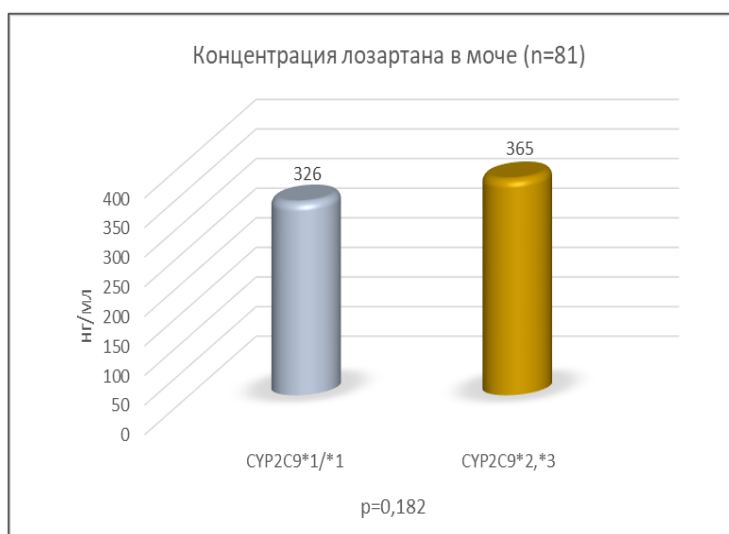


Рисунок 40 – Влияние полиморфизма гена *CYP2C9* на концентрацию лозартана в моче в подгруппе монотерапии ($n = 81$)

Концентрация Е-3174 у пациентов с генотипом *CYP2C9**1/*1 составила 684 (550; 978) нг/мл, у носителей полиморфных аллелей *CYP2C9**2 (*rs1799853*), *CYP2C9**3 (*rs1057910*), концентрация Е-3174 составила 660 (394; 1104); $p = 0,585$ (Рисунок 41).

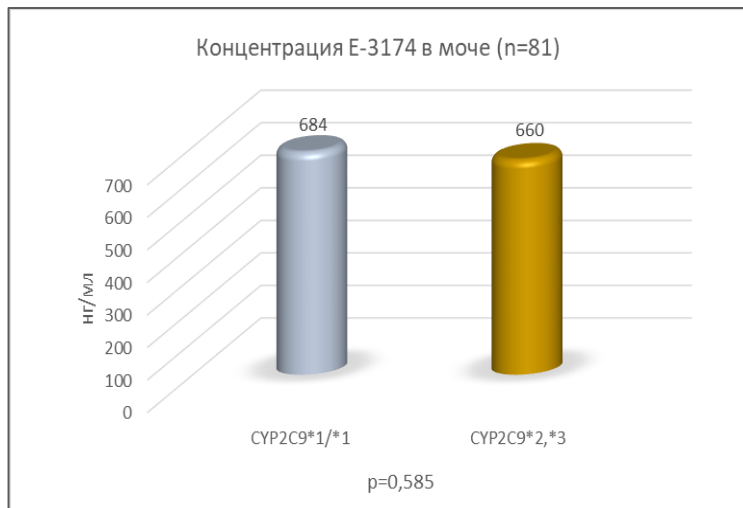


Рисунок 41 – Влияние полиморфизма гена *CYP2C9* на концентрацию метаболита Е-3174 в моче в подгруппе монотерапии ($n = 81$)

Отношение концентрации метаболита Е-3174 к концентрации лозартана: (Е-3174/лозартан, метаболическое отношение) в подгруппе монотерапии ($n = 81$) у пациентов с генотипом *CYP2C9**1/*1 составило 2,02 (1,5; 2,61), у пациентов с полиморфными аллелями *CYP2C9**2 (*rs1799853*), *CYP2C9**3 (*rs1057910*), соответственно 2,21 (1,47; 2,94); $p = 0,288$ (Рисунок 42).

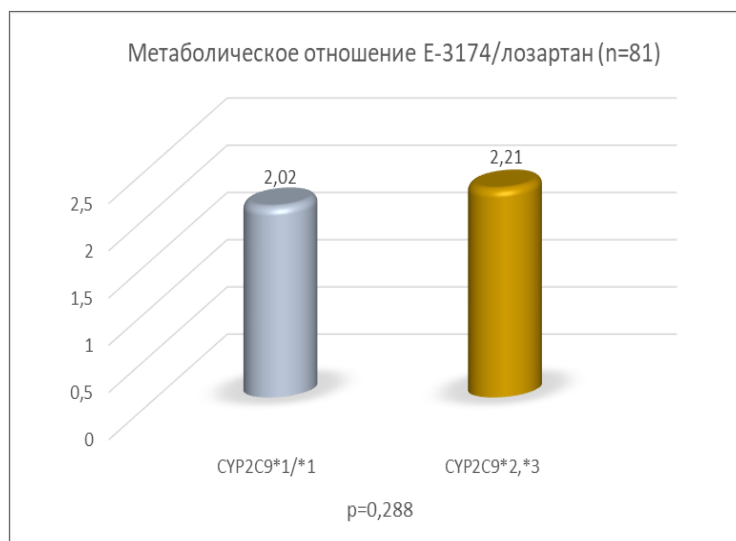


Рисунок 42 – Влияние полиморфизма гена *CYP2C9* на метаболическое отношение (Е-3174/лозартан) в подгруппе монотерапии ($n = 81$)

По результатам сравнения между пациентами с генотипом *CYP2C9*1/*1* и носителями полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*) концентрация лозартана, активного метаболита Е-3174 и метаболическое отношение (концентрация Е-3174/концентрация лозартана) не достигли достоверных различий.

3.6 Изучение гипоурикемического действия лозартана у больных артериальной гипертензией I-II ст., ассоциация с полиморфизмом гена *CYP2C9*

В данном исследовании проводилась оценка гипоурикемического действия лозартана у больных артериальной гипертензией I-II ст. с различными генотипами *CYP2C9*. Лозартан назначался с целью коррекции АД. Никому из пациентов диагноз гиперурикемии или подагры не устанавливался. Гипоурикемический эффект изучался лишь как возможный плеiotропный эффект препарата и не был целью лечения.

Из общей когорты пациентов ($n = 100$) -13 пациентов, принимающих комбинированную терапию, были исключены из данного исследования с целью устранения потенциального влияния других ЛС на концентрацию мочевой кислоты.

Таким образом, в исследование были включены 87 пациентов, принимающих только лозартан – 48 мужчин (55,2%) и 39 женщин (44,8%), в возрасте от 29 до 74 лет, средний возраст составил 49,6 лет.

Сравнение сывороточного уровня МК проводились между двумя группами; первая группа $n = 57$ (65,5%) – пациенты с генотипом *CYP2C9*1/*1* и вторая группа $n = 30$ (34,5%), объединившая гомо- и гетерозиготных носителей по аллельному варианту *CYP2C9*2* (*rs1799853*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*) (генотипы: *CYP2C9*1/*2* $n = 16$ [18,4%]; *CYP2C9*1/*3* $n = 10$ [11,5%]; *CYP2C9*2/*2* $n = 2$ [2,3%] и *CYP2C9*2/*3* $n = 2$ [2,3%]), Рисунок 43. Достоверных отличий наблюдаемого распределения от ожидаемого согласно закону Харди – Вайнберга не выявлено ($p > 0,05$).

Доза лозартана у лиц с генотипом *CYP2C9*1/*1* и носителями полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*) значимо не различалась, средняя доза лозартана составила соответственно $45,6 \pm 19,5$ мг/сутки и $43,7 \pm 19,3$ мг/сутки ($p = 0,589$), Рисунок 44.

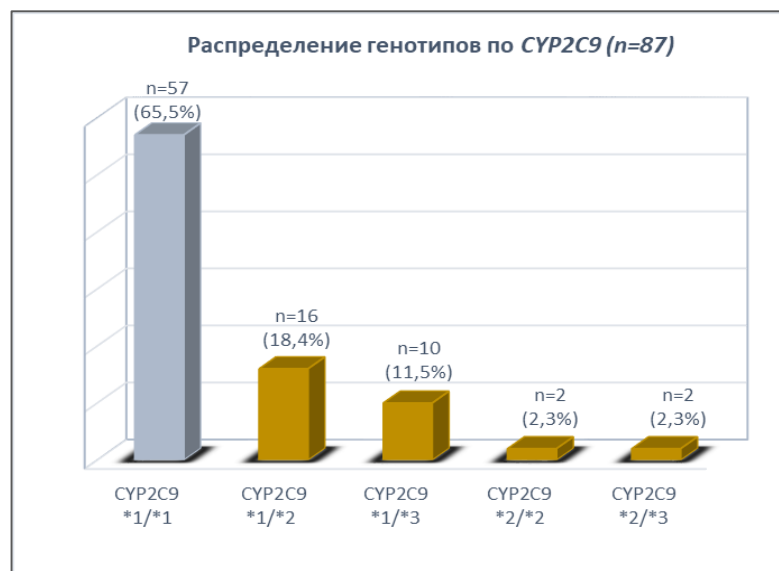


Рисунок 43 – Распределение генотипов CYP2C9 в общей группе пациентов (n = 87)



Рисунок 44 – Средняя доза лозартана у пациентов с различными генотипами CYP2C9 в общей группе (n = 87)

При сравнении концентрации МК в плазме на фоне лечения, между пациентами с генотипом *CYP2C9**1/*1 и носителями полиморфных аллелей *CYP2C9**2 (*rs1799853*), *CYP2C9**3 (*rs1057910*) не обнаружено статистически достоверной разницы.

Так, исходный уровень МК у носителей генотипа *CYP2C9**1/*1 составил 318 (279;386) мкмоль/л, у пациентов с полиморфными аллелями *CYP2C9**2 (*rs1799853*), *CYP2C9**3 (*rs1057910*) составил 332 (273; 402), $p = 0,869$; контрольный уровень МК соответственно составил 331 (275; 382) vs 341(270; 397);

$p = 0,869$. В сравнении Δ (абс) и (%) уровня МК у пациентов с генотипом *CYP2C9**1/*1 и носителями полиморфных аллелей *CYP2C9**2 (*rs1799853*), *CYP2C9**3 (*rs1057910*) составил соответственно 20 (30; 41) vs 15 (40; 31) $p = 0,272$ и 7 (8; 12) vs 5 (13; 11); $p = 0,257$ (Таблица 27).

Таблица 27 – Средние значения концентрации МК в плазме в зависимости от полиморфизма гена *CYP2C9*, на фоне лечения в общей группе ($n = 87$) (среднее $\pm$ стандартное отклонение, медиана [Q1; Q3])

Мочевая кислота (МК) (мкмоль/л)	Генотипы <i>CYP2C9</i> $n = 87$ (%)		p
	<i>CYP2C9</i> *1/*1 $n = 57$ (65,5%)	<i>CYP2C9</i> *2, <i>CYP2C9</i> *3 $n = 30$ (34,5%)	
МК исходно	318 (279; 386)	332 (273; 402)	0,869
МК в конце	331 (275; 382)	341 (270; 397)	0,869
Δ МК (абс)	20 (30; 41)	15 (40; 31)	0,272
Δ МК (%)	7 (8; 12)	5 (13; 11)	0,257

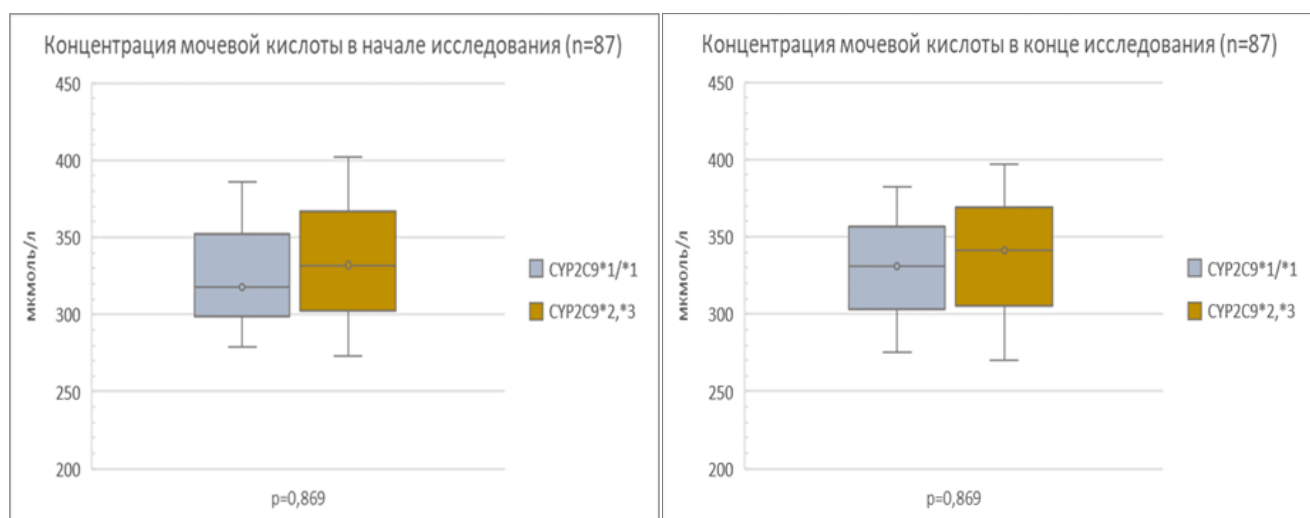


Рисунок 45 – Динамика концентрации МК в плазме в зависимости от полиморфизма гена *CYP2C9* на фоне лечения, в общей группе ($n = 87$)

По результатам сравнения концентрации МК в плазме на фоне лечения в общей группе ($n = 87$), вне зависимости от полиморфизма гена *CYP2C9* не было обнаружено статистически достоверной разницы. До начала терапии уровень МК составил 323 (280; 396), после 12 недель лечения лозартаном – 333 (274; 392) мкмоль/л, без значимого различия; $p = 0,488$ (Таблица 28). Уровень мочевой кислоты снизился у 47 (54%) и увеличился у 40 (46%) пациентов.

Таблица 28 – Средние значения концентрации МК в плазме вне зависимости от полиморфизма гена CYP2C9 на фоне лечения в общей группе (n = 87) (среднее $\pm$ стандартное отклонение, медиана [Q1; Q3])

Мочевая кислота	Общая группа (n = 87)		p
	до лечения	после лечения	
мкмоль/л.	323 (280; 396)	333 (274; 392)	0,488

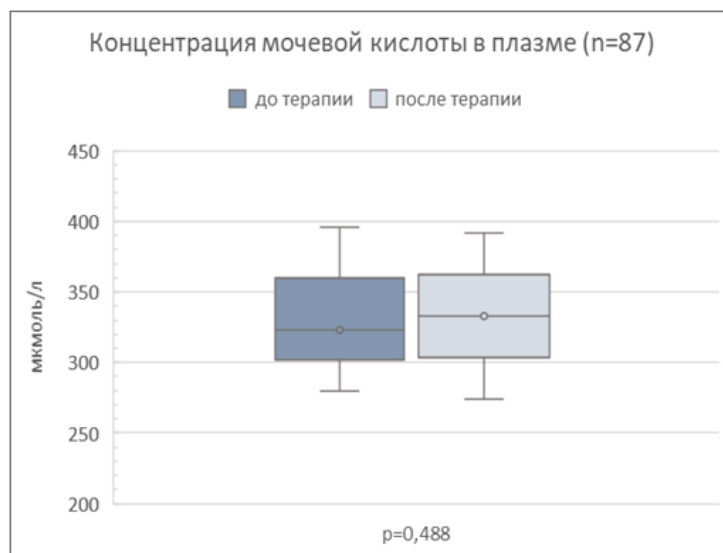


Рисунок 46 – Динамика концентрации МК в плазме вне зависимости от полиморфизма гена CYP2C9 на фоне лечения, в общей группе (n = 87)

Оценив концентрацию МК в общей группе пациентов (n = 87), в том числе с учетом различных генотипов CYP2C9, и не обнаружив значимой разницы, было проведено аналогичное сравнение в подгруппе пациентов с исходной гиперуремией (ГУ), определив критерий бессимптомной ГУ при уровне МК > 360 мкмоль/л. Согласно данным Европейской антиревматической лиги, бессимптомной гиперуремией (ГУ) считается повышение мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови > 6мг/дл. (или > 360 мкмоль/л.) [EULAR, 2016].

Из общей группы (n = 87) в исследование по критерию бессимптомной ГУ включен 31 (35,6%) пациент, остальные 56 (64,4%) лиц имели исходно нормальный уровень (МК < 360 мкмоль/л). Средняя доза лозартана в подгруппе пациентов с ГУ (n = 31) также не отличалась, так, у носителей (n = 19; 61,3%) CYP2C9*1/*1 средняя доза лозартана составила 46,05 $\pm$ 17,2 мг/сут, у носителей (n = 12; 38,7%) полиморфных аллелей CYP2C9*2 (rs1799853), CYP2C9*3 (rs1057910) средняя доза лозартана составила 44,8 $\pm$ 20,9 мг/сут (p = 0,646), Рисунок 47.



Рисунок 47 – Средняя доза лозартана у пациентов с различными генотипами CYP2C9 в подгруппе (n = 31)

При сравнении концентрации МК в плазме в подгруппе (n = 31) в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9, у пациентов (n = 19; 61,3%) с генотипом CYP2C9*1/*1 исходный уровень МК составил 414 (381; 519) мкмоль/л., у пациентов (n = 12; 38,7%) с полиморфными аллелями CYP2C9*2 (*rs1799853*), CYP2C9*3 (*rs1057910*) соответственно составил 414 (382; 486), p = 0,984, контрольный уровень МК соответственно составил 377 (340; 459) vs 406 (367; 446), p = 0,562. В сравнении Δ (абс.) и (%) соответственно 39 [24; 49] vs 7 [37; 101], p = 0,484, и 10 [6; 15] vs 2 [9; 25], p = 0,535 (Таблица 29).

Таблица 29 – Средние значения концентрации МК в плазме в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9 на фоне лечения в подгруппе с исходным уровнем МК > 360 мкмоль/л (n = 31) (среднее ± стандартное отклонение, медиана [Q1; Q3])

Мочевая кислота (МК) (мкмоль/л)	Генотипы CYP2C9 n = 87 (%)		p
	CYP2C9*1/*1 n = 19 (61,3%)	CYP2C9*2, CYP2C9*3 n = 12 (38,7%)	
Мочевая кислота исходно	414 (381; 519)	414 (382; 486)	0,984
Мочевая кислота в конце	377 (340; 459)	406 (367; 446)	0,562
Δ МК (абс.)	39 (24; 49)	7 (37; 101)	0,484
77 МК (%)	10 (6; 15)	2 (9; 25)	0,535

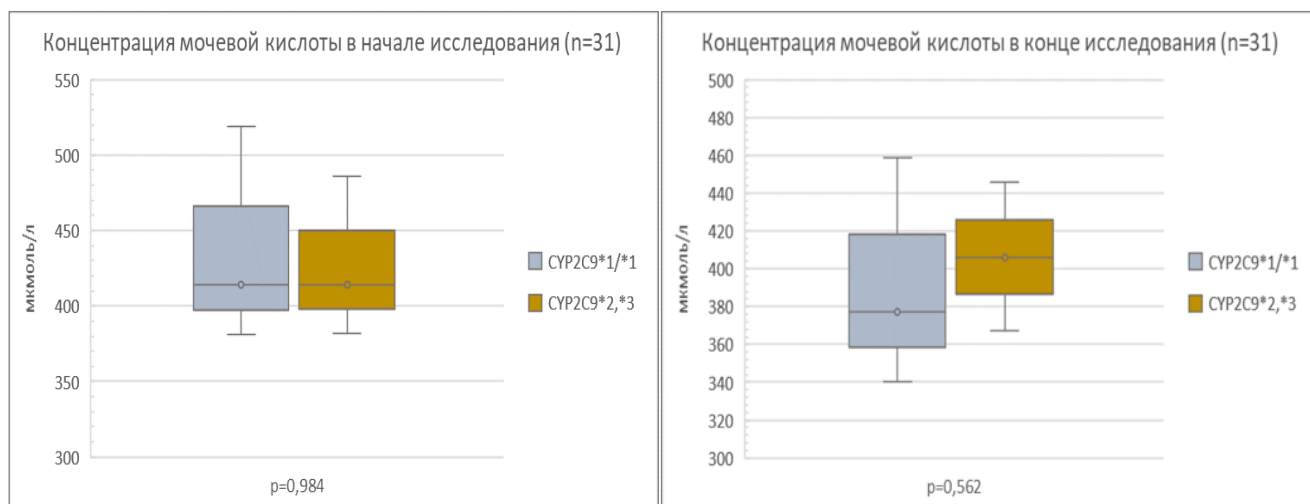


Рисунок 48 – Динамика концентрации МК в плазме в зависимости от полиморфизма гена *CYP2C9* на фоне лечения в подгруппе с исходным уровнем МК > 360 $\mu\text{mol/L}$ ($n = 31$)

Проведя сравнение концентрации МК в плазме, в данной подгруппе ($n = 31$), без учета генотипов *CYP2C9*, обнаружено достоверное снижение уровня МК. Так, исходная концентрация МК составила 414 (381; 500), а после терапии лозартаном она снизилась до 397 (341; 452), $p = 0,005$, статистическая значимость с поправкой Бонферрони – менее 0,025 (Таблица 30). Уровень мочевой кислоты в плазме снизился у 22 (71%) и увеличился у 9 (29%) пациентов.

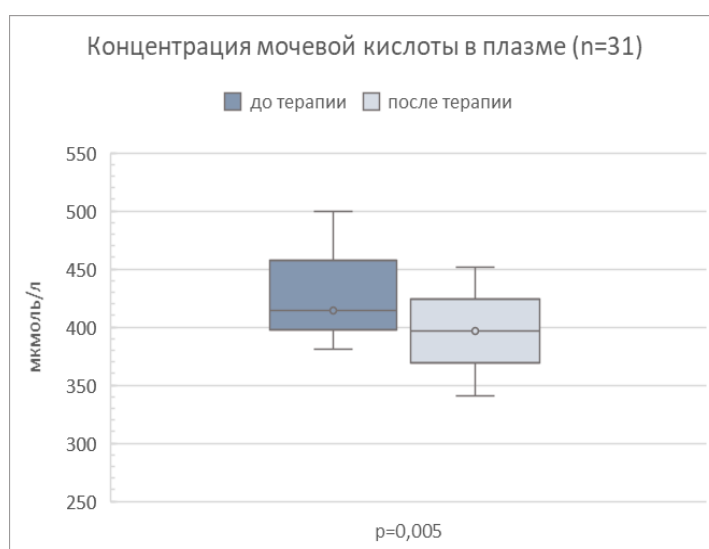


Рисунок 49 – Динамика концентрации МК в плазме вне зависимости от полиморфизма гена *CYP2C9* на фоне лечения, в подгруппе с исходным уровнем МК > 360 $\mu\text{mol/L}$ ($n = 31$)

Таблица 30 – Средние значения концентрации МК в плазме вне зависимости от полиморфизма гена *CYP2C9* на фоне лечения в подгруппе с исходным уровнем МК > 360 мкмоль/л, n = 31 (среднее ± стандартное отклонение, медиана [Q1; Q3])

Мочевая кислота	Подгруппа с ГУ (n = 31)		p
	до	после	
мкмоль/л	414 (381; 500)	397 (341; 452)	0,005

Обсуждение результатов

Оценка гипоурикемического действия лозартана у больных АГ I-II ст. и изучение влияния полиморфизма гена *CYP2C9* на концентрацию мочевой кислоты в плазме при курсовом приёме лозартана в течение 3 месяцев проводились среди 87 пациентов, принимающих только лозартан. Ранее, из общей когорты пациентов (n = 100) были исключены 13 пациентов, принимающих комбинированную терапию, для устранения возможного влияния других ЛС на значение сывороточного уровня МК.

Распределение генотипов *CYP2C9* среди 87 пациентов было следующим: первая группа n = 57 (65,5%) – пациенты с генотипом *CYP2C9*1/*1* и вторая группа n = 30 (34,5%) – носители полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*); генотипы: *CYP2C9*1/*2* – n = 16 (18,4%); *CYP2C9*1/*3* – n = 10 (11,5%); *CYP2C9*2/*2* – n = 2 (2,3%) и *CYP2C9*2/*3* – n = 2 (2,3%).

При оценке гипоурикемического эффекта лозартана в общей группе (n = 87) не было обнаружено влияния полиморфизма гена *CYP2C9* на изменение сывороточного уровня МК. Так, у пациентов (n = 57; 65,5%) с генотипом *CYP2C9*1/*1* контрольный уровень МК составил 331 (275; 382) мкмоль/л, у пациентов (n = 30; 34,5%) с полиморфными аллелями *CYP2C9*2* (*rs1799853*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*) контрольный уровень МК составил 341 (270; 397), p = 0,869 (Рисунок 50).

По результатам сравнения концентрации МК в плазме на фоне лечения в общей группе (n = 87), вне зависимости от полиморфизма гена *CYP2C9*, также не обнаружено статистически достоверной разницы, так, в динамике уровень МК составил 323 (280; 396) vs 333 (274; 392), p = 0,488 (Рисунок 51).

Оценив концентрацию МК в плазме в общей группе пациентов (n = 87) и не

найдя значимой разницы, было проведено аналогичное сравнение в подгруппе пациентов с исходной гиперурикемией (ГУ), определив критерий ГУ как > 6 мг/дл (более 360 мкмоль/л). Согласно данным Европейской антиревматической лиги, гиперурикемией (ГУ) считается повышение мочевой кислоты (МК) сыворотки крови > 6 мг/дл (или > 360 мкмоль/л) [EULAR, 2016].

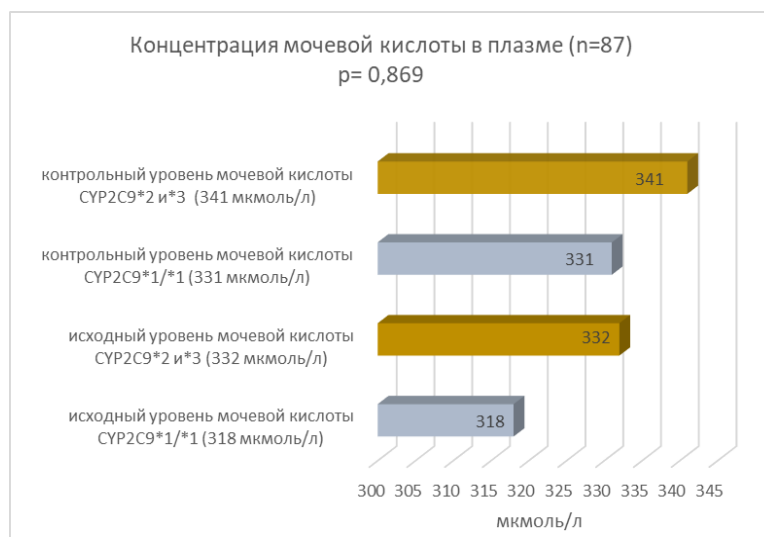


Рисунок 50 – Сравнение концентрации МК в плазме в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9 на фоне лечения в общей группе (n = 87)

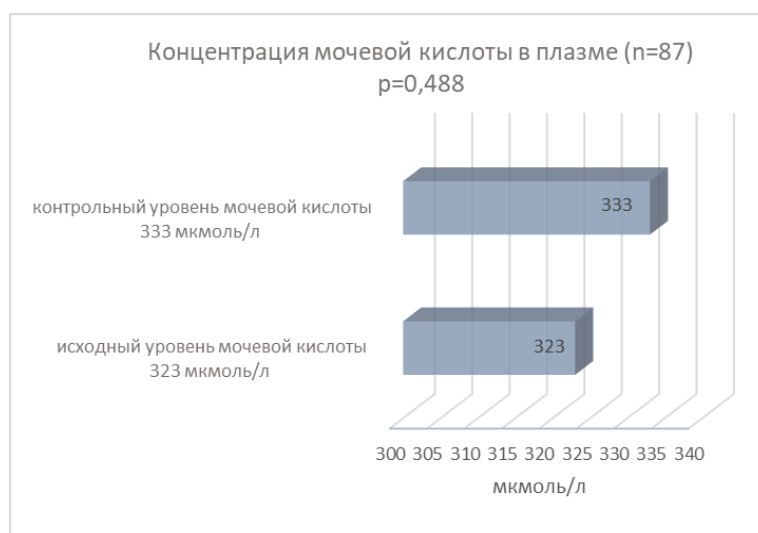


Рисунок 51 – Сравнение концентрации МК в плазме вне зависимости от полиморфизма гена CYP2C9 на фоне лечения в общей группе (n = 87)

Из общей группы (n = 87) - 31 (35,6%) пациент соответствовал критерию бессимптомной ГУ. При сравнении сывороточного уровня МК в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9 в данной подгруппе (n = 31): у пациентов (n = 19; 61,3%) с

генотипом *CYP2C9**1/*1 исходный уровень МК составил 414 (381; 519) мкмоль/л; у пациентов ($n = 12$; 38,7%) с полиморфными аллелями *CYP2C9**2 (*rs1799853*), *CYP2C9**3 (*rs1057910*) соответственно составил 414 (382; 486), $p = 0,984$. Контрольный уровень МК соответственно составил 377 (340; 459) vs 406 (367; 446), $p = 0,562$ (Рисунок 52).

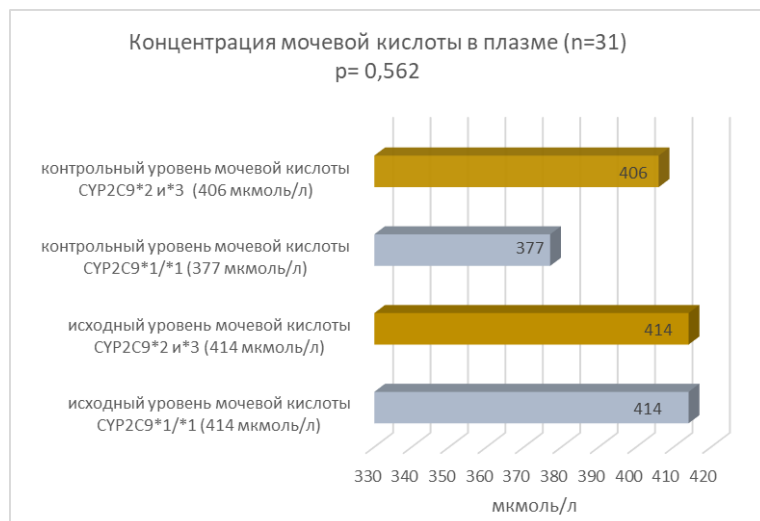


Рисунок 52 – Сравнение концентрации МК в плазме в зависимости от полиморфизма гена *CYP2C9* на фоне лечения в подгруппе с исходным уровнем МК > 360 мкмоль/л ($n = 31$)

Оценивая сывороточный уровень МК в данной подгруппе ($n = 31$), вне зависимости от полиморфизма гена *CYP2C9*, обнаружена статистически достоверная разница между исходной и контрольной концентрацией МК в плазме: 414 (381; 500) vs 397 (341; 452), $p = 0,005$ (Рисунок 53).

По результатам проведенного исследования, как в общей группе ($n = 87$), так и в подгруппе ($n = 31$; 35,6%) с бессимптомной гиперурикемией не было обнаружено влияния полиморфизма гена *CYP2C9* на концентрацию мочевой кислоты в плазме на фоне терапии лозартаном.

По полученным данным, независимо от генетического полиморфизма *CYP2C9*, обнаружено статистически достоверное снижение концентрации мочевой кислоты в плазме на фоне терапии лозартаном у пациентов, исходно имевших уровень МК > 360 мкмоль/л, принятый как критерий бессимптомной ГУ [EULAR,

2016], что свидетельствует о гипоурикемическом действии лозартана в данной подгруппе пациентов ($n = 31$).

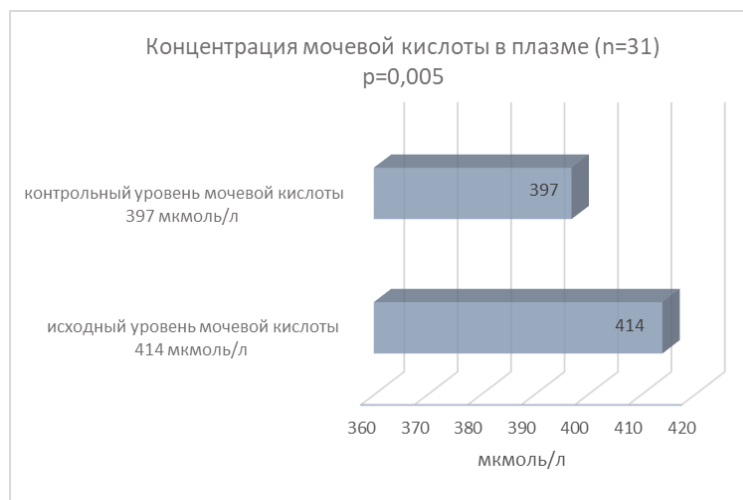


Рисунок 53 – Сравнение концентрации МК в плазме вне зависимости от полиморфизма гена *CYP2C9* на фоне лечения в подгруппе с исходным уровнем МК > 360 мкмоль/л ($n = 31$)

В общей группе ($n = 87$), преимущественно состоящей из пациентов ($n = 56$; 64,4%) с нормальным уровнем МК (МК < 360 мкмоль/л.) не было выявлено значимых различий при сравнении концентрации МК в плазме на фоне лечения. Полученные результаты настоящего исследования, соотносятся с данными исследования LAURA (2011) о влиянии лозартана на снижение сывороточного уровня МК у пациентов с гиперурикемией и отсутствии гипоурикемического эффекта лозартана у пациентов с исходно нормальной концентрацией МК в плазме.

Несмотря на то, что не было найдено разницы в концентрации мочевой кислоты между носителями различных генотипов *CYP2C9*, следует отметить, что подобный анализ ранее не проводился. Требуются дальнейшие исследования в данном направлении в большей выборке больных АГ с сопутствующей гиперурикемией.

Оценка профиля переносимости лозартана проводилась на основе данных анкетирования пациентов по регистрации нежелательных лекарственных реакций (НЛР) (Таблица 4. Анкета по регистрации НЛР). На фоне проводимой терапии лозартаном в течение 12 недель по результатам анкетирования (на 2-й, 4-й, 8-й и 12-й неделях) нежелательных лекарственных реакций (НЛР) не зарегистрировано.

В конце наблюдения всем пациентам были выполнены контрольные лабораторные исследования (клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови) с оценкой потенциальных НЛР (анемия, тромбоцитопения, гиперкалиемия, повышение концентрации креатинина, мочевины, уровня печеночных трансаминаз и билирубина в крови), по результатам которых также не было выявлено значимых отклонений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) – одно из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), являющееся основным фактором риска (ФР), и определяющее прогноз заболеваемости и смертности среди населения [27].

В настоящее время в арсенале врача имеется достаточный выбор антигипертензивных препаратов, тем не менее лечение АГ зачастую остается неудовлетворительным, ввиду неэффективности фармакотерапии АГ [29]. Исследования последних лет свидетельствуют, что вариабельность ответной реакции на применение различных антигипертензивных препаратов в значительной степени обусловлена генетическими факторами [28].

Лозартан является препаратом из группы антагонисты рецепторов ангиотензина II. Он входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств в РФ [47]. Несмотря на появление новых препаратов в группе АРА II, лозартан по-прежнему является одним из наиболее часто назначаемых ЛС для лечения АГ в нашей стране. Тем не менее, применение лозартана далеко не у всех больных АГ оказывается эффективным. С позиций фармакогенетики, на эффективность лозартана могут влиять полиморфизмы гена семейства цитохрома P450 CYP2C9, кодирующего фермент его биотрансформации [44].

По литературным данным, ранее были выполнены ограниченные исследования, посвященные влиянию полиморфизма гена *CYP2C9* на фармакокинетику лозартана, однако эти исследования проводились на здоровых добровольцах, с невозможностью оценить антигипертензивный эффект лозартана [29].

В связи с этим, данное исследование было посвящено разработке алгоритмов персонализации фармакотерапии больных АГ I-II ст. путем прогнозирования антигипертензивного эффекта АРА II лозартана с помощью фармакогенетического тестирования по *CYP2C9*.

Изучено влияние генетического полиморфизма *CYP2C9* (носительство полиморфных аллелей *CYP2C9*2* [*rs1799853*], *CYP2C9*3* [*rs1057910*]), на гипотензивное действие лозартана у пациентов с АГ I-II ст.

Внедрение фармакогенетического тестирования, позволит существенно повысить эффективность применения АРА II лозартана в лечении АГ за счет персонализации назначения фармакотерапии.

В процессе исследования был проведен комплекс лабораторно-инструментальных обследований, в том числе СМАД (до назначения лозартана и через 3 месяца на фоне проводимой терапии), а также проведены фармакогенетическое тестирование по *CYP2C9* и фармакокинетическое исследование с определением метаболической активности изофермента *CYP2C9*.

В исследование не включались пациенты с АГ III ст., с неконтролируемой АГ, с ОНМК менее чем за 6 месяцев до включения в исследование, с нестабильной стенокардией, перенесшие острый ИМ, перенесшие операции реваскуляризации миокарда. «Исключением также являлись артериальная гипотензия, ХСН III-IV ФК в стадии декомпенсации, гемодинамически значимый стеноз клапанов сердца, гипертрофическая кардиомиопатия, обострение хронических воспалительных или других заболеваний, требующих дополнительного назначения или коррекции медикаментозной терапии» (Ших Н. В., 2017). Цирроз печени, гепатит в активной фазе или повышение активности сывороточных трансаминаз (выше 3 норм), а также печеночная недостаточность. СД 2-го типа в стадии декомпенсации, наличие сопутствующих хронических заболеваний почек (хронический пиелонефрит, гломерулонефрит) с признаками ХБП IV-V ст. Хронический алкоголизм, наркотическая зависимость и психические расстройства, которые могли повлиять на согласие и возможность участвовать в исследовании. Беременность и лактация. Одновременный прием ЛС, являющихся субстратами цитохрома Р-450 *CYP2C9*, которые могли бы повлиять на эффективность и/или безопасность лозартана. Противопоказания к лозартану, регламентированные инструкцией к ЛС, а также непереносимость лозартана.

Пациентам проводились инструментальные методы исследования: ЭКГ, ЭХО-Кг, СМАД (данные анализировались при 85% и более удачных измерений за сутки). Также проводилось определение полиморфизма гена *CYP2C9* методом генотипирования (ПЦР Real-Time). Определение активности изофермента *CYP2C9*

проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ-МС) и оценивалось на основе лозартанового теста – по соотношению концентраций лозартана и его активного метаболита Е-3174 в моче (Е-3174/лозартан).

Статистическая обработка данных проводилась в программном пакете SPSS Statistics 22.0. Для анализа количественных переменных (доза лозартана, концентрация мочевой кислоты в крови, данные СМАД) применялись критерии Манна – Уитни. Анализ эффективности терапии проводился при помощи метода таблиц сопряженности – двустороннего χ^2 -критерия. Для определения достоверности различий между параметрами использовалась величина $p < 0,05$.

Таким образом, на основании выполненных исследований разработан персонализированный подход к выбору фармакотерапии больных АГ I-II ст. путем прогнозирования антигипертензивного эффекта лозартана с помощью фармакогенетического тестирования по *CYP2C9*.

Доказано, что у больных АГ I-II ст. с полиморфными аллелями *CYP2C9*2* (*rs1799853*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*) («медленные» метаболизаторы) следует ожидать низкий антигипертензивный эффект лозартана, по сравнению с носителями генотипа *CYP2C9*1/*1*, на основании сопоставительного сравнения данных СМАД (значения максимального и среднего САД и ДАД до и после терапии).

В проведенном исследовании показано, что носительство полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*) и *CYP2C9*3* (*rs1057910*) ассоциировано с увеличением шанса на повышение дозы лозартана, в отличие от пациентов, имеющих генотип *CYP2C9*1/*1*, что может свидетельствовать о недостаточной эффективности лозартана у данной категории больных. Требуются дальнейшие исследования, направленные на изучение влияния полиморфизма гена *CYP2C9* на режим дозирования лозартана у больных АГ.

При оценке метаболической активности изофермента *CYP2C9*, на основе лозартанового теста, показано, что концентрации лозартана и его активного метаболита Е-3174 в моче, а также метаболическое отношение (Е-3174/лозартан) не имели статистически значимой разницы между носителями полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*) и пациентами с генотипом

*CYP2C9*1/*1*, что требует дальнейшего изучения вопроса по оценке активности изофермента цитохрома P450 *CYP2C9*.

В ходе исследования установлено, что гипоурикемическое действие лозартана, оцениваемое по сывороточному уровню МК в сравниваемых группах пациентов (носители полиморфных аллелей *CYP2C9*2* [*rs1799853*], *CYP2C9*3* [*rs1057910*] и лица с «диким» типом *CYP2C9*1/*1*), не зависит от генетического полиморфизма *CYP2C9*. В подгруппе пациентов с бессимптомной гиперурикемией было подтверждено гипоурикемическое действие лозартана. Таким образом, гипоурикемический эффект лозартана, может служить обоснованием к его назначению больным АГ с сопутствующей гиперурикемией вне зависимости от полиморфизма гена *CYP2C9*.

Обоснована значимость применения фармакогенетического тестирования по *CYP2C9*, сутью которого является определение однонуклеотидных генетических полиморфизмов *CYP2C9*2* (*rs1799853*) и *CYP2C9*3* (*rs1057910*), что позволит прогнозировать ответную реакцию на прием лозартана, а носительство полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*) и *CYP2C9*3* (*rs1057910*) рассматривать как предиктор низкой эффективности лозартана.

Полученные результаты исследования демонстрируют перспективу использования фармакогенетического тестирования по *CYP2C9* как прогностического маркера антигипертензивного эффекта лозартана у больных АГ I-II ст.

ВЫВОДЫ

1. Доказано, что носительство полиморфных аллелей *CYP2C9*2 (rs1799853)* и *CYP2C9*3 (rs1057910)* ассоциировано с низким антигипертензивным эффектом лозартана у больных артериальной гипертензией I-II ст., что подтверждается сравнительными результатами СМАД (значения максимального и среднего САД и ДАД). Достижение целевых значений АД в общей группе ($n = 94$), у носителей полиморфных аллелей *CYP2C9*2 (rs1799853)* и *CYP2C9*3 (rs1057910)* составило $n = 8$ (14,5%) vs $n = 47$ (85,5%) у пациентов с «дики́м» типом *CYP2C9*1/*1*; ОШ = 6,854 (95%-й ДИ 2,58–18,24; $p < 0,001$). Достижение целевых значений АД в подгруппе монотерапии ($n = 81$), у носителей полиморфных аллелей *CYP2C9*2 (rs1799853)* и *CYP2C9*3 (rs1057910)* составило $n = 6$ (13,3%) vs $n = 39$ (86,7%) у пациентов с «дики́м» типом *CYP2C9*1/*1*; ОШ = 8,13 (95%-й ДИ 2,75–23,98; $p < 0,001$).

2. Не выявлено различия при оценке метаболической активности изофермента цитохрома P450 *CYP2C9*, на основе лозартанового теста (отношение концентраций Е-3174/лозартан в моче), между носителями полиморфных аллелей *CYP2C9*2 (rs1799853)*, *CYP2C9*3 (rs1057910)* и пациентами с генотипом *CYP2C9*1/*1*, в общей группе $n = 94$ ($p = 0,332$); в подгруппе монотерапии $n = 81$ ($p = 0,288$).

3. Обнаружено, что у больных артериальной гипертензией I-II ст. с бессимптомной гиперурикемией на фоне терапии лозартаном отмечается достоверное снижение концентрации мочевой кислоты в плазме ($p = 0,005$)

4. Установлено, что сывороточная концентрация мочевой кислоты у носителей полиморфных аллелей *CYP2C9*2 (rs1799853)*, *CYP2C9*3 (rs1057910)* и у лиц с «дики́м» типом *CYP2C9*1/*1*, на фоне терапии лозартаном значимо не отличается – в общей группе $n = 87$ ($p = 0,869$), в подгруппе пациентов с бессимптомной гиперурикемией $n = 31$ ($p = 0,562$)

5. Фармакогенетическое тестирование по *CYP2C9* позволяет прогнозировать достижение целевых значений АД у больных артериальной гипертензией I-II ст.

при приеме лозартана, в общей группе $n = 94$; с чувствительностью 54% и специфичностью 86%; прогностическая ценность положительно результата составила 72% и отрицательного результата 72%, и в подгруппе монотерапии $n = 81$; с чувствительностью – 56% и специфичностью – 87%; прогностическая ценность положительного результата составила 77%, а отрицательного результата – 71%

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При принятии решения о выборе в качестве препарата для лечения артериальной гипертензии антагониста рецепторов ангиотензина II лозартана, рекомендуется проведение фармакогенетического тестирования по *CYP2C9* для прогнозирования его антигипертензивного эффекта.

Нецелесообразно использовать фармакогенетическое тестирование по *CYP2C9* и применение лозартанового теста, основанного на определении концентраций E-3174, лозартана в моче и их отношения (E-3174/лозартан), для прогноза гипоурикемического действия лозартана.

Применение лозартанового теста не рекомендовано для прогнозирования антигипертензивного эффекта лозартана.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АГТ/АГ терапия – антигипертензивная терапия

АД – артериальное давление

АК – антагонисты кальция

АКС – ассоциированные клинические состояния

АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II

АТ II – ангиотензин II

АТФ – аденозинтрифосфат

БА – бронхиальная астма

β -АБ – β -адреноблокаторы

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II

БКК – блокаторы кальциевых каналов

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВЭЖХ-МС – высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ГУ – гиперурикемия

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДМАД – домашнее мониторирование артериального давления

ЕОК/ESC – Европейское общество кардиологов

ЕОАГ/ESH – Европейское общество по артериальной гипертензии

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЖКБ – желчнокаменная болезнь

иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

ЛС – лекарственное средство

МВ – межлекарственное взаимодействие

МК – мочевая кислота

МКБ – мочекаменная болезнь

МО – метаболическое отношение

НЛР – неблагоприятная лекарственная реакция

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

НПР – неблагоприятная побочная реакция

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПООГ – поражение органов, опосредованное гипертензией

ПОМ – поражение «органов – мишеней»

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

САД – систолическое артериальное давление

СКАД – самостоятельный контроль артериального давления

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ССР – сердечно-сосудистый риск

ССС – сердечно-сосудистое событие

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ФР – факторы риска

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭХО КГ – эхокардиография

ABCB1 – ген множественной лекарственной резистентности

MDR – (от англ. "multidrugresistance gene") ген множественной лекарственной резистентности

EXP-3174 (E-3174) – активный метаболит лозартана

EXP-3179 (E-3179) – промежуточный, неактивный метаболит лозартана

SNPs – (от англ. "single nucleotide polymorphism") однонуклеотидный полиморфизм

FDA – (Food and Drug Administration) – организация по контролю за качеством продуктов и медикаментов США

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев, Р. М. Генетический полиморфизм и этнические аспекты фармакогенетики / Р. М. Авдеев, А. Л. Пирузян, М. К. Саркисова // Медицинская генетика. – 2010. – Т. 5, № 6. – С. 11–15.
2. Арсланбекова, С. М. Активность цитохрома P450 (CYP2C9), оцененная по лозартановому тесту, как прогностический фактор подбора терапевтической дозы варфарина у пациентов в отдаленные сроки после протезирования клапанов сердца / С. М. Арсланбекова, Д. А. Сычев, К. Б. Мирзаев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 10. – С. 70–74.
3. Баланова, Ю. А. Артериальная гипертензия среди мужчин и женщин Москвы в различные временные периоды / Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова, А. Д. Деев // Артериальная гипертензия. – 2013. – Т. 19, № 2. – С. 102–108.
4. Барышникова Г. А. Новые возможности снижения высокого сердечно-сосудистого риска / Г. А. Барышникова // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2015. – Т. 3, №8. – С. 18–25.
5. Бородулин, В. Б. Ассоциация полиморфизма генов CYP2D6 и CYP2C9, кодирующих белки цитохрома P-450, со степенью артериальной гипертензии / В. Б. Бородулин, О. В. Шевченко, Е. Н. Бычков [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 8, № 4. – С. 933–937.
6. Бокарев, И. Н. Артериальная гипертензия: современное состояние проблемы / И. Н. Бокарев, П. А. Дулин, Ю. В. Овчинников [и др.] // Клин. мед. – 2017. – № 95 (7). – С. 581–585.
7. Бочков, Н. П. Генетические подходы к оценке безопасности и эффективности лекарственных средств / Н. П. Бочков // Клинические исследования лекарственных средств в России. – 2002. – № 2. – С. 4–6.
8. Верещагина, Г. Н. Изолированная систолическая артериальная гипертензия и сопутствующая патология у мужчин пожилого и старческого возраста / Г. Н. Верещагина, Е. А. Вихман // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 26, № 1. – С. 34–40.

9. Грибакина, О. Г. Фармакокинетические взаимодействия лекарственных веществ, метаболизируемых изоферментом цитохрома P450 CYP2C9 / О. Г. Грибакина, Г. Б. Колыванов, А. А. Литвин [и др.] // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2016. – № 1. – С. 21–32.

10. Гаврилова, Н. Е. Значение дуплексного сканирования сонных артерий в раннем выявлении коронарного атеросклероза / Н. Е. Гаврилова, С. А. Метельская, С. А. Бойцов // Профилактическая медицина. – 2013. – № 16 (6). – С. 85–89.

11. Гапонова, Н. И. Артериальная гипертензия, осложненная гипертоническими кризами: частота и особенности течения в Москве / Н. И. Гапонова, В. Р. Абдархаманов, Е. А. Чумакова // Дневник казанской медицинской школы. – 2013. – № 2. – С. 51–55.

12. Гиляревский, С. Р. Перспективы и реальность максимального снижения риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у больных с артериальной гипертонией / С. Р. Гиляревский, М. В. Голшмид, И. М. Кузьмина [и др.] // Кардиология. – 2017. – Т. 57, № 6. – С. 64–68.

13. Гиляревский, С. Р. Мочевая кислота и сердечно-сосудистые заболевания: новый С-реактивный белок? / С. Р. Гиляревский, И. М. Кузьмина, Х. Р. Келехсаев // Системные гипертензии. – 2011. – № 3. – С. 44–46.

14. Елисеев, М. С. Алгоритм диагностики и лечения подагры / М. С. Елисеев // Русский медицинский журнал. – 2015. – № 23 (7). – С. 410–414.

15. Елисеев, М. С. Современные аспекты патогенеза и коррекции гиперурикемии, а также ассоциированных с ней состояний / М. С. Елисеев, М. Е. Елисеева // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15, № 8. – С. 32–40.

16. Жернакова, Ю. В. Риск поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертонией с разным числом компонентов метаболического синдрома / Ю. В. Жернакова, Г. Х. Шарипова, И. Е. Чазова // Системные гипертензии. – 2014. – № 11 (1). – С. 40–44.

17. Ильина, А. Е. Бессимптомная гиперурикемия – польза или вред? / А. Е. Ильина, В. Г. Барскова, Е. Л. Насонов // Русский медицинский журнал. – 2008. – № 24. – С. 1619.

18. Кобалава, Ж. Д. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 25 (3). – С. 3786.
19. Константинов, В. В. Распространенность артериальной гипертензии и ее связь со смертностью и факторами риска у мужчин в городах различных регионов / В. В. Константинов, Г. С. Жуковский, Т. Н. Тимофеева [и др.] // Кардиология. – 2001. – № 4. – С. 39–42.
20. Корчагина, Р. П. Генетический полиморфизм цитохрома P450 2C9, участвующего в метаболизме лекарственных препаратов, в популяциях коренных жителей северной Сибири / Р. П. Корчагина, Л. П. Осипова, Н. А. Вавилова [и др.] // Бюллетень Сибирского отделения РАМН. – 2011. – Т. 31, № 6. – С. 39–46.
21. Кукес, В. Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты / В. Г. Кукес. – М. : Реафарм, 2004. – С. 18–47.
22. Кукес, В. Г. Метаболизм лекарственных средств / В. Г. Кукес, С. В. Грачев, Д. А. Сычев [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 304 с. – (Научные основы персонализированной медицины).
23. Кукес, В. Г. Персонализированная медицина в клинике внутренних болезней / В. Г. Кукес, В. Ф. Маринин, Ю. В. Олефир [и др.] // Клиническая медицина. – 2017. – № 95 (2) – С. 197–199.
24. Кукес, В. Г. Проблемы взаимодействия лекарственных средств в кардиологической практике: антигипертензивные и гиполипидемические препараты В. Г. Кукес, А. В. Семенов, Д. А. Сычев // РМЖ. – 2006. – Т. 14, № 20. – С. 48–54.
25. Кукес, В. Г. Значение фармакогенетического тестирования в проведении клинических исследований новых лекарственных средств / В. Г. Кукес, Д. А. Сычев, Р. Е. Казаков [и др.] // Клиническая фармакология. – 2011 – № 2. – С. 24–27.
26. Кукес, В. Г. Фармакогенетика системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств: от теории к практике / В. Г. Кукес, Д. А. Сычев, Г. В. Раменская [и др.] // Биомедицина. – 2007. – № 6. – С. 29–47.

27. Либов, И. А. Практические возможности применения лозартана в лечении больного артериальной гипертензией / И. А. Либов, Д. А. Иткин, Ю. Н. Моисеева // РМЖ. – 2015. – № 27. – С. 1584–1589.

28. Леонова, М. В. Фармакогенетика артериальной гипертензии: особенности фармакогенетики торасемида / М. В. Леонова // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2016. – № 1. – С. 4–8.

29. Морозова, Т. Е. Фармакогенетические подходы к прогнозированию эффективности и безопасности фармакотерапии артериальной гипертензии / Т. Е. Морозова, Д. А. Сычев, Н. В. Ших // Лечащий врач. – 2016. – № 3. – С. 77–81.

30. Николаев, А. Н. Урикозурическая активность лозартана: значение для клиники / А. Н. Николаев // Русский медицинский журнал. – 2001. – № 24. – С. 1120.

31. Оганов, Р. Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Руководство / Р. Г. Оганов, С. А. Шальнова, А. М. Калинина. – М., 2009. – 211 с. – (Библиотека врача-специалиста. Кардиология).

32. Полонский, В. М. Исследование LIFE: новые перспективы применения лозартана / В. М. Полонский // Фарматека. – 2002. – №7–8. – (59)

33. Свищенко, Е. П. Клиническая и урикозурическая эффективность лозартана у больных с артериальной гипертензией. Результаты открытого многоцентрового клинического исследования LAURA / Е. П. Свищенко, Л. В. Безродная, И. М. Горбась // Артериальная гипертензия. – 2012. – № 5 (25). – С. 7–11.

34. Сидоренко, Б. А. Фармакотерапия гипертензивной болезни. Часть VI. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов I типа как антигипертензивные препараты / Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенский, Н. В. Заикина // РМЖ. – 1998. – № 24. – С. 4.

35. Сидоренко, Б. А. Антагонисты AT₁-ангиотензиновых рецепторов – новая группа лекарственных препаратов для лечения артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности / Б. А. Сидоренко, И. К. Носова, Д. В. Преображенский // Клин. вестник. – 1997. – № 4. – С. 26–28.

36. Синькова, Г. М. Эпидемиология артериальной гипертензии / Г. М. Синькова // Сибирский медицинский журнал. – 2007. – № 8. – С. 5–9.

37. Стуров, Н. В. Применение лозартана в кардиологической практике / Н. В. Стуров // Трудный пациент. – 2007. – Т. 5, № 11 – С. 11–14.

38. Сычев, Д. А. Рекомендации для фармацевтических компаний по изучению биотрансформации и транспортеров новых лекарственных средств: дизайн исследований, анализ данных и внесение информации в инструкции по применению : методические рекомендации / Д. А. Сычев ; науч. ред. В. Г. Кулес. – М., 2009. – С. 32.

39. Сычев, Д. А. Значение фармакогенетических исследований системы биотрансформации и транспортеров для оптимизации фармакотерапии сердечно-сосудистыми лекарственными средствами : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.25 / Сычев Дмитрий Алексеевич. – Москва, 2006.

40. Сычев, Д. А. Доказательная фармакогенетика: возможно ли это? / Д. А. Сычев // Биомедицина. – 2015. – № 2 – С. 12–25.

41. Сычев, Д. А. Сопоставление активности изофермента цитохрома P450 CYP2C9 у пациентов пожилого и старческого возраста и у здоровых добровольцев первого периода зрелого возраста / Д. А. Сычев, С. П. Бордовский, В. Э. Никулин [и др.] // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2016. – № 2. – С. 19–23.

42. Сычев, Д. А. Фармакогенетические технологии персонализированной медицины: оптимизация применения лекарственных средств / Д. А. Сычев, О. В. Муслимова, Е. В. Гаврисюк [и др.] // Terra Medica. – 2011. – № 1. – С. 4–9.

43. Сычев, Д. А. Изучение активности изоферментов цитохрома P450 для прогнозирования межлекарственных взаимодействий лекарственных средств в условиях полипрагмазии / Д. А. Сычев, В. А. Отделенов, Н. П. Денисенко [и др.] // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2016. – № 2. – С. 4–11.

44. Сычев, Д. А. Клиническая фармакогенетика: Учебное пособие / Д. А. Сычев, Г. В. Раменская, И. В. Игнатьев, В. Г. Кулес ; под ред. В. Г. Кулеса, Н. П. Бочкова. – М. : ГЭОТАР Медиа, 2007. – С. 144–146.

45. Сычев, Д. А. Клиническая фармакогенетика изофермента цитохрома P-450 2C9 / Д. А. Сычев, Е. В. Стасяк, И. В. Игнатьев [и др.] // Клин. фармакол. и терапия. – 2005. – № 4. – С. 60–63.

46. Хохлов, А. Л. Значение определения полиморфизмов генов, отвечающих за активность ангиотензинпревращающего фермента у больных с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью для оптимизации стандартов лечения больных артериальной гипертензией / А. Л. Хохлов, А. Г. Лилеева, Ю. В. Рыбачкова [и др.] // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2012. – № 4. – С. 41–44.

47. Чазова, И. Е. Исследование эффективности применения лозартана у больных артериальной гипертензией (исследование ELLA) / И. Е. Чазова, Н. М. Чихладзе, Ю. Б. Белоусов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – № 6 (2). – С. 5–11.

48. Чазова, И. Е. Опыт борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России / И. Е. Чазова, Е. В. Ощепкова // Аналитический вестник. – 2015. – № 44. – С. 4–8.

49. Чазова, И. Е. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов) Кардиология / И. Е. Чазова, Л. Г. Ратова, С. А. Бойцов [и др.] // Системные гипертензии. – 2010. – № 3. – С. 5–26.

50. Чазова, И. Е. Итоги реализации Федеральной целевой программы по профилактике и лечению артериальной гипертензии в России в 2002–2012 гг. / И. Е. Чазова, Е. В. Ощепкова // Вестник РАМН. – 2013. – № 2. – С. 4–11.

51. Чазова, И. Е. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией / И. Е. Чазова, Ю. В. Жернакова, Е. В. Ощепкова [и др.] // Кардиология. – 2014. – № 10. – С. 4–12.

52. Шальнова, С. А. Артериальная гипертензия: Распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации / С. А. Шальнова, Ю. А. Баланова, В. В. Константинов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2006. – № 4 (60). – С. 45–50.

53. Шальнова, С. А. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечнососудистых заболеваний в различных регионах России» / С. А. Шальнова, А. О. Конради, Ю. А. Карпов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 5 (97). – С. 6–11.

54. Шевченко, О. В. Значение фармакогенетических исследований для оптимизации антигипертензивной терапии / О. В. Шевченко, Е. Н. Бычков, О. М. Посенкова [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2012. – № 3. – С. 95–100.

55. Шевченко, О. В. Влияние генетических полиморфизмов на эффективность лозартана у больных эссенциальной артериальной гипертензией / О. В. Шевченко, О. В. Решетько, А. Р. Киселев [и др.]. ID: 2012-08-213-A-1545 // Бюллетень медицинских Интернет-конференций (ISSN 2224-6150). – 2012. – Т. 2, № 8. – С. 598–600.

56. Alderman, M. Uric acid and cardiovascular risk / M. Alderman // Curr. Opin. Pharmacol. – 2002. – № 2 (2). – P. 126–130.

57. Alderman, M. H. Uric acid: role in cardiovascular disease and effects of losartan / M. H. Alderman, K. J. Aiyer // Curr. Med. Res. Opin. – 2004. – № 20 (3). – P. 369–379.

58. Allabi, A. Functional impact of CYP2C9*5 CYP2C9*6 CYP2C9*8 and CYP2C9*11 in vivo among black Africans / A. Allabi, J. Gala, Y. Horsmans [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. – 2004. – № 76 (2). – P. 113–118.

59. Anker, S. D. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging / S. D. Anker, W. Doehner, M. Rauchhaus [et al.] // Circulation. – 2003. – № 107 (15). – P. 1991–1997.

60. Daly, A. K. Miners Pharmacogenomics of CYP2C9: Functional and Clinical Considerations / A. K. Daly, A. E. Rettie, D. M. Fowler [et al.] // Journal of Personalized medicine. – 2018. – № 8 (1). – P. 1.

61. Asmar, R. Guidelines for the use of self-blood pressure monitoring: a summary report of the first international consensus conference / R. Asmar, A. Zanchetti // J. of Hypertens. – 2000. – Vol. 18. – P. 493–506.

62. Babaoglu, M. CYP2C9 genetic variants and losartan oxidation in a Turkish population / M. Babaoglu, U. Yasar, M. Sandberg [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2004. – № 60 (5). – P. 337–342.

63. Benjamin, S. Angiotensin II Blockade and Aortic-Root Dilation in Marfan's Syndrome / S. Benjamin, M. D. Brooke, P. Jennifer [et al.] // *New Eng. Journal of Medicine.* – 2008. – № 358 (26). – P. 2787–2795.

64. Berka, K. Membrane position of ibuprofen agrees with suggested access path entrance to cytochrome P450 2C9 active site / K. Berka, T. Hendrychová, P. Anzenbacher [et al.] // *J. Phys. Chem. A.* – 2011. – № 115 (41). – P. 11248–11255.

65. Berry, J. D. Lifetime risks of cardiovascular disease / J. D. Berry, A. Dyer, X. Cai [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – № 366 (4). – P. 321–329.

66. Bhatt, D. L. REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis / D. L. Bhatt, P. G. Steg, E. M. Ohman [et al.] // *JAMA.* – 2006. – № 295 (2). – P. 180–189.

67. Brenner, B. M. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy / B. M. Brenner, M. E. Cooper, De Zeeuw [et al.] // *New England Journal of Medicine.* – 2001. – № 345 (12). – P. 861–869.

68. Ceconi, C. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE / C. Ceconi, G. Francolini, A. Olivares [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2007. – № 22 (577) . – P. 1–6.

69. Cuspidi, C. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey / C. Cuspidi, E. Ambrosioni, G. Mancina [et al.] // *J. Hypertens.* – 2002. – № 20 (7) – P. 1307–1314.

70. Chobanian, A. V. The seventh report of the joint National Committee on Prevention, Evaluation, Detection and Treatment of High Blood Pressure. The JNS 7 Report / A. V. Chobanian, G. L. Bakris, H. R. Black [et al.] // *JAMA.* – 2003. – № 289 (19). – P. 2560–2572.

71. Chan, A. T. Cytochrome P450 2C9 variants influence response to celecoxib for prevention of colorectal adenoma / A. T. Chan, A. G. Zauber, M. Hsu [et al.] // *Gastroenterology*. – 2009. – № 136 (7). – P. 2127–2136.

72. Chen, G. CYP2C9 Ile359Leu polymorphism, plasma irbesartan concentration and acute blood pressure reductions in response to irbesartan treatment in Chinese hypertensive patients / G. Chen, S. Jiang, G. Mao [et al.] // *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* – 2006. – № 28 (1). – P. 19–24.

73. Chen, P. Carbamazepine- induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan / P. Chen, J. J. Lin, C. S. Lu [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – № 364 (12). – P. 1126–1133.

74. Chen, T. L. Cytochrome P-450-dependent monooxygenase system and anesthetics / T. L. Chen, C. J. Lin, C. C. Liu // *Acta Anaesthesiol. Sin.* – 1995. – № 33 (3). – P. 185–194.

75. Chesné, C. Metabolism of Meloxicam in human liver involves cytochromes P450 2C9 and 3A4 / C. Chesné, C. Guyomar, A. Guillozo [et al.] // *Xenobiotica*. – 1998. – № 28 (1). – P. 1–13.

76. Chinn, L. W. ABCB1 pharmacogenetics: progress, pitfalls, and promise / L. W. Chinn, D. L. Kroetz // *Clin Pharmacol Ther.* – 2007. – Vol. 81 (2). – P. 265–269.

77. Collier, J. K. The influence of CYP2B6, CYP2C9 and CYP2D6 genotypes on the formation of the potent antioestrogen 4-hydroxy-tamoxifen in human liver / J. K. Collier, N. Krebsfaenger, K. Klein [et al.] // *Br. J Clin Pharmacol.* – 2002. – № 54 (2). – P. 157–67.

78. Cummins, L. Sex-related differences in the clearance of cytochrome P450 3A4 substrates maybe caused by P-glycoprotein / L. Cummins // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2002. – № 75. – P. 56–67.

79. Dahlof, B. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol / B. Dahlof, R. B. Devereux, S. E. Kjeldsen [et al.] // *Lancet*. – 2002. – № 359 (9311). – P. 995–1003.

80. Dahlof, B. Effects of losartan and atenolol on the left ventricular mass and neurohormonal profile in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy / B. Dahlof, A. Zanchetti, J. Diez [et al.] // *J. Hypertens.* – 2002. – № 20 (9). – P. 1855–1864.

81. Danielson, P. B. The cytochrome P450 superfamily: biochemistry, evolution and drug metabolism in humans / P. B. Danielson // *Curr. Drug Metab.* – 2002. – № 3 (6). – P. 561–597.

82. de Andrés, F. A rapid and simple LC-MS/MS method for the simultaneous evaluation of CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4 hydroxylation capacity / F. de Andrés, M. Sosa-Macías, A. Llerena // *Bioanalysis.* – 2014. – № 6 (5). – P. 683–696.

83. Debry, P. Role of multidrug resistance P-glycoproteins in cholesterol esterification / P. Debry, E. A. Nash, D. W. Neklason [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1997. – № 272 (2). – P. 1026–1031.

84. De Lozier, T. C. Functional characterization of novel allelic variants of CYP2C9 recently discovered in southeast / T. C. De Lozier, S.C. Lee, S. J. Coulter [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2005. – № 315 (3). – P. 1085–1090.

85. Doherty, M. M. The mucosa of the small intestine: how clinically relevant as an organ of drug metabolism / M. M. Doherty, W. N. Charman // *Clin. Pharmacokinet.* – 2002. – № 41 (4). – P. 235–253.

86. Dorado, P. Relationship between the CYP2C9 IVS8-109A>T polymorphism and high losartan hydroxylation in healthy Ecuadorian volunteers / P. Dorado, A. Gallego, E. Peñas-Lledó [et al.] // *Pharmacogenomics.* – 2014. – № 15 (11). – P. 1417–1421.

87. Dorn, G. W. 2nd. Apoptotic and non-apoptotic programmed cardiomyocyte death in ventricular remodeling / G. W. Dorn 2nd. // *Cardiovasc Res.* – 2009. – № 81 (3). – P. 465–473.

88. Drach, J. Involvement of P-glycoprotein in the transmembrane transport of interleukin-2 (IL-2), IL-4, and interferon-gamma in normal human T lymphocytes / J. Drach, A. Gsur, G. Hamilton [et al.] // *J. Blood.* – 1996. – № 88 (5). – P. 1747–1754.

89. Drozdzik, M. Association of the MDR1 (ABCB1) gene 3435 C>T polymorphism with male infertility / M. Drozdzik, J. Stefankiewicz, R. Kurzawa [et al.] // *Pharmacol. Rep.* – 2009. – № 61 (4). – P. 690–696.

90. Eijkelkamp, W. B. Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy: post hoc analysis from the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial / W. B. Eijkelkamp, Z. Zhang, G. Remuzzi [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – № 18 (5). – P. 1540–1546.

91. Ekhardt, C. Influence of polymorphisms of drug metabolizing enzymes (CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, CYP3A5, GSTA1, GSTP1, ALDH1A1 and ALDH3A1) on the pharmacokinetics of cyclophosphamide and 4-hydroxycyclophosphamide / C. Ekhardt, V. D. Doodeman, S. Rodenhuis [et al.] // *Pharmacogenet Genomics.* – 2008. – № 18 (6). – P. 515–523.

92. Ernest, S. P-glycoprotein functions and substrates: possible roles of MDR1 gene in the kidney / S. Ernest, E. Bello-Reuss // *Kidney Int. Suppl.* – 1998. – № 65. – P. 11–17.

93. Falvella, F. S. Pharmacogenetic approach to losartan in Marfan patients: a starting point to improve dosing regimen? / F. S. Falvella, S. Marelli, S. Cheli [et al.] // *Drug Metabol. Pers. Ther.* – 2016. – № 31 (3). – P. 157–163.

94. Fang, J. Serum uric acid and cardiovascular mortality: The NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992. National Health and Nutrition Examination Survey / J. Fang, M. Alderman // *JAMA.* – 2000. – № 283 (18). – P. 2404–2410.

95. Fleeman, N. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of genotyping for CYP2D6 for the management of women with breast cancer treated with tamoxifen: a systematic review / N. Fleeman, C. Martin Saborido, K. Payne [et al.] // *Hlth. Technol. Assess.* – 2011. – № 15 (33). – P. 1–102.

96. Feig, D. I. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial / D. I. Feig, B. Soletsky, R. J. Johnson // *JAMA.* – 2008. – № 300 (8). – P. 924–932.

97. Ferguson, S. S. Human CYP2C8 is transcriptionally regulated by the nuclear receptors constitutive androstane receptor, pregnane X receptor, glucocorticoid receptor, and hepatic nuclear factor 4alpha / S. S. Ferguson, Y. Chen, E. L. Le Cluyse [et al.] // *Mol. Pharmacol.* – 2005. – № 68 (3). – P. 747–757.

98. Ferguson, S. S. Regulation of human CYP2C9 by the constitutive androstane receptor: discovery of a new distal binding site / S. S. Ferguson, E. L. Le Cluyse, M. Negishi [et al.] // *Mol. Pharmacol.* – 2002. – № 62 (3). – P. 737–746.

99. Fontana, R. J. Effects of a chargrilled meat diet on expression of CYP3A, CYP1A, and P-glycoprotein levels in healthy volunteers / R. J. Fontana, K. S. Lown, M. F. Paine [et al.] // *Gastroenterology.* – 1999. – № 117 (1). – P. 89–98.

100. Ford, E. S. Proportion of the decline in cardiovascular mortality disease due to prevention versus treatment: public health versus clinical care / E. S. Ford, S. Capewell // *Annu. Rev. Public Health.* – 2011. – № 32. – P. 5–22.

101. Forouzanfar, M. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015 / M. Forouzanfar, P. Liu, G. Roth [et al.] // *JAMA.* – 2017. – № 317 (2). – P. 165–182.

102. Freedman, D. S. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES 1 Epidemiologic Follow-up Study / D. S. Freedman, D. F. Williamson, E. W. Gunter [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 1995. – № 141 (7). – P. 637–644.

103. Frye, R. F. Probing the world of cytochrome P450 enzymes / R. F. Frye // *Mol. Interv.* – 2004. – № 4 (3). – P. 157–162.

104. Gagliardi, A. C. Uric acid: a marker of increased cardiovascular risk / A. C. Gagliardi, M. H. Miname, R. D. Santos // *Atherosclerosis.* – 2009. – № 202 (1). – P. 11–17.

105. García-Martín, E. Interethnic and intraethnic variability of CYP2C8 and CYP2C9 polymorphisms in healthy individuals / E. García-Martín, C. Martínez, J. Ladero [et al.] // *Mol. Diagn. Ther.* – 2006. – № 10 (1). – P. 29–40.

106. Gardiner, S. J. Pharmacogenetic testing for drug metabolizing enzymes: is it happening in practice? / S. J. Gardiner, E. J. Begg // *Pharmacogenet Genomics.* – 2005. – № 15 (5). – P. 365–369.

107. Garrigues, A. The multidrug transporter, P-glycoprotein, actively mediates cholesterol redistribution in the cell membrane / A. Garrigues, A. E. Escargueil, S. Orlovski // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2002. – № 99 (16). – P. 10347–10352.

108. Goa, K. L. Losartan potassium. A review of its pharmacology / K. L. Goa, A. Wagstaff // *Drugs.* – 1996. – № 51 (5). – P. 820–845.

109. Gonzalez, F. J. Debrisoquine 4-hydroxylase: characterization of a new P-450 gene subfamily, regulation, chromosome mapping, and molecular analysis of the DA rat polymorphism / F. J. Gonzalez, T. Matsunaga, K. Nagata // *DNA.* – 1987. – № 6 (2). – P. 149–161.

110. Gra, O. A. Polymorphisms in xenobiotic: metabolizing genes and the risk of chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma in adult Russian patients / O. A. Gra, A. S. Glotov, E. A. Nikitin [et al.] // *American Journal of Hematology.* – 2008. – № 83 (4). – P. 279–287.

111. Griskevicius, L. Bioactivation of cyclophosphamide: the role of polymorphic CYP2C enzymes / L. Griskevicius, U. Yasar, M. Sandberg [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2003. – № 59 (2). – P. 103–109.

112. Groenink, M. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial / M. Groenink, A. W. Den Hartog, R. Franken [et al.] // *E. Heart J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 3491–3500.

113. Gundert-Remy, U. Extrahepatic metabolism at the body's internal-external interfaces. / U. Gundert-Remy, U. Bernauer, B. Blömeke [et al.] // *Drug Metab. Rev.* – 2014. – № 46 (3). – P. 291–324.

114. Guo, Y. Role of CYP2C9 and its variants (CYP2C9*3 and CYP2C9*13) in the metabolism of lornoxicam in humans / Y. Guo, Y. Zhang, Y. Wang [et al.] // *Drug Metab Dispos.* – 2005. – № 33 (6). – P. 749–753.

115. Habashi, J. P. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome / J. P. Habashi, D. P. Judge, T. M. Holm [et al.] // *Science.* – 2006. – Vol. 312 (5770). – P. 117–121.

116. Hajjar, I. Hypertension: Trends in Prevalence, Incidence and Control / I. Hajjar, J. M. Kotchen, T. A. Kotchen // *Annu. Rev. Public Health.* – 2006. – Vol. 27. – P. 465–490.
117. Han, Y. Effect of silymarin on the pharmacokinetics of losartan and its active metabolite E-3174 in healthy Chinese volunteers / Y. Han, D. Guo, Y. Chen [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2009. – № 65 (6). – P. 585–591.
118. Høieggen, A. LIFE Study Group. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study / A. Høieggen, M. H. Alderman, S. E. Kjeldsen [et al.] // *Kidney Int.* – 2004. – № 65 (3). – P. 1041–1049.
119. Hsu, S. P. Serum uric acid levels show a 'J-shaped' association with all-cause mortality in haemodialysis patients / S. P. Hsu, M. F. Pai, Y. S. Peng [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2004. – № 19 (2). – P. 457–462.
120. Sim, S. C. The human cytochrome P450 Allele Nomenclature Committee Web site: submission criteria, procedures, and objectives / S. C. Sim, M. Ingelman-Sundberg // *Methods in Molecular Biology.* – 2006. – № 320. – P. 183–191.
121. Ingelman-Sundberg, M. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoepigenetic and clinical aspects / M. Ingelman-Sundberg, S. C. Sim, A. Gomez [et al.] // *Pharmacol. Ther.* – 2007. – № 116 (3). – P. 496–526.
122. Iwanaga, T. Concentration-dependent mode of interaction of angiotensin II receptor blockers with uric acid transporter / T. Iwanaga, M. Sato, T. Maeda [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2007. – № 320 (1). – P. 211–217.
123. Johnson, R. J. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? / R. J. Johnson, D. H. Kang, D. Feig [et al.] // *Hypertension.* – 2003. – № 41 (6). – P. 1183–1190.
124. Johnson, R. J. A unifying pathway for essential hypertension / R. J. Johnson, B. Rodriguez-Iturbe, D. H. Kang [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 2005. – № 18 (3). – P. 431–440.

125. Joy, M. S. Individualizing Therapy in Patients With Chronic Kidney Disease / M. S. Joy, M. La, B. Xiao // *Journal of Pharmacy Practice*. – 2008. – № 21 (3). – P. 225–236.
126. Joy, M. S. CYP2C9 Genotype and Pharmacodynamic Responses to Losartan in Patients with Primary and Secondary Kidney Diseases / M. S. Joy, K. Dornbrook-Lavender, J. Blaisdell [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2009. – № 65 (9). – P. 947–953.
127. Kalow, W. Pharmacogenomics: historical perspective and current status / W. Kalow // *Methods Mol. Biol.* – 2005. – № 311. – P. 3–15.
128. Kaminsky, L. S. Human P450 metabolism of warfarin / L. S. Kaminsky, Z. Y. Zhang // *Pharmacol. Ther.* – 1997. – № 73 (1). – P. 67–74.
129. Karagiannis, A. The role of reninangiotensin system inhibition in the treatment of hypertension in metabolic syndrome: are all the angiotensin receptor blockers equal? / A. Karagiannis, D. P. Mikhailidis, V. G. Athyros [et al.] // *Expert Opin. Ther. Targets*. – 2007. – № 11 (2). – P. 191–205.
130. Kaukonen, K. M. Fluconazole but not itraconazole decreases the metabolism of losartan to E-3174 / K. M. Kaukonen, K. T. Olkkola, P. J. Neuvonen [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 1998. – № 53 (6). – P. 445–449.
131. Kazierad, D. J. Effect of fluconazole on the pharmacokinetics of eprosartan and losartan in healthy male volunteers / D. J. Kazierad, D. E. Martin, R. A. Blum [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1997. – № 62 (4). – P. 417–425.
132. Kidd, R. S. Pharmacokinetics of chlorpheniramine, phenytoin, glipizide and nifedipine in an individual homozygous for the CYP2C9*3 allele / R. S. Kidd, A. B. Straughn, M. C. Meyer [et al.] // *Pharmacogenetics*. – 1999. – № 9 (1). – P. 71–80.
133. Kim, R. B. Drugs as P-glycoprotein substrates, inhibitors, and inducers / R. B. Kim // *Drug Metab. Rev.* – 2002. – № 34 (1–2). – P. 47–54.
134. Kirchheiner, J. Impact of CYP2C9 and CYP2C19 polymorphisms on tolbutamide kinetics and the insulin and glucose response in healthy volunteers / J. Kirchheiner, S. Bauer, I. Meineke [et al.] // *Pharmacogenetics*. – 2002. – № 12 (2). – P. 101–109.

135. Kirchheiner, J. Pharmacogenetics-based therapeutic recommendations – ready for clinical practice? / J. Kirchheiner, U. Fuhr, J. Brockmoller // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2005. – № 4 (8). – P. 639–647.
136. Klaassen, C. D. Xenobiotic, bile acid, and cholesterol transporters: function and regulation / C. D. Klaassen, L. M. Aleksunes // *Pharmacol. Rev.* – 2010. – № 62 (1). – P. 1–96.
137. Kobayashi, M. The effect of bucolome, a CYP2C9 inhibitor, on the pharmacokinetics of losartan / M. Kobayashi, M. Takagi, K. Fukumoto [et al.] // *Drug Metab. Pharmacokinet.* – 2008. – № 23 (2). – P. 115–119.
138. Kramer, C. Angiotensin II receptor-independent antiinflammatory and antiaggregatory properties of losartan: role of the active metabolite EXP3179 / C. Kramer, J. Sunkomat, J. Witte [et al.] // *Circ. Res.* – 2002. – № 90 (7). – P. 770–776.
139. Kyvelou, S.-M. Effect of Antihypertensive Treatment with Angiotensin II Receptor Blockers on Lipid Profile an Open Multi-Drug Comparasion Trial. Hellenic / S.-M. Kyvelou, G. P. Vyssoulis, E. A. Karpanou // *J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47. – P. 21–28.
140. Lacto, R. V. Atenolol versus Losartan in children and young adults with Marfan's syndrome / R. V. Lacto, H. C. Dietz, L. A. Sleeper [et al.] // *The New England Journal of Medicine.* – 2014. – Vol. 371 (22). – P. 2061–2071.
141. León-Cachón, R. B. Individual response totherapy: bases and study approaches / R. B. León-Cachón, J.A. Ascacio-Martínez, H. A. Barrera-Saldaña [et al.] // *Rev. Invest. Clin.* – 2012. – № 64 (4). – P. 364–376.
142. Li, P. Nonpeptide angiotensin II antagonist losartan inhibits thromboxane A2-induced contractions in canine coronary arteries / P. Li, C. M. Ferrario, K. B. Brosnihan [et al.] // *J. Pharmacool. Exp. Ther.* – 1997. – Vol. 281 (3). – P. 1065–1070.
143. Liljedahl, U. A microarray minisequencing system for pharmacogenetic profiling of antihypertensive drug response / U. Liljedahl, J. Karisson, H. Melhus [et al.] // *Pharmacogenetics.* – 2003. – Vol. 13. – P. 7-17.
144. Lindpaintner, K. Pharmacogenetics and pharmacogenomics / K. Lindpaintner // *Methods Mol. Med.* – 2004. – № 108. – P. 235–260.

145. Lo, M. W. Pharmacokinetics of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, and its active metabolite EXP3174 in humans / M. W. Lo, M. R. Goldberg, J. B. McCrea [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. – 1995. – № 58 (6). – P. 641–649.

146. Lofgren, S. Generation of mice transgenic for human CYP2C18 and CYP2C19: characterization of the sexually dimorphic gene and enzyme expression / S. Lofgren, R. M. Baldwin, M. Hiratsuka [et al.] // Drug Metab. Dispos. – 2008. – № 36 (5). – P. 955–962.

147. Manevski, N. Phase II Metabolism in Human Skin: Skin Explants Show Full Coverage for Glucuronidation, Sulfation, N-Acetylation, Catechol Methylation, and Glutathione Conjugation / N. Manevski, P. Swart, K. K. Balavenkatraman [et al.] // Drug Metabolism and Disposition. – 2015. – № 43 (1). – P. 126–139.

148. Mazzali, M. Uric acid and hypertension: cause or effect? / M. Mazzali, M. Kanbay, M. S. Segal [et al.] // Curr. Rheumatol. Rep. – 2010. – № 12 (2). – P. 108–117.

149. Mazzali, M. Hyperuricemia induces a primary arteriolopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism / M. Mazzali, J. Kanellis, L. Han [et al.] // Am. J. Physiol. – 2002. – № 282 (6). – F.991–997.

150. McCrea, J. B. Phenotypic and genotypic investigations of a healthy volunteer deficient in the conversion of losartan to its active metabolite E-3174 / J. B. McCrea, A. Cribb, T. Rushmore [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. – 1999. – № 65 (3). – P. 348–352.

151. McIntyre, M. Losartan, an orally active angiotensin (AT₁) receptor antagonist: A review of its efficacy and safety in essential hypertension / M. McIntyre, S. E. Caffé, R. A. Machalar [et al.] // Pharmacol. Ther. – 1997. – № 74 (2). – P. 181–194.

152. McLeod, H. L. Pharmacogenomics: unlocking the human genome for better drug therapy. H. L. McLeod, W. E. Evans // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. – 2001. – № 41. – P. 101–121.

153. Meadowcroft, A. M. The effects of fluvastatin, a CYP2C9 inhibitor, on losartan pharmacokinetics in healthy volunteers / A. M. Meadowcroft, K. M. Williamson, J. H. Patterson [et al.] // J. Clin. Pharmacol. – 1999. – № 39 (4). – P. 418–424.

154. Meisinger, C. Uric acid levels are associated with all-cause and cardiovascular disease mortality independent of systemic inflammation in men from the general population: the MONICA/KORA cohort study / C. Meisinger, W. Koenig, J. Baumert [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2008. – № 28 (6). – P. 1186–1192.
155. Messerli, F. H. Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement / F. H. Messerli, E. D. Frohlich, G. R. Dreslinski [et al.] // *Ann. Intern Med.* – 1980. – № 93 (6). – P. 817–821.
156. Meyer, U. A. Pharmacogenetics and adverse drug reactions / U. A. Meyer // *Lancet.* – 2000. – 356 (9242). – P. 1667–1671.
157. Meyer, U. A. The genetic polymorphism of debrisoquine/sparteine metabolism-molecular mechanisms / U. A. Meyer, R. C. Skoda, U. M. Zanger // *Pharmacol. Ther.* – 1990. – № 46 (2). – P. 297–308.
158. Miura, S. Review: angiotensin II type 1 receptor blockers: class effects versus molecular effects / S. Miura, S. S. Karnik, K. Saku [et al.] // *J. Renin. Angiotensin. Aldosterone Syst.* – 2011. – № 12 (1). – P. 1–7.
159. Mizuno, N. Impact of Drug Transporter Studies on Drug Discovery and Development / N. Mizuno, T. Niwa, Y. Yotsumoto [et al.] // *Pharmacological. Reviews.* – 2003. – № 55 (3). – P. 425–461.
160. Morin, S. Is diclofenac a valuable CYP2C9 probe in humans? / S. Morin, M. A. Lorient, J. M. Poirier [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2001. – № 56 (11). – P. 793–797.
161. Mughal, W. Cell death signalling mechanisms in heart failure / W. Mughal, L. A. Kirshenbaum // *Exp. Clin. Cardiol.* – 2011. – № 16 (4). – P. 102–108.
162. Mukae, S. Association of polymorphisms of the renin-angiotensin system and bradykinin B2 receptor with ACE-inhibitor-related cough / S. Mukae, S. Itoh, S. Aoki [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2002. – № 16 (12). – P. 857–863.
163. Nakashima, M. Pilot study of the uricosuric effect of DuP-753, a new angiotensin II receptor antagonist, in healthy subjects / M. Nakashima, T. Uematsu, K. Kosuge [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 1992. – № 42 (3). – P. 333–5.

164. Niemi, M. Glyburide and glimepiride pharmacokinetics in subjects with different CYP2C9 genotypes / M. Niemi, I. Cascorbi, R. Timm [et al.] // *Clin Pharmacol Ther.* – 2002. – 72 (3). – P. 326–332.

165. O'Brien, E. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement / E. O'Brien, R. Asmar, L. Beilin, [et al.] // *J. of Hypertens.* – 2003. – Vol. 21. – P. 821–848.

166. Pandit, N. K. Introduction to the Pharmaceutical Sciences / N. K. Pandit, R. Soltis. – 2nd ed. – Baltimore : Lippincott Williams & Wilkins, 2011.

167. Pascussi, J. M. The expression of CYP2B6, CYP2C9 and CYP3A4 genes: a tangle of networks of nuclear and steroid receptors / J. M. Pascussi, S. Gerbal-Chaloin, L. Drocourt [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2003. – № 1619 (3). – P. 243–253.

168. Perrone-Filardi, P. Noninvasive cardiovascular imaging for evaluating sub-clinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus article from the European Association of Cardiovascular Imaging, the European Society of Cardiology Council on Hypertension and the European Society of Hypertension / P. Perrone-Filardi, A. Coca, M. Galderisi [et al.] // *J. Hypertens.* – 2017. – № 35 (9). – P. 1727–1741.

169. Pitt, B. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II / B. Pitt, P.A. Poole-Wilson, R. Segal [et al.] // *Lancet.* – 2000. – № 355 (9215). – P. 1582–1587.

170. Pitt, B. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE) / B. Pitt, R. Segal, F.A. Martinez [et al.] // *Lancet.* – 1997. – № 349 (9054). – P. 747–752.

171. Polimanti, R. Human pharmacogenomic variation of antihypertensive drugs: from population genetics to personalized medicine / R. Polimanti, A. Iorio, S. Piacentini [et al.] // *Pharmacogenomics.* – 2014. – № 15 (2). – P. 157–167.

172. Porter, T. D. Cytochrome P-450 multiplicity of isoforms, substrates, and catalytic and regulatory mechanisms / T. D. Porter, M. J. Coon // *J. Biol. Chem.* – 1991. – № 266 (21). – P. 13469–13472.

173. Primatesta, P. Improved hypertension management and control. Results from the health survey for England 1998 / P. Primatesta, M. Brookes, N. R. Poulter // *Hypertension*. – 2001. – № 38. – P. 827–832.

174. Rana, R. Hepatocyte nuclear factor 4{alpha} regulates rifampicin-mediated induction of CYP2C genes in primary cultures of human hepatocytes / R. Rana, Y. Chen, S.S. Ferguson [et al.] // *Drug Metab. Dispos.* – 2010. – № 38 (4). – P. 591–599.

175. Rao, G. N. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation by increasing platelet-derived growth factor A-chain expression / G. N. Rao, M. A. Corson, B. C. Berk // *J. Biol. Chem.* – 1991. – Vol. 266. – P. 8604–8608.

176. Reid, J. Rat and human liver cytochrome P-450 isoform metabolism of ecteinascidin 743 does not predict genderdependent toxicity in humans / J. Reid, M. J. Kuffel, S. L. Ruben [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2002. – № 8 (9). – P. 2952–2962.

177. Rendic, S. Human cytochrome P450 enzymes: a status report summarizing their reactions, substrates, inducers, and inhibitors / S. Rendic, F. J. Di Carlo // *Drug Metab. Rev.* – 1997. – № 29 (1-2). – P. 413–580.

178. Rendic, S. Summary of information on human CYP enzymes: human P450 metabolism data / S. Rendic // *Drug Metab. Rev.* – 2002. – № 34 (1-2). – P. 83–448.

179. Ripley, E. Fifteen years of losartan: what have we learned about losartan that can benefit chronic kidney disease patients? / E. Ripley, A. Hirsch // *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. – 2010. – № 3. – P. 93–98.

180. Ritter, J. *A Textbook of Clinical Pharmacology and Therapeutics* / J. Ritter. – 5th ed. – London : Hodder Arnold, 2008.

181. Romkes, M. B. Cloning and expression of complementary DNAs for multiple members of the human cytochrome P450IIC subfamily / M. B. Romkes, J. A. Faletto, J. L. Blaisdell [et al.] // *Biochemistry*. – 1991. – 30 (13). – P. 3247–3255.

182. Schwarz, U. I. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C9 gene / U. I. Schwarz // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2003. – 33 (2). – P. 23–30.

183. Sekino, K. Effect of the single CYP2C9*3 allele on pharmacokinetics and pharmacodynamics of losartan in healthy Japanese subjects / K. Sekino, T. Kubota, Y. Okada [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2003. – № 59 (8-9). – P. 589–592.

184. Sica, D. A. Angiotensin receptor blockers: new considerations in their mechanism of action / D. A. Sica // *J. Clin. Hypertens* (Greenwich). – 2006. – № 8 (5). – P. 381–385.

185. Sica, D. A. Clinical pharmacokinetics of losartan / D. A. Sica, T. W. Gehr, S. Ghosh // *Clin. Pharmacokinet.* – 2005. – № 44 (8). – P. 797–814.

186. Sica, D. A. Part 1. Uric acid and losartan / D. A. Sica, A. C. Schoolwerth // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2002. – № 11 (5). – P. 475–482.

187. Shahinfar, S. Losartan: lessons learned from the RENAAL study / S. Shahinfar, P. A. Lyle, Z. Zhang [et al.] // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2006. – № 7 (5). – P. 623–630.

188. Shimada, T. Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians / T. Shimada, M. Yamazaki, Y. Mimura [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1994. – № 270 (1). – P. 414–423.

189. Siragy, H. M. Angiotensin AT1 and AT2 receptors the battle for health and disease / H. M. Siragy // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2007. – № 22 (11). – P. 3128–3130.

190. Soffer, B. A. Effects of losartan on a background of hydrochlorthiazide in patients with hypertension / B.A. Soffer, J. T. Wright, H. Pratt [et al.] // *Hypertension.* – 1995. – № 26. – P. 112–117.

191. Stearns, R. A. Biotransformation of losartan to its active carboxylic acid metabolite in human liver microsomes. Role of cytochrome P450 2C and 3A subfamily members / R. A. Stearns, P. K. Chakravarty, R. Chen [et al.] // *Drug Metab. Dispos.* – 1995. – № 23 (2). – P. 207–215.

192. Suliman, M. E. J-shaped mortality relationship for uric acid in CKD / M. E. Suliman, R. J. Johnson, E. Garcia-Lopez [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2006. – № 48. – P. 761–771.

193. Sweet, C. S. Pharmacodynamic activity of intravenous E-3174, an angiotensin II antagonist, in patients with essential hypertension / C. S. Sweet, D. C. Bradstreet, R. S. Berman [et al.] // *American Journal of Hypertension.* – 1994. – № 7 (12). – P. 1035–1040.

194. Takahashi, H. Population differences in S-warfarin metabolism between CYP2C9 genotyped Caucasian and Japanese patients / H. Takahashi, G. Wilkinson, Y. Caraco [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. – 2003. – № 73 (3). – P. 253–263.
195. Tessner, T. G. Overexpression of MDR1 in an intestinal cell line results in increased cholesterol uptake from micelles / T. G. Tessner, W. F. Stenson // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2000. – № 267 (2). – P. 565–571.
196. Thorn, C. F. PharmGKB: The Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Knowledge Base / C. F. Thorn, T. E. Klein, R. B. Altman // Methods Mol. Biol. – 2005. – № 311. – P. 179–191.
197. Toda, N. Interaction of endothelial nitric oxide and angiotensin in the circulation / N. Toda, K. Ayajiki, T. Okamura [et al.] // Pharmacol. Rev. – 2007. – № 59 (1). – P. 54–87.
198. Tomlin, M. E. Pharmacology & Pharmacokinetics a Basic Reader / M. E. Tomlin. – New York : Springer, 2010.
199. Turner, S. T. Antihypertensive pharmacogenetics: getting the right drug into the right patient / S. T. Turner, G. L. Schwartz, A. B. Chapman [et al.] // J. Hypertension. – 2001. – № 19. – P. 1–11.
200. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Clinical Drug Interaction Studies – Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions. Guidance for Industry // Clinical Pharmacology. – 2020 January.
201. Verdecchia, P. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension / P. Verdecchia, G. Schillaci, G. Reboldi [et al.] // The PUIMA study. Hypertension. – 2000. – № 36. – P. 1072–1078.
202. Verhoef, T. I. Pharmacogenetic-guided dosing of coumarin anticoagulants: algorithms for warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon / T. I. Verhoef, W. K. Redekop, A. K. Daly [et al.] // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2014. – № 77 (4). – P. 626–641.
203. Veronese, M. E. Tolbutamide and phenytoin hydroxylations by cDNA-expressed human liver cytochrome P450C9 / M. E. Veronese, P. I. Mackenzie, C. J. Doecke [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1991. – № 175. – P. 1112–1118.

204. Wang, S. L. Detection of CYP2C9 polymorphism based on the polymerase chain reaction in Chinese / S. L. Wang, J. Huang, M. Lai [et al.] // Pharmacogenetics. – 1995. – № 5 (1). – P. 37–42.
205. Weinshilboum, R. Inheritance and drug response / R. Weinshilboum // N. Engl. J. Med. – 2003. – № 348. – P. 529–537.
206. Wijnen, P. A. Review article: the prevalence and clinical relevance of cytochrome P450 polymorphisms / P. A. Wijnen, R. A. Buijsch, M. Drent [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2007. – № 26 (2). – P. 211–219.
207. Williams, B. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // European Heart Journal. – 2018. – Vol. 39, iss. 33. – P. 3021–3104.
208. Williams, J. A. Drug-drug interactions for UDP-glucuronosyltransferase substrates: a pharmacokinetic explanation for typically observed low exposure (AUC_i/AUC) ratios / J. A. Williams, R. Hyland, B. C. Jones [et al.] // Drug Metab. Dispos. – 2004. – № 32 (11). – P. 1201–1208.
209. Williamson, K. M. Effects of erythromycin or rifampin on losartan pharmacokinetics in healthy / K. M. Williamson, J. H. Patterson, R. H. McQueen [et al.] // Clin. Pharmacol Ther. – 1998. – 63(3). – P. 316–23.
210. Wolf-Maier, K. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States / K. Wolf-Maier R. Cooper, J. Banegas // JAMA. – 2003. – 289: – P. 2363–2369.
211. Wurzner, G. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricemia and gout / G. Wurzner, J. C. Gerster, A. Chiolerio [et al.] // J Hypertens. – 2001. – 19: – P. 1855–60.
212. Xie, H.-G. CYP2C9 allelic variants: ethnic distribution and functional significance / H.-G. Xie, H. C. Prasad, R. B. Kim [et al.] // Adv. Drug Deliv. Rev. 2002. – 54. – P. 1257–1270.
213. Yamada, K. Antiplatelet effect of losartan and telmisartan in patients with ischemic stroke / K. Yamada, T. Hirayama, Y. Hasegawa // J. Stroke and Cerebrovas. Dis. – 2007. – Vol. 16. – P. 225–231.

214. Yasar, U. Intra-individual variability in urinary losartan oxidation ratio, an in vivo marker of CYP2C9 activity / U. Yasar, M. L. Dahl, M. Christensen [et al.] // *J Clin. Pharmacol.* – 2002. – № 54 (2). – P. 183–185.

215. Yasar, U. Pharmacokinetics of losartan and its metabolite E-3174 in relation to the CYP2C9 genotype. / U. Yasar, C. Forslund-Bergengren, G. Tybring [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2002. – № 71 (1). – P. 89–98.

216. Yasar, U. Role of CYP2C9 polymorphism in losartanoxidation / U. Yasar, G. Tybring, M. Hidestrand [et al.] // *Drug Metab Dispos.* – 2001. – № 29 (7). – P.1051–6.

217. Yin, T. Genetic variations of CYP2C9 in 724 Japanese Individuals and Their Impact on the Antihypertensive Effects of Losartan / T. Yin [et al.] // *Hypertens Res.* – 2008. – 31. – P.1549–1557.

218. Yun, C. H. Oxidation of theangiotensin II receptor antagonist losartan (DuP 753) in human liver microsomes. Role of cytochrome P450 3A(4) in formation of the active metabolite EXP3174 / C. H. Yun, H. S. Lee, H. Lee [et al.] // *Drug Metab Dispos.* – 1995. – 23 (2). – P. 285–9.

219. Yusuf, S. HOPE-3 Investigators. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease / S. Yusuf, J. Bosch, G. Dagenais [et al.] // *The New England Journal of Medicine.* – 2016. – 374 (21). – P. 2021–31.

220. Zhang, W. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for international clinical studies including therapeutics (ESCISIT) / W. Zhang, M. Doherty, T. Bardin [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2006. – Vol. 65 (10). – P. 1312–1324.

221. Zhang, Y. F. Impact of cytochrome P450 CYP2C9 variant allele CYP2C9*3 on the pharmacokinetics of glibenclamide and lornoxicam in Chinese subjects / Y. F. Zhang, X. Y. Chen, Y. J. Guo [et al.] // *Yao Xue Xue Bao.* – 2005. – № 40. – P. 796–799.

222. Zhou, Y. Worldwide Distribution of Cytochrome P450 Alleles: A Meta-analysis of Population-scale Sequencing Projects / Y. Zhou, M. Ingelman-Sundberg, V.M. Lauschke // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2017. – № 102 (4). – P. 688–700.