

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Реброва Екатерина Владиславовна

**Фармакогенетические подходы к персонализации антигипертензивной
терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II**

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
член-корреспондент РАН
Ших Евгения Валерьевна

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	22
1.1. Эффективность фармакотерапии артериальной гипертензии. Роль персонализированной медицины и фармакогенетического подхода в повышении эффективности фармакотерапии артериальной гипертензии.....	22
1.2. Влияние генетического полиморфизма на эффективность антигипертензивной терапии.....	27
1.2.1. Влияние I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента (<i>ACE</i>) на эффективность антигипертензивной терапии.....	34
1.2.2. Влияние полиморфизма гена ангиотензиногена (<i>AGT</i>) на эффективность антигипертензивной терапии.....	38
1.2.3. Влияние полиморфизма рецептора ангиотензиногена II 1-го типа (<i>AGTR1</i>) на эффективность антигипертензивной терапии	41
1.2.4. Влияние полиморфизма альдостерон синтазы на эффективность антигипертензивной терапии.....	44
1.2.5. Влияние полиморфизма гена <i>CYP2C9</i> на эффективность антигипертензивной терапии.....	47
1.3. Блокаторы рецепторов ангиотензина II в терапии артериальной гипертензии	54
1.3.1. Фармакодинамика блокаторов рецепторов ангиотензина II	57
1.3.2. Фармакокинетика блокаторов рецепторов ангиотензина II.....	59
1.3.3. Безопасность и переносимость блокаторов рецепторов ангиотензина II при артериальной гипертензии.....	65
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	68
2.1. Схема организации исследования	68
2.2. Характеристика пациентов, включенных в исследование	72
2.3. Методы исследования.....	76

2.3.1. Общеклинические и лабораторно-инструментальные методы исследования	76
2.3.2. Суточное мониторирование артериального давления.....	76
2.3.3. Специальные методы исследования	77
2.3.3.1. Методика определения носительства фармакогенетических маркеров	77
2.3.3.2. Методика измерения минимальной равновесной концентрации ирбесартана и валсартана с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрической детекцией.....	81
2.4. Клинико-фармакологическая характеристика ирбесартана и валсартана.....	86
2.5. Статистическая обработка результатов	88
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПОПУЛЯЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	91
3.1. Изучение частоты носительства клинически значимых фармакогенетических маркеров, ассоциированных с риском развития артериальной гипертензии и особенностями фармакологического ответа на антигипертензивную терапию блокаторами рецепторов ангиотензина II в Московском регионе	91
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ИРБЕСАРТАНА И ВАЛСАРТАНА У ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ 1-2 СТЕПЕНИ.....	96
4.1. Изучение влияния носительства отобранных в исследование фармакогенетических маркеров на уровень минимальной равновесной концентрации ирбесартана и валсартана в группах пациентов, находящихся на моно- и комбинированной терапии.....	96
4.2. Изучение влияния уровня минимальной равновесной концентрации ирбесартана и валсартана на показатели эффективности антигипертензивной терапии.....	104
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ИРБЕСАРТАНА И ВАЛСАРТАНА У ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ 1-2 СТЕПЕНИ.....	115

5.1. Вариабельность фармакологического ответа на блокаторы рецепторов ангиотензина II у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру Arg144Cys гена <i>CYP2C9</i> в группах пациентов ирбесартана и валсартана.....	115
5.1.1. Антигипертензивная эффективность ирбесартана и валсартана по данным офисного измерения артериального давления у пациентов, включенных в исследование	115
5.1.2. Оценка динамики показателей суточного мониторирования артериального давления через 3 месяца терапии ирбесартаном и валсартаном ..	120
5.1.3. Оценка взаимосвязи риска развития артериальной гипотензии с различными по полиморфному маркеру Arg144Cys гена <i>CYP2C9</i> в группах пациентов ирбесартана и валсартана.....	126
5.2. Вариабельность фармакологического ответа на блокаторы рецепторов ангиотензина II у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру Ile359Leu гена <i>CYP2C9</i> в группах пациентов ирбесартана и валсартана.....	131
5.2.1. Антигипертензивная эффективность ирбесартана и валсартана по данным офисного измерения артериального давления у пациентов, включенных в исследование	131
5.2.2. Оценка динамики показателей суточного мониторирования артериального давления через 3 месяца терапии ирбесартаном и валсартаном ..	135
5.2.3. Оценка взаимосвязи риска развития артериальной гипотензии с различными по полиморфному маркеру Ile359Leu гена <i>CYP2C9</i> в группах пациентов ирбесартана и валсартана.....	142
5.3. Вариабельность фармакологического ответа на блокаторы рецепторов ангиотензина II у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру A1166C гена <i>AGTR1</i> в группах пациентов ирбесартана и валсартана....	147
5.3.1. Антигипертензивная эффективность ирбесартана и валсартана по данным офисного измерения артериального давления у пациентов, включенных в исследование	147

5.3.2. Оценка динамики показателей суточного мониторинга артериального давления через 3 месяца терапии ирбесартаном и валсартаном ..	151
5.3.3. Оценка взаимосвязи риска развития артериальной гипотензии с различными по полиморфному маркеру A1166C гена <i>AGTR1</i> в группах пациентов ирбесартана и валсартана	158
5.4. Вариабельность фармакологического ответа на блокаторы рецепторов ангиотензина II у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру M235T гена <i>AGT</i> в группах пациентов ирбесартана и валсартана	164
5.4.1. Антигипертензивная эффективность ирбесартана и валсартана по данным офисного измерения артериального давления у пациентов, включенных в исследование	164
5.4.2. Оценка динамики показателей суточного мониторинга артериального давления через 3 месяца терапии ирбесартаном и валсартаном ..	168
5.4.3. Оценка взаимосвязи риска развития артериальной гипотензии с различными по полиморфному маркеру M235T гена <i>AGT</i> в группах пациентов ирбесартана и валсартана	174
5.5. Вариабельность фармакологического ответа на блокаторы рецепторов ангиотензина II у пациентов с различными генотипами по I/D полиморфизму гена <i>ACE</i> в группах пациентов ирбесартана и валсартана	180
5.5.1. Антигипертензивная эффективность ирбесартана и валсартана по данным офисного измерения артериального давления у пациентов, включенных в исследование	180
5.5.2. Оценка динамики показателей суточного мониторинга артериального давления через 3 месяца терапии ирбесартаном и валсартаном ..	185
5.5.3. Оценка взаимосвязи риска развития артериальной гипотензии с различными по I/D полиморфизму гена <i>ACE</i> в группах пациентов ирбесартана и валсартана	191

5.6. Вариабельность фармакологического ответа на блокаторы рецепторов ангиотензина II у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру C-344T гена <i>CYP11B2</i> в группах пациентов ирбесартана и валсартана.....	197
5.6.1. Антигипертензивная эффективность ирбесартана и валсартана по данным офисного измерения артериального давления у пациентов, включенных в исследование.....	197
5.6.2. Оценка динамики показателей суточного мониторирования артериального давления через 3 месяца терапии ирбесартаном и валсартаном ..	202
5.6.3. Оценка взаимосвязи риска развития артериальной гипотензии с различными по полиморфному маркеру C-344T гена <i>CYP11B2</i> в группах пациентов ирбесартана и валсартана.....	208
ГЛАВА 6. РАЗРАБОТКА СХЕМЫ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ВЫБОРА СТАРТОВОЙ ТЕРАПИИ БЛОКАТОРАМИ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II У ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ 1-2 СТЕПЕНИ.....	214
ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	216
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	251
ВЫВОДЫ.....	255
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	258
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	259
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	263
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	289

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Артериальная гипертензия (АГ) является основным модифицируемым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые в настоящее время занимают лидирующие позиции среди причин смертности во многих странах мира [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за период с 1990 г. по 2019 г. численность населения во всем мире, страдающая АГ, увеличилась вдвое и достигла 1,3 миллиарда человек [2]. При этом четверо из пяти пациентов, страдающих АГ, не получают необходимого лечения. Однако, в случае расширения охвата антигипертензивной терапии, страны за период с 2023 по 2050 гг. смогут предупредить более 76 миллионов случаев смерти [2]. По данным Росстата за 2023 год суммарная смертность за 2023 год от ССЗ в Российской Федерации составляет 814 тысяч человек, что составляет 46,2% от всех причин смертности за указанный год [3].

Патофизиология АГ включает в себя сложные взаимодействия между факторами окружающей среды, образа жизни, генетическими, нейрогуморальными, работы систем органов (сердечно-сосудистой системы (ССС), центральной нервной системы, почек), а также особенностями сосудистых и иммунных механизмов [4], а ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет определяющую роль в регуляции уровня артериального давления (АД) [5].

Блокаторы РААС, к которым относят блокаторы ангиотензина II (БРА) и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) являются основными классами лекарственных средств (ЛС) для лечения АГ [6, 7].

Помимо низкой приверженности пациентов к фармакотерапии, неправильного выбора лекарственных средств, наличия сопутствующих заболеваний и нездорового образа жизни, эффективность антигипертензивной

терапии может быть связана с межиндивидуальной генетической изменчивостью. Генетические факторы не только влияют на степень повышения артериального давления, но и способствуют межиндивидуальной вариабельности ответа на антигипертензивное лечение [8].

На эффективность БРА могут оказывать влияние гены, кодирующие мишень действия антигипертензивных препаратов, ферменты метаболизма, связанные с патофизиологией АГ, с транспортом антигипертензивных препаратов: *ACE*, *AGTR1*, *CACNA1C*, *CACNA1D*, *CACNB2*, *AGT*, *NP*, *NOS3*, *CAMK1D*, *FUT4*, *SCNN1G*, *CYP11B2*, *NPHS1*, *CYP2C9*, *OATP1B1*, формируя два типа полиморфных биомаркеров – фармакокинетические (оказывающие влияние на уровень концентрации активного вещества в плазме) и фармакодинамические [8].

Метаболизм ирбесартана в печени осуществляется преимущественно ферментом *CYP2C9* путем окисления до неактивных метаболитов, таким образом, он не требует активации для осуществления антигипертензивного эффекта. Ирбесартан обладает рядом фармакокинетических преимуществ по сравнению с другими БРА: высокими показателями биодоступности и объемом распределения, длительностью периода полувыведения, отсутствием необходимости в коррекции дозы в зависимости от пола, возраста, функций почек и печени, сопутствующей сердечной недостаточности [9].

Валсартан не подвергается выраженному метаболизму, имеет значимо более низкие значения фармакокинетических параметров (биодоступность, объем распределения, период полувыведения, однако, является наиболее изученным БРА [10].

Большинство однонуклеотидных полиморфизмов, связанных с риском развития АГ и/или эффективностью, безопасностью антигипертензивной терапии, демонстрируют плеiotропные ассоциации [11]. Поиск и изучение подобных ассоциаций помогут не только расширить понимание об этиологии АГ, стратификации риска на основе полигенных оценок, но и раскроют возможности персонализации антигипертензивной терапии [12].

Перспективными для изучения фармакогенетики ирбесартана и валсартана могут стать гены, кодирующие: фермент *CYP2C9* (для ирбесартана), ангиотензиноген *AGT*, рецептор ангиотензина 1 *AGTR1*, альдостерон синтазу *CYP11B2*, ангиотензинпревращающий фермент *ACE* (для ирбесартана и валсартана). На сегодня проведено относительно небольшое количество фармакогенетических исследований по ирбесартану и валсартану, а их дизайн имеет ограничения – по изучаемой генетической панели, объему выборки, группам антигипертензивных ЛС, географо-этнической принадлежности пациентов [13-17].

Таким образом, проблема персонализации антигипертензивной терапии является недостаточно разработанной, необходимо проводить комплексное исследование, включающее клинико-инструментальное, лабораторное, фармакокинетическое и фармакогенетическое исследование по оценке особенностей действия БРА ирбесартана и валсартана, что позволит повысить эффективность и безопасность фармакотерапии БРА пациентов с АГ путем персонализации выбора ЛС, режима дозирования на основании генотипирования по полиморфным маркерам генов фармакокинетики *CYP2C9* (Arg144Cys, Ile359Leu) и фармакодинамики *AGT* (M235T), *CYP11B2*, *AGTR1* (A1166C), *ACE* (I/D).

Степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день проблема выбора оптимальной стартовой антигипертензивной терапии у пациентов с впервые выявленной АГ 1-2 степени с низким и умеренным риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) остается недостаточно решенной. Несмотря на значительное количество клинических рекомендаций, основанных на популяционных данных, до настоящего времени отсутствуют надежные и валидированные инструменты и алгоритмы, позволяющие с высокой точностью прогнозировать индивидуальный ответ пациента на стартовую антигипертензивную терапию, особенно в отношении препаратов группы БРА.

Современные клинические рекомендации, предлагают стандартные схемы терапии, основанные преимущественно на клинических характеристиках пациентов (возраст, уровень АД, наличие коморбидности и органических поражений), при этом персонализированный подход к выбору антигипертензивных препаратов, основанный на генетическом профилировании, находится на этапе научной разработки и не получил широкого внедрения в клиническую практику.

За последние два десятилетия в рамках фармакогенетических исследований проведена значительная работа по изучению влияния полиморфизмов генов, вовлеченных в регуляцию РААС, на эффективность и безопасность антигипертензивной терапии. Особое внимание уделено изучению полиморфизмов генов *AGT*, *AGTR1*, *ACE*, *CYP11B2*, участвующих в регуляции фармакодинамики БРА, а также полиморфизмов *CYP2C9*, детерминирующих метаболизм препаратов данной группы. Ряд проведенных исследований продемонстрировал наличие ассоциаций между отдельными полиморфными вариантами и степенью снижения АД при применении ирбесартана и валсартана, однако полученные результаты не всегда были воспроизводимы в различных этнических и популяционных выборках.

Кроме того, большинство ранее проведенных фармакогенетических исследований имело ограниченный дизайн, включало небольшие группы пациентов и носило преимущественно ассоциативный характер, не учитывающий комплексного влияния фармакокинетических факторов, клинικο-демографических характеристик и коморбидных состояний. В результате изученные на сегодняшний день полиморфные маркеры, несмотря на установленные ассоциации, не позволяют в полной мере объяснить индивидуальную вариабельность ответа на терапию и спрогнозировать риск развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР).

Существующие данные о роли генетических факторов в формировании ответа на терапию БРА преимущественно базируются на анализе отдельных полиморфизмов, без учета их возможных комбинаций и кумулятивного эффекта. Между тем, комплексное изучение фармакогенетического профиля, включающее одновременную оценку полиморфизмов генов метаболизма и фармакодинамики,

позволяет более точно оценить потенциальную эффективность и безопасность стартовой антигипертензивной терапии. Однако подобные комплексные исследования остаются единичными, а стандартизированные алгоритмы выбора терапии на основе генетического профилирования до сих пор не разработаны.

Отдельным направлением, требующим дальнейшего научного обоснования, является изучение связи между уровнем минимальной равновесной концентрации (C_{min}) БРА и степенью антигипертензивного ответа, особенно с учетом фармакогенетических особенностей пациента. Существующие работы, посвященные мониторингу концентраций антигипертензивных препаратов, в основном касаются оценки приверженности пациентов к терапии, тогда как исследования по оценке взаимосвязи концентрации и эффективности проводились преимущественно в рамках фармакокинетических исследований на малых выборках.

Таким образом, несмотря на значительный прогресс в изучении генетических детерминант ответа на антигипертензивную терапию, на сегодняшний день отсутствуют доказательные, валидированные и общепринятые алгоритмы персонализированного подбора стартовой терапии БРА с учетом генетического профиля пациента, его фармакокинетических особенностей и динамических изменений уровня концентрации препаратов в процессе терапии. Дальнейшее развитие данного направления требует проведения крупных многоцентровых исследований с участием репрезентативных выборок пациентов, включающих популяции с различным этническим составом, для формирования научно обоснованных персонализированных подходов к ведению пациентов с АГ.

Цель и задачи исследования

Разработать алгоритм эффективного и безопасного применения блокаторов рецепторов ангиотензина II (ирбесартан, валсартан) для антигипертензивной терапии на основе фармакогенетических, фармакометаболических биомаркеров у пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией 1-2 степени.

1. Изучить частоту носительства клинически значимых аллелей и их комбинаций, распределение генотипов по полиморфным маркерам генов *CYP2C9* (rs1799853, rs1057910), *AGTR1* (rs5186), *AGT* (rs699), *CYP11B2* (rs1799998), *ACE* (rs4646994) среди пациентов с артериальной гипертензией Московского региона.
2. Изучить ассоциации генетических полиморфизмов генов *CYP2C9* (Arg144Cys, Ile359Leu), *AGTR1* (A1166C), *AGT* (M235T), *CYP11B2* (C-344T), *ACE* (I/D) с параметрами эффективности (показатели офисного АД, СМАД, частоты достижения целевых цифр АД, необходимости интенсификации терапии) антигипертензивной терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II (ирбесартан, валсартан) при применении в виде моно- или комбинированной терапии с гидрохлоротиазидом через 3 недели и через 3 месяца у пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией 1-2 степени.
3. Изучить ассоциации генетических полиморфизмов генов *CYP2C9* (Arg144Cys, Ile359Leu), *AGTR1* (A1166C), *AGT* (M235T), *CYP11B2* (C-344T), *ACE* (I/D) с нежелательными лекарственными реакциями при применении блокаторов рецепторов ангиотензина II (ирбесартан, валсартан) в виде моно- или комбинированной терапии с гидрохлоротиазидом среди пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией 1-2 степени.
4. Изучить взаимосвязь полиморфных маркеров гена фармакокинетики блокаторов рецепторов ангиотензина II *CYP2C9* (Arg144Cys, Ile359Leu) с уровнем минимальной равновесной концентрации ирбесартана и валсартана через 3 недели фармакотерапии среди пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией 1-2 степени.
5. Изучить ассоциации полиморфных маркёров генов фармакодинамики блокаторов рецепторов ангиотензина II *AGTR1* (A1166C), *AGT* (M235T), *CYP11B2* (C-344T), *ACE* (I/D) с уровнем минимальной равновесной концентрации ирбесартана и валсартана через 3 недели фармакотерапии среди пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией 1-2 степени.
6. Изучить взаимосвязь минимальной равновесной концентрации и выраженности антигипертензивного эффекта через 3 недели при проведении монотерапии

ирбесартаном, валсартаном или комбинированной терапии ирбесартан, валсартан с гидрохлоротиазидом у пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией 1-2 степени.

7. Предложить подход персонализации назначения блокаторов рецепторов ангиотензина II у пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией 1-2 степени на основе анализа однонуклеотидных полиморфных маркёров.

Научная новизна

В данной исследовательской работе на современном этапе решена научная проблема, имеющая важное медико-социальное значение – эффективного и безопасного применения блокаторов рецепторов ангиотензина II (ирбесартан, валсартан) у пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией 1-2 степени на основе комплекса фармакогенетических и фармакокинетических характеристик.

Доказана ассоциация новых фармакогенетических биомаркеров с эффективностью стартовой антигипертензивной терапии ирбесартаном и валсартаном у пациентов с АГ 1-2 степени.

Установлена взаимосвязь риска развития гипотонии у носителей полиморфного маркера CYP2C9*3 (Ile359Leu) при назначении стартовой антигипертензивной терапии ирбесартаном.

Определен концентрационно-зависимый эффект и достижение более высокой плазменной концентрации при монотерапии ирбесартаном и валсартаном, чем при комбинированной терапии с гидрохлортиазидом.

Впервые разработан алгоритм выбора и предложена схема персонализации стартовой терапии БРА (ирбесартан и валсартан) у пациентов с впервые выявленной АГ 1-2 степени на основе фармакогенетического тестирования.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты проведённого исследования вносят существенный вклад в развитие современной концепции персонализированной медицины при лечении АГ, обосновывая необходимость учета фармакогенетических факторов при назначении БРА (ирбесартан, валсартан) у пациентов с впервые выявленной АГ 1-2 степени. Полученные данные расширяют существующие научные представления о роли генетических предикторов в формировании индивидуального ответа на антигипертензивную терапию, что имеет важное значение для разработки теоретических основ фармакогенетического прогнозирования эффективности и безопасности лекарственной терапии.

Практическая значимость работы заключается в создании научно обоснованных предпосылок для разработки и внедрения в клиническую практику алгоритмов персонализированного выбора стартовой антигипертензивной терапии с использованием комплексной оценки фармакогенетических и фармакокинетических характеристик пациента. Разработанный алгоритм может быть интегрирован в современные медицинские информационные системы и использоваться в составе системы поддержки врачебных решений при выборе оптимальной схемы лечения пациентов с АГ.

Внедрение персонализированных подходов на основе фармакогенетического тестирования позволит повысить эффективность и безопасность антигипертензивной терапии, снизить частоту НЛР, повысить приверженность пациентов к лечению и оптимизировать использование ресурсов здравоохранения за счёт снижения затрат на коррекцию последствий неэффективной терапии или побочных реакций. Результаты исследования могут служить научной основой для формирования практических рекомендаций по персонализации фармакотерапии АГ, что будет способствовать повышению качества оказания медицинской помощи и улучшению долгосрочных клинических исходов у пациентов данной категории.

Методология и методы исследования

Настоящая работа выполнена в соответствии с принципами и методологией доказательной медицины, с соблюдением современных требований к проведению клинических исследований и стандартов научной обоснованности получаемых данных. В рамках диссертационного исследования использован комплексный подход, включающий клинические, лабораторно-инструментальные, фармакогенетические и фармакокинетические методы, что обеспечило всестороннюю оценку факторов, влияющих на эффективность и безопасность стартовой антигипертензивной терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II.

В исследовании приняли участие 179 пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией 1-2 степени, в возрасте от 32 до 69 лет, которым в зависимости от исходного сердечно-сосудистого риска была назначена антигипертензивная терапия блокаторами рецепторов ангиотензина II (ирбесартан или валсартан) в режиме монотерапии или комбинированной терапии с гидрохлоротиазидом.

Проведение исследования соответствовало требованиям Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы медицинских исследований с участием человека» (в редакции 2013 г.), а также действующим в Российской Федерации нормативным документам, включая «Правила клинической практики в Российской Федерации», утверждённые приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266.

Генотипирование полиморфных вариантов генов-кандидатов, ассоциированных с метаболизмом и фармакодинамикой блокаторов рецепторов ангиотензина II, включающих *CYP2C9* (rs1799853, rs1057910), *AGTR1* (rs5186), *AGT* (rs699), *CYP11B2* (rs1799998) и *ACE* (rs4646994), проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Выбор данного метода обусловлен его высокой аналитической чувствительностью, специфичностью и доступностью для практического здравоохранения.

Определение минимальной равновесной концентрации ирбесартана и валсартана в плазме крови осуществлялось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрической детекцией (ВЭЖХ-МС/МС). Забор биоматериала для анализа проводился непосредственно перед очередным приемом препарата после достижения равновесного состояния, что соответствовало не менее пяти периодам полувыведения.

Статистическая обработка данных включала методы параметрического и непараметрического анализа, корреляционный и регрессионный анализ для оценки предикторной значимости клинико-демографических, фармакогенетических и фармакокинетических параметров в прогнозировании эффективности и безопасности антигипертензивной терапии БРА.

Полученные результаты формируют научную основу для разработки практических рекомендаций по персонализации стартовой фармакотерапии АГ 1-2 степени на основе комплексной оценки фармакогенетических и фармакокинетических особенностей пациента, что способствует повышению эффективности и безопасности лечения.

Личный вклад автора

Автор непосредственно участвовал в планировании исследования, осмотре пациентов и проспективном наблюдении, наборе биоматериала, анализе фармакогенетических и фармакокинетических характеристик, анализе и интерпретации результатов исследования.

Автором была сформирована электронная база результатов исследования, проведена статистическая обработка и сформулированы основные научные положения диссертации, выводы и практические рекомендации. Автор самостоятельно подготовила и опубликовала основные результаты работы в научных публикациях и внедрила их в клиническую практику и образовательный процесс.

Положения, выносимые на защиту

1. Частота носительства аллелей риска развития АГ по полиморфным вариантам генов фармакокинетики *CYP2C9* (rs1799853, rs1057910) и фармадинамики блокаторов рецепторов ангиотензина II *AGTR1* (rs5186), *AGT* (rs699), *CYP11B2* (rs1799998) у лиц с впервые выявленной АГ 1-2 степени, проживающих в Московском регионе, не отличается от распространённости данных генетических полиморфизмов у населения Европы, по полиморфному варианту гена *ACE* (rs4646994) соответствует распространённости среди населения стран Азии (Китай, Япония, Тайвань, Южная Корея).
2. Более выраженный и устойчивый антигипертензивный ответ на терапию ирбесартаном у пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией 1-2 степени ассоциирован с носительством полиморфных аллелей *CYP2C9**2 (Arg144Cys), *CYP2C9**3 (Ile359Leu) и аллеля I полиморфизма гена *ACE* (I/D).
3. Более выраженный и устойчивый антигипертензивный ответ на терапию валсартаном у пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией 1-2 степени ассоциирован с носительством аллеля С полиморфизма *AGT* (M235T), аллеля D полиморфизма *ACE* (I/D), гомозиготным носительством аллеля Т полиморфизма *CYP11B2* (C-344T).
4. Генетический полиморфизм *AGTR1* (A1166C) не оказывает значимого влияния на эффективность антигипертензивной терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II (ирбесартан, валсартан) у пациентов с впервые выявленной АГ 1-2 степени, проживающих в Московском регионе.
5. Носительство полиморфных аллелей *CYP2C9**2 (Arg144Cys), *CYP2C9**3 (Ile359Leu), аллеля I полиморфизма *ACE* (I/D), аллеля Т полиморфизма *AGT* (M235T) ассоциировано с более высокой минимальной равновесной концентрацией ирбесартана у пациентов с впервые выявленной АГ 1-2 степени. Носительство аллеля *CYP2C9**1 (Arg144Cys, Ile359Leu), аллеля D полиморфизма *ACE* (I/D), аллель С полиморфизма *AGT* (M235T) ассоциировано с более низкой минимальной равновесной концентрацией ирбесартана у

пациентов с впервые выявленной АГ 1-2 степени. Генетические полиморфизмы *AGTR1* (A1166C) и *CYP11B2* (C-344T) не оказывают значимого влияния на уровень минимальной равновесной концентрации ирбесартана у пациентов с впервые выявленной АГ 1-2 степени.

6. Фармакологический ответ на терапию ирбесартаном зависит от величины минимальной равновесной концентрации. Повышение эффективности антигипертензивной терапии коррелирует с увеличением минимальной равновесной концентрации ирбесартана на каждые 100 нг/мл через 3 недели фармакотерапии у пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией 1-2 степени, при этом через 3 месяца терапии наблюдается обратная корреляция.
7. Частота риска развития артериальной гипотензии на фоне терапии ирбесартаном у пациентов с впервые выявленной АГ 1-2 степени ассоциирована с носительством полиморфной аллели *CYP2C9*3* (Ile359Leu) и уровнем минимальной равновесной концентрации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертационного исследования «Фармакогенетические подходы к персонализации антигипертензивной терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II» соответствуют паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки): п.10 – проведение фармакогенетических исследований; п. 13 – изучение клинической эффективности лекарственных средств у пациентов с различными заболеваниями в открытых, двойных слепых, рандомизированных, сравнительных и/или плацебо-контролируемых исследованиях; п. 20 – разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациентов с учетом индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии (комплаентности).

Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследования специальности.

Степень достоверности и апробация результатов

Необходимая степень достоверности представленных результатов достигнута и обусловлена достаточным количеством 179 больных, включенных в исследование, а также полнотой современного лабораторного и клинического обследований. Применялись современные методы исследования: как инструментальные – суточное мониторирование артериального давления (СМАД), так и специальные методы исследования – фармакогенетические (определение полиморфных маркеров генов *CYP2C9* (rs1799853, rs1057910), *AGTR1* (rs5186), *AGT* (rs699), *CYP11B2* (rs1799998), *ACE* (rs4646994) и фармакокинетические (определение минимальной равновесной концентрации в плазме крови ирбесартана и валсартана).

Обработка полученных результатов исследования произведена в соответствии с рекомендуемыми методами статистического анализа медико-биологических исследований. Используемые методы научного анализа отвечают поставленным цели и задачам. Практические рекомендации и выводы соответствуют цели и задачам диссертационного исследования и полученным результатам лабораторных исследований и клинического наблюдения.

Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 05-21 от 10.03.2021 г.

Апробация результатов состоялась на заседании кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 03.06.2025 г.

Связь диссертации с основными научными темами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с научно-исследовательской программой кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Утверждение темы диссертации осуществлено на заседании кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (протокол № 6, 04.02.2021 г.).

Внедрение результатов исследования

Основные положения данного исследования нашли практическое применение в учебном процессе и научной деятельности кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и практической деятельности ГБУЗ «ГП №2» ДЗМ, АО МНПО «Клиника «Движение».

Публикации по теме диссертации

Всего по результатам диссертационного исследования автором опубликовано 21 печатная работа, из них 6 – оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России; 5 – оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международную базу Scopus; 2 – иные публикации по теме диссертационного исследования; 1 патент; 7 – материалы конференций по теме диссертационного исследования.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 291 страницах машинописного текста, состоит из введения, 7 глав, которые содержат обзор литературы, сведения о пациентах и методы исследования, результаты проведенных исследований и обсуждение полученного материала, выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа иллюстрирована 27 таблицами, 125 рисунками (из них 2 – в Приложении). Список литературы включает 212 работ, из них 43 на русском языке источников, 169 работ – на английском языке.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эффективность фармакотерапии артериальной гипертензии. Роль персонализированной медицины и фармакогенетического подхода в повышении эффективности фармакотерапии артериальной гипертензии

АГ остается одним из наиболее значимых и потенциально устранимых факторов риска преждевременной смертности и инвалидизации населения. По оценкам, на ее долю ежегодно приходится около 10 миллионов случаев смерти и более 200 миллионов эпизодов утраты трудоспособности во всем мире. Несмотря на реализацию широкомасштабных программ и стратегий, направленных на профилактику и раннее выявление АГ, ее распространенность продолжает расти. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, к 2019 году количество людей в возрасте от 30 до 79 лет с диагностированной АГ удвоилось по сравнению с 1990 годом: число женщин с АГ увеличилось с 331 млн (95% доверительный интервал (ДИ): 306-359 млн) до 626 млн (95% ДИ: 584-668 млн), а мужчин – с 317 млн (95% ДИ: 292-344 млн) до 652 млн (95% ДИ: 604-698 млн) [18].

В Российской Федерации, согласно результатам масштабных эпидемиологических исследований ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации), сохраняется стабильно высокая распространенность АГ среди взрослого населения. При этом, начиная с середины 1990-х годов, среди женщин отмечается тенденция к снижению частоты АГ (с 41,1% до 39,9%), тогда как среди мужчин наблюдается нарастающий тренд: с 39,2% в 1990-х годах до 47,3% в 2012-2013 гг. и 49,1% в 2017 году [19, 20].

АГ занимает ведущее место среди факторов риска, определяющих структуру заболеваемости и смертности от ССЗ, хронических болезней почек и сахарного диабета. По данным проспективного когортного исследования, продолжавшегося 27 лет и охватывавшего неорганизованную популяцию г. Томска, АГ и курение

продемонстрировали значимое влияние на показатели общей и кардиоваскулярной смертности. Так, у лиц с АГ отношение риска (ОР) общей смертности составило 2,2, тогда как у курящих пациентов с АГ – 5,0. В отношении сердечно-сосудистой смертности аналогичные показатели составили 3,4 и 5,2 соответственно. Повышение риска общей смертности при сочетании АГ и курения наблюдалось во всех возрастно-половых подгруппах, что подчеркивает синергизм этих факторов [21, 22].

Кроме того, уровень АД сам по себе является важным предиктором неблагоприятных исходов. Его повышение ассоциируется с достоверным увеличением риска развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий независимо от наличия других факторов риска.

Данные длительного проспективного исследования московской когорты с периодом наблюдения более 20 лет подтвердили значительное влияние АГ на продолжительность жизни. Было установлено, что повышение систолического артериального давления (САД) ($\text{САД} \geq 140$ мм рт. ст.) ассоциировано с сокращением ожидаемой продолжительности жизни приблизительно на 12 лет как у мужчин, так и у женщин. Повышенные значения диастолического артериального давления (ДАД) ($\text{ДАД} \geq 90$ мм рт. ст.) оказали менее выраженное, но также статистически значимое влияние: снижение продолжительности жизни составило в среднем 8,5 лет у мужчин и 6,4 года у женщин [23].

Анализ данных 1201 популяционных исследований с 104 миллионами участников, опубликованный ВОЗ в 2021 году свидетельствует о том, что только у 59% женщин с АГ и 49% мужчин с АГ в развитых и развивающихся странах выставлен диагноз гипертонической болезни, при этом принимают антигипертензивные препараты (АП) 47% женщин и 28% мужчин. Среди всех пациентов с АГ достигают целевых значений АД на фоне терапии только 23% женщин и 18% мужчин (Таблица 1) [18].

Таблица 1 – Диагностика, лечение и эффективность фармакотерапии АГ в мире по данным ВОЗ на 2019 год [18] и исследовании ЭССЕ-2 [19]

		АГ не диагностирована %, (95% ДИ)	АГ диагностирована		
			АП не принимают %	АП принимают	
				Нет контроля АГ %	Контролируемая АГ %, (95% ДИ)
Мировые данные	ж	41% (38–45)	12%	24%	23% (20–27)
	м	51% (48–54)	11%	20%	18% (16–21)
Западные страны с высоким уровнем дохода	ж	27% (22–31)	10%	21%	43% (35–50)
	м	31% (27–35)	11%	21%	37% (30–43)
Центральная и Восточная Европа	ж	23% (18–29)	17%	35%	25% (18–33)
	м	37% (31–43)	17%	28%	17% (12–23)
Латинская Америка и Карибский бассейн	ж	28% (23–33)	8%	29%	35% (28–43)
	м	43% (38–48)	10%	24%	23% (18–29)
Азиатско-Тихоокеанский регион с высоким уровнем дохода	ж	29% (20–40)	12%	21%	38% (30–46)
	м	34% (24–45)	14%	21%	31% (25–37)
Восточная и Юго-Восточная Азия	ж	46% (38–54)	14%	24%	17% (10–25)
	м	55% (47–62)	13%	19%	13% (8–20)
Южная Азия	ж	55% (46–64)	8%	20%	17% (11–26)
	м	67% (60–74)	7%	15%	11% (7–17)
Центральная Азия, Ближний Восток и Северная Африка	ж	36% (31–41)	10%	29%	24% (20–30)
	м	53% (48–57)	10%	21%	16% (13–20)
Африка к югу от Сахары	ж	52% (46–58)	19%	16%	13% (10–17)
	м	66% (61–71)	12%	13%	9% (7–12)
Океания	ж	59% (41–74)	17%	12%	12% (4–27)
	м	69% (55–80)	12%	11%	9% (3–20)

Продолжение Таблицы 1

Российская Федерация (данные ЭССЕ-2)	ж	11,7%	22,8%	31,4%	34,1%
	м	23,6%	34,%	25,4%	16,5%

В рамках отечественного исследования ЭССЕ-2, проведённого в 2017 году среди населения в возрасте 25-64 лет (мужчин – n=3000, женщин – n=3714), проживающего в Краснодарском крае, Омской и Рязанской областях, а также в Республике Карелия, были выявлены гендерные различия в информированности, лечении и контроле АГ. Уровень осведомлённости о наличии заболевания был выше среди женщин (76,8%) по сравнению с мужчинами (69,4%). Антигипертензивную терапию получала примерно половина пациентов с диагностированной АГ, причём женщины принимали лечение значительно чаще (65,5% против 41,8% у мужчин). Наиболее часто назначаемыми АП оказались иАПФ – у 49,9% пациентов, далее следовали БРА – 30,9%, бета-адреноблокаторы (ББ) – 29,5% и диуретики – 22,7%. Блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК) применялись у 15,7% пациентов, препараты центрального действия – у 3,3%, другие классы препаратов — у 0,2%. Несмотря на высокий уровень применения препаратов, воздействующих на РААС (80,8%), адекватный контроль АД достигался лишь у 42,9% мужчин и 53,7% женщин, получающих лечение [19].

Таким образом, несмотря на наличие широкого спектра современных антигипертензивных средств, включая комбинированные препараты, способствующие повышению приверженности пациентов к лечению, примерно половина лиц с АГ как в России, так и в других странах, не достигают целевых уровней АД на фоне проводимой терапии. При этом схемы лечения, назначаемые врачами, в целом соответствуют действующим клиническим рекомендациям, что подтверждается результатами фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР IV и рядом других отечественных работ [20, 24, 25].

Для повышения эффективности фармакотерапии АГ у пациентов, систематически получающих антигипертензивные ЛС в соответствии с

действующими клиническими рекомендациями, но не достигающих целевых уровней АД, перспективным направлением является внедрение принципов персонализированной медицины. На протяжении веков в медицинской практике постепенно формировалось понимание необходимости индивидуального подхода к лечению, основанного на уникальных характеристиках каждого пациента. Изначально такие подходы носили преимущественно эмпирический характер, однако современная парадигма персонализированной медицины базируется на научно обоснованных методах индивидуализации фармакотерапии. Завершение проекта «Геном человека», развитие и широкое внедрение молекулярно-генетических методов диагностики, а также углубление знаний в области молекулярных механизмов фармакокинетики и фармакодинамики ЛС, в сочетании с возрастающими требованиями к качеству медицинской помощи, открыли возможности для учета генетических особенностей пациента при выборе наиболее эффективной и безопасной лекарственной терапии. Эти подходы становятся все более актуальными и в отношении лечения АГ [26].

Одной из ключевых особенностей генетических факторов является их стабильность на протяжении всей жизни человека, что позволяет использовать генетическую информацию в качестве надежного инструмента прогнозирования ответа на фармакотерапию. Выявление генетических вариаций у пациентов с АГ позволяет предположить индивидуальный профиль эффективности и безопасности лекарственной терапии, а следовательно – оптимизировать выбор медикаментозного подхода и повысить его результативность. Важную роль в этом процессе играет генетический полиморфизм, который, по данным различных исследований, может объяснять от 20 до 95% НЛР. Эти реакции включают как отсутствие терапевтического эффекта, выражающееся в неспособности достичь целевых уровней АД, так и развитие НЛР, способных существенно снизить приверженность пациента к лечению [27].

1.2. Влияние генетического полиморфизма на эффективность антигипертензивной терапии

АГ относится к числу наиболее значимых модифицируемых факторов риска преждевременной смертности и является причиной около 10 миллионов летальных исходов и более 200 миллионов случаев инвалидности в мире ежегодно. По данным различных эпидемиологических исследований, распространенность АГ среди взрослого населения составляет от 30 до 45% [6]. Несмотря на наличие широкого спектра АП, контроль АД достигается лишь у 53% пациентов с установленным диагнозом АГ [8]. Высокая доля недиагностированных случаев и низкий уровень контроля АД у уже лечащихся пациентов во многом обусловлены бессимптомным течением заболевания, выраженной индивидуальной вариабельностью ответа на антигипертензивную терапию, а также сниженной приверженностью к лечению, нередко связанной с опасениями развития НЛР. Согласно данным литературы, генетический полиморфизм может объяснять от 20 до 95% неблагоприятных лекарственных ответов, включая как неэффективность терапии, так и развитие НЛР. При этом одной из ключевых характеристик генетических факторов является их стабильность на протяжении всей жизни, что делает возможным прогнозирование фармакологического ответа и, соответственно, повышение эффективности и безопасности применения АП [27].

В последние годы ведется интенсивное исследование взаимосвязей между генетическим полиморфизмом и клиническими исходами АГ, а также между вариабельностью генетических маркеров и фармакологическим ответом на терапию различными классами АП. Изменения эффективности и безопасности фармакотерапии могут быть обусловлены полиморфизмом генов, регулирующих как фармакодинамические, так и фармакокинетические параметры препаратов. В частности, вариации генов, кодирующих белки-мишени лекарственного действия, транспортные белки и ферменты биотрансформации, способны существенно влиять на степень достижения целевых уровней АД и риск развития НЛР (Таблица 2).

Таблица 2 – Наиболее изученные гены-маркеры variability ответа на АП

Гены, маркеры variability ответа на АП		Белок, кодируемый геном и его функция	АП	Источник
ФАРМАКОДИНАМИКА				
Гены, кодирующие мишень действия антигипертензивных препаратов				
<i>ACE</i>	Angiotensin converting enzyme gene, Ген ангиотензин превращающего фермента (АПФ)	АПФ (расщепление ангиотензина I до ангиотензина II, инаktivация брадикинина)	иАПФ и БРА	[8]
<i>AGTR1</i>	Angiotensin II type 1 receptor gene, ген рецептора к ангиотензину II 1 типа	Рецептор к ангиотензину II 1 типа (вазоконстрикция, высвобождение альдостерона)	БРА, иАПФ, гидрохлоротиазид, атенолол	[28]
<i>CACNA1C</i> <i>CACNA1D</i> <i>CACNB2</i>	Voltage-gated calcium channels $\alpha 1C$, $\alpha 1D$, $\beta 2$ gene, ген вольтаж зависимых кальциевых каналов 1C, $\alpha 1D$, $\beta 2$	Вольтаж зависимые кальциевые каналы 1C, $\alpha 1D$, $\beta 2$ (сокращение гладкой мускулатуры сосудов, регуляция частоты сердечных сокращений (ЧСС), атриовентрикулярного проведения и силы сердечных сокращений)	БМКК, иАПФ и БРА	[29] [30] [31] [32] [33] [34]
<i>ADRB1</i>	Adrenergic receptor beta-1 gene, ген бета-1 адренорецептора	Бета-1 адренорецептор (повышение ЧСС, силы сердечных сокращений)	ББ	[35] [36]
Гены, связанные с патофизиологией АГ				
<i>AGT</i>	Angiotensinogen gene, ген ангиотензиногена	Ангиотензиноген (вазоконстрикция, предшественник ангиотензина)	иАПФ и БРА	[37,38]
<i>NP</i>	Natriuretic Peptide gene, ген натрийуретического пептида	Натрий уретический пептид (вазодилатация, снижение выработки ренина и альдостерона)	иАПФ и БРА, тиазидные диуретики	[39]

Продолжение Таблицы 2

<i>NEDD4L</i>	Neural precursor cell expressed developmentally downregulated gene 4-like, Выражение нейронной клетки-предшественника 4-подобный ген с пониженной регуляцией развития	фермент (убиквитин лигаза) семейства NEDD4 (подавляет эпителиальный натриевый канал в собирательных протоках почки, противодействуя действию альдостерона и увеличивая экскрецию соли)	тиазиды	[40–43]
<i>NOS3</i>	Endothelial NO synthase 3 gene, ген эндотелиальной NO-синтетазы 3	Эндотелиальная NO-синтетаза 3, (катализирует продукцию вазодилататора оксида азота)	иАПФ и БРА	[35] [44,45]
<i>CAMK1D</i>	Calcium/calmodulin dependent protein kinase 1D gene, ген кальций/кальмодулин зависимой протеинкиназы D	Кальций/кальмодулин зависимая протеинкиназа D (участвует в синтезе альдостерона)	лозартан	[46]
<i>FUT4</i>	Fucosyltransferase 4 gene, ген фукозилтрансферазы 4	Фукозилтрансфераза 4 (участвует в гликозилировании белков, аллель C SNP rs11020821 ассоциирован с развитием АГ)	кандесартан	[47]
<i>SCNN1G</i>	Sodium channel, non-voltage-gated 1 gamma subunit gene, ген гаммы-субъединицы не вольтаж зависимого натриевого канала 1	Гамма-субъединица не вольтаж зависимого натриевого канала 1 (амилорид-чувствительного), транспорт натрия в почечных канальцах	Кандесартан гидрохлоротиазид (противоположный эффект)	[47]
<i>CYP11B2</i>	Cytochrome P450 11B2 gene, ген альдостерон синтазы	Цитохром P450 11B2 или альдостерон синтаза Конечный этап синтеза альдостерона	БРА	[16,48,49]
<i>NPHS1</i>	Congenital Nephrotic Syndrome gene, ген врожденного нефротического синдрома	Нефрин (белок, необходимый для функционирования почечного фильтрационного барьера)	лозартан	[35] [50]

Продолжение Таблицы 2

<i>PRKCA</i>	Protein kinase C alpha gene, ген протеинкиназы C альфа	Протеинкиназа C альфа, фосфолирует субстраты многих сигнальных путей, в том числе связанных с контролем АД (продукции ангиотензина II и оксида азота)	эналаприл	[51–53]
<i>BDKRB2</i>	Bradykinin receptor B2 gene, ген рецептора брадикинина B2	Рецептор брадикинина B2 (вазодилатация)	эналаприл	[45] [53]
<i>GRK4</i>	G protein-coupled receptor kinase 4 gene, ген киназа 4 G-протеинсвязанного рецептора	Киназа 4 G-протеинсвязанного рецептора (фосфорилирование многих субстратов, ассоциирована с развитием АГ)	ББ	[54]
<i>SLC25A31</i>	Solute Carrier Family 25 Member 31 gene, ген транслоказы адениновых нуклеотидов	ADP/АТР транслоказа 4, ингибирует апоптоз, катализируя АДФ/АТФ обмен через митохондриальные мембраны и регулирующий мембранный потенциал	метопролол, атенолол	[55]
<i>ADD1</i>	Alpha-adducin 1 gene, ген альфа-аддуцина 1	Аддуцин 1 (альфа-субъединица), (способствует прикреплению белка спектрина к актину, связывается с кальмодулином, является субстратом для протеинкиназ C и A, а также регулирует активность натрий-калиевой аденозинтрифосфатазы, участвующей в переносе ионов натрия и калия через мембрану эпителия почек)	гидрохлоротиазид	[56,57]

Продолжение Таблицы 2

<i>GNB3</i>	G Protein Subunit Beta 3 gene, ген гуанин нуклеотидсвязывающего белка бета-3	Гуанин нуклеотидсвязывающий белок бета-3 (дифференцировка лимфобластов и фибробластов, пролиферативная активность, передача сигналов внутрь клетки, ассоциирован с развитием АГ, гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), ожирения, сахарного диабета (СД))	гидрохлоротиазид	[58]
<i>CLIC5</i>	Chloride intracellular channel 5 gene, ген хлоридного внутриклеточного канала 5	Белок хлоридного внутриклеточного канала 5 (подоциты мембраны клубочка, необходим для фильтрации)	диуретики	[8]
<i>HSD3B1</i>	3beta-hydroxysteroid dehydrogenase/delta (5)-delta(4)isomerase type I gene, ген 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназы тип 1	3-бета-гидроксистероид дегидрогеназа, тип 1 (участвует в надпочечниковом стероидогенезе, ассоциирован с развитием АГ)	диуретики	[59–62]
Гены, опосредовано влияющие на фармакодинамику антигипертензивных препаратов				
<i>KCNMB1</i>	Large-conductance voltage calcium-sensitive potassium channel $\beta 1$ gene, ген $\beta 1$ субъединицы больших кальциево-зависимых калиевых каналов	$\beta 1$ субъединица больших кальциево-зависимых калиевых каналов (ВКСа-каналы, увеличение внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} сопровождается открытием ВКСа-канала и выходом ионов K^{+} из клетки, в результате чего наблюдается гиперполяризация ее мембраны, что ведет к инаktivации потенциалзависимых Ca^{2+} -каналов и релаксации гладких миоцитов)	БМКК	[63,64]

Продолжение Таблицы 2

KCNH2	ERG (Ether-a-go-go related gene) potassium channel gene, ген калиевых каналов	белок Kv11.1, альфа-субъединица калиевых каналов (мишень действия антиаритмиков III класса)	БМКК	[65,66]
ФАРМАКОКИНЕТИКА				
Гены, связанные с метаболизмом антигипертензивных препаратов				
CYP3A5	Cytochrome P450 3A5 gene	Изоферменты цитохрома P450 Окисление ЛС в печени и других органах, перевод их в более гидрофильную форму	БМКК	[8]
CYP2D6	Cytochrome P450 2D6 gene		Метопролол, бисопролол, карведилол, небиволол, пропранолол, каптоприл	[67,68]
CYP1A2	Cytochrome P450 CYP1A2 gene		пропранолол	[8]
CYP2C8	Cytochrome P450 CYP2C8 gene		Торасемид, верапамил	[8]
CYP2C9	Cytochrome P450 CYP2C9 gene		Карведилол, ирбесартан, лозартан, азилсартан, торасемид	[69,70]
CYP2C19	Cytochrome P450 CYP2C19 gene		пропранолол	[8]
Гены, связанные с транспортом антигипертензивных препаратов				

Продолжение Таблицы 2

<i>ABCB1/MDR1</i>	ATP-binding cassette subfamily B member 1 или multi drug resistance 1 gene, член 1 подсемейства В АТФ-связывающей кассеты или ген 1 множественной лекарственной устойчивости	Гликопротеин Р (транспорт липофильных ЛС из энтероцита в просвет кишечника, из плазмы в мочу, в желчь, гемато-энцефалический барьер)	амлодипин	[71]
<i>OATP1B1</i>	Organic Anion Transporters Polypeptide B1 gene, ген органического анионного транспортного пептида В1	Органический анионный транспортный полипептид В1 (транспорт гидрофильных ЛС)	иАПФ, БРА тиазиды торасемид	[72]
Примечание. АП – антигипертензивный препарата; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; БМКК – блокаторы медленных кальциевых каналов; ББ – бета-адреноблокаторы; АД – артериальное давление; АДФ – аденозиндифосфат; АТФ – аденозинтрифосфат; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; СД – сахарный диабет; ЛС – лекарственное средство				

Особую актуальность представляет изучение генетических полиморфизмов в генах, кодирующих ключевые компоненты регуляции ССС, в частности элементов РААС. К числу наиболее исследуемых относятся гены, ответственные за синтез ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*), ангиотензиногена (*AGT*), рецепторов к ангиотензину II (*AGTRI*) и альдостерон-синтазы (*CYP11B2*). Вариации в указанных генах могут оказывать значительное влияние на индивидуальный уровень АД, риск развития ССО и фармакологический ответ на терапию, направленную на блокаду РААС.

1.2.1. Влияние I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента (*ACE*) на эффективность антигипертензивной терапии

АПФ играет ключевую роль в РААС, катализируя превращение ангиотензина I в биологически активный ангиотензин II, обладающий мощным вазоконстрикторным действием, а также способствуя инактивации брадикинина. Одним из наиболее изученных вариантов гена *ACE* является I/D-полиморфизм, представляющий собой инсерцию (I) или делецию (D) фрагмента длиной 287 пар нуклеотидов в 16-м интроне (*rs4340*, *rs4341*, *rs4343*, *rs4646994*). В отличие от одиночных нуклеотидных полиморфизмов (SNP), I/D-полиморфизм обуславливает выраженную межиндивидуальную вариабельность уровня АПФ в плазме крови. Согласно данным метаанализа 2021 года, включившего 57 исследований с участием 32 862 пациентов, носительство D-аллеля ассоциировано с повышенной активностью АПФ и увеличением риска развития АГ, что может объяснять различия в эффективности терапии иАПФ у данной категории пациентов [73–75].

Расовые и этнические особенности распространённости I/D-полиморфизма гена *ACE* хорошо задокументированы в литературе. Согласно эпидемиологическим данным, в популяции афроамериканцев в США частота аллеля D достигает 89%, тогда как среди коренных американцев и лиц европеоидной расы этот показатель

составляет около 69% [76]. В странах Южной Европы (Италия, Испания, Франция) частота D-аллеля также остаётся высокой и колеблется в пределах 82–87% [77]. В отличие от этого, в странах Восточной Азии (Китай, Корея, Тайвань, Япония) наблюдается более высокая распространённость аллеля I, частота которого составляет 33-51%, что существенно превышает показатели, характерные для европейских популяций (13–27%) [78]. Эти различия могут оказывать влияние на межэтническую вариабельность риска развития АГ и ответа на терапию иАПФ.

В настоящее время имеется ограниченное количество исследований, посвящённых влиянию I/D-полиморфизма гена *ACE* на эффективность терапии иАПФ, и полученные данные остаются неоднозначными. Так, в исследовании Heidari F. и соавт., в которое были включены 72 пациента с АГ, оценивалась эффективность терапии эналаприлом или лизиноприлом в зависимости от генотипа *ACE*. Согласно результатам, носители D/D-генотипа демонстрировали наибольшую степень снижения САД и ДАД по сравнению с носителями I/D- и I/I-генотипов. У пациентов с D/D-генотипом снижение САД и ДАД составило $18,5 \pm 8,1$ мм рт. ст. и $15,29 \pm 7,1$ мм рт. ст. соответственно; у носителей I/D – $4,1 \pm 3,3$ и $9,1 \pm 3,5$ мм рт. ст.; у носителей I/I – $3,0 \pm 0,2$ и $0,11 \pm 6,1$ мм рт. ст. соответственно [79]. Полученные данные свидетельствуют о потенциальной ассоциации D-аллеля с более выраженным фармакологическим ответом на терапию иАПФ, однако требуют подтверждения в более масштабных и стандартизированных исследованиях.

В исследовании Yu H. и соавт., включившем 517 пациентов с АГ (генотип D/D – 132 пациента [25,5%], I/D – 255 [49,3%], I/I – 130 [25,2%]), изучалась взаимосвязь I/D-полиморфизма гена *ACE* и клинической эффективности терапии имидаприлом или беназеприлом. По результатам исследования, статистически значимой ассоциации между генотипом *ACE* и степенью снижения АД при применении указанных иАПФ установлено не было [80]. Полученные данные подчёркивают противоречивость существующих результатов и необходимость дальнейших исследований для оценки прогностической ценности I/D-полиморфизма при выборе антигипертензивной терапии.

В рамках исследования SILVHIA (Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol), проведённого Kurland L. и соавт., в которое были включены 86 пациентов, изучалось влияние I/D-полиморфизма гена *ACE* на эффективность терапии ирбесартаном. Согласно полученным данным, у носителей генотипа I/I наблюдалось статистически значимое более выраженное снижение ДАД по сравнению с носителями D-аллеля [81]. Эти результаты подчёркивают возможную роль I/D-полиморфизма *ACE* в формировании индивидуального ответа на терапию БРА.

Потенциальное влияние I/D-полиморфизма гена *ACE* на эффективность антигипертензивной терапии и долгосрочные клинические исходы у пациентов с АГ было изучено Arnett D.K. и соавт. в рамках крупномасштабного многоцентрового исследования ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), а также его фармакогенетической части исследования GenHAT (Genetics of Hypertension-Associated Treatment), включившего 37 939 пациентов с АГ в возрасте 55 лет и старше, рандомизированных на терапию хлорталидоном, амлодипином, лизиноприлом или доксазозином. Генотип D/D статистически значимо чаще встречался у пациентов негроидной расы по сравнению с европеоидами ($p < 0,0001$). Ожидалось, что через 6 месяцев терапии степень снижения АД будет зависеть от генотипа, особенно в группе лизиноприла, однако достоверное различие (более выраженное снижение АД у носителей генотипа D/D по сравнению с I/D и I/I) было зарегистрировано только в группе доксазозина. В то же время пациенты с генотипами I/I и I/D демонстрировали лучшее снижение АД при терапии лизиноприлом, однако различия не достигли статистической значимости. За период наблюдения продолжительностью от 4 до 8 лет, в рамках оценки “твёрдых” конечных точек (фатальный/нефатальный инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, инсульт), не было выявлено значимого влияния I/D-полиморфизма *ACE* на сердечно-сосудистые исходы [82].

Parving H.H. и соавт. исследовали влияние I/D-полиморфизма гена *ACE* на эффективность терапии лозартаном и плацебо у 1435 пациентов с сахарным

диабетом 2 типа. В качестве комбинированной конечной точки оценивались увеличение в 2 раза уровня сывороточного креатинина относительно исходного значения, развитие терминальной почечной недостаточности и летальный исход. В группе плацебо комбинированная конечная точка значительно чаще достигалась у пациентов с генотипами I/D и D/D по сравнению с I/I — на 17,5% и 38,1% соответственно ($p=0,029$), что свидетельствует о более неблагоприятном течении заболевания у носителей аллеля D. В группе терапии лозартаном достоверного влияния I/D-полиморфизма на риск достижения комбинированной конечной точки выявлено не было. Однако сравнительный анализ показал, что лозартан снижал риск её наступления на 5,8% (95% ДИ: 23,3; 28,0) у пациентов с генотипом I/I, на 17,6% (95% ДИ: 3,8; 29,4) у носителей генотипа I/D и на 27,9% (95% ДИ: 7,0; 44,1) — у D/D-носителей, что может свидетельствовать о потенциально большей эффективности терапии лозартаном у пациентов с генотипом D/D [83].

Rohman M.S. и соавт. изучали возможную ассоциацию между I/D-полиморфизмом гена *ACE* и T/C-полиморфизмом гена рецептора брадикинина B2 (*BDKRB2*) с риском развития сухого кашля на фоне терапии иАПФ. В собственном исследовании приняли участие 85 пациентов, из которых 18 имели кашель, а 67 получали иАПФ без развития этого побочного эффекта. Кроме того, был проведён мета-анализ пяти клинических исследований, включивший 267 пациентов с кашлем и 346 без него. Как в собственном исследовании, так и по результатам мета-анализа не было выявлено достоверного влияния I/D-полиморфизма *ACE* на риск развития кашля. Вместе с тем, мета-анализ продемонстрировал, что носительство T-аллеля гена *BDKRB2* ассоциировано с 1,82-кратным увеличением риска развития сухого кашля при применении иАПФ ($p=0,031$), что указывает на потенциальную роль брадикининовой системы в патогенезе данного побочного эффекта [84].

В Российской Федерации I/D-полиморфизм гена *ACE* изучен недостаточно. В одном из немногочисленных отечественных исследований, в котором участвовали 35 пациентов с АГ (завершили исследование 29 человек; частота генотипов: D/D — 24%, I/D — 55%, I/I — 10%), была показана наибольшая эффективность терапии телмисартаном у пациентов с гетерозиготным генотипом

I/D. Эффективность оценивали по снижению индекса массы миокарда левого желудочка [85]. В другом исследовании, проведенном в г. Томске под руководством Ребровой Т.Ю., изучался I/D-полиморфизм *ACE* у 173 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), перенёсших инфаркт миокарда (ИМ), и 153 здоровых лиц сопоставимого возраста. Распределение генотипов среди обследованных составило: I/I – 24,5%, I/D – 53,1%, D/D – 22,4%. У мужчин, перенесших ИМ, отмечено статистически значимое увеличение частоты генотипа D/D по сравнению со здоровыми лицами ($p=0,038$), что может свидетельствовать о потенциальной роли данного генотипа в патогенезе ИБС [86].

1.2.2. Влияние полиморфизма гена ангиотензиногена (*AGT*) на эффективность антигипертензивной терапии

Ангиотензиноген (*AGT*) является предшественником вазоконстрикторов ангиотензина I и II, и генетические вариации гена *AGT* могут оказывать влияние на уровень его экспрессии и, соответственно, на концентрацию белка в плазме, а также на активность других компонентов РААС. В настоящее время описано более 40 генетических полиморфизмов *AGT*, однако клинический интерес представляют, прежде всего, точечные нуклеотидные замены. Одним из наиболее изученных является полиморфизм T1166C, обусловленный заменой тимидина на цитозин в 1166 положении нуклеотидной последовательности, что приводит к замене аминокислоты метионин на треонин в 235 кодоне (M235T-полиморфизм, rs699). Аналогично, замена цитозина на тимидин в положении 1015 приводит к замещению треонина на метионин в 174 кодоне (T174M-полиморфизм, rs4762). Кроме того, изучаются полиморфизмы в промоторной зоне *AGT*, способные оказывать влияние на транскрипцию гена, в частности, G-6A (rs5051) – замена гуанина на аденин в положении -6, и A-20C (rs5050) – замена аденина на цитозин в положении -20. Полиморфизм G-6A находится в тесной сцепке с M235T, что объясняет возможное влияние последнего на уровень экспрессии гена *AGT* и концентрацию ангиотензиногена в плазме крови [87].

В крупном проспективном исследовании *Copenhagen City Heart Study* (Исследование сердца в Копенгагене), в котором приняли участие 9 100 жителей города, у 54% респондентов было зафиксировано повышенное АД. Т-аллель в кодоне 235 (М235Т-полиморфизм) ассоциировался с повышенным уровнем ангиотензиногена в плазме крови и 30% увеличением риска развития АГ [88].

Sethi A.A. и соавт. дополнительно проанализировали влияние генетических полиморфизмов М235Т, Т174М, G-6А и А-20С на риск развития АГ, ИБС и хронической ишемии головного мозга. Было установлено, что у лиц с генотипами -6АА, 174ММ и 235ТТ уровень ангиотензиногена в плазме был в среднем выше на 80 нг/мл по сравнению с носителями генотипов -6GG, 174ТТ и 235ММ ($p=0,01$). При этом достоверное увеличение риска развития АГ отмечалось только у женщин, тогда как значимой ассоциации с риском ИБС или хронической ишемии головного мозга выявлено не было [88].

Kurland L. и соавт. в двойном слепом рандомизированном исследовании SILVHIA (*Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol*) изучали влияние I/D полиморфизма гена *ACE*, полиморфного маркера С-344Т гена альдостерон-синтазы, а также полиморфизмов М235Т, G-6А и А-20С гена *AGT* на эффективность терапии ирбесартаном (150 мг 1 раз в сутки, 48 пациентов) и атенололом (50 мг 1 раз в сутки, 49 пациентов) в течение 12 недель. В группе атенолола было зафиксировано достоверно более выраженное снижение САД у пациентов с генотипами 235ММ, 235МТ, -6GG и -6GA. В группе ирбесартана более выраженное снижение ДАД наблюдалось у пациентов с генотипом 235МТ (Таблица 3).

Таблица 3 – Влияние полиморфизма гена ангиотензиногена на эффективность терапии атенололом и ирбесартаном по данным исследования SILVHIA (адаптировано [89])

Генотип	Атенолол, (М±σ)		Ирбесартан, (М±σ)	
	Δ САД мм рт.ст.	Δ ДАД мм рт.ст.	Δ САД мм рт.ст.	Δ ДАД мм рт.ст.
235 М/М	-14±11	-14±7	-8±26	-4±12
235 М/Т	-15±14	-13±9	-20±20	-12±10

Продолжение Таблицы 3

235 T/T	-2±18	-8±5	-12±14	-6±9
p	0,03	0,18	0,12	0,04
-6A/A	-17±13	-15±7	-12±26	-6±12
-6A/G	-16±13	-12±9	-20±19	-11±9
-6G/G	-3±17	-9±5	-12±15	-7±11
p	0,008	0,17	0,17	0,15
-20A/A	-11±15	-12±8	-15±20	-9±9
-20A/C	-11±18	-10±5	-23±17	-13±11
-20C/C	-24±10	-18±10	-3±13	-13±11
p	0,53	0,42	0,31	0,30

Frazier L. и соавт. показали, что аллель A гена *AGT* (полиморфизм G-6A, rs5051) у афроамериканских женщин достоверно ассоциирован с более выраженным снижением САД в ответ на прием гидрохлоротиазида в дозе 25 мг [90]. В исследовании с участием 1 447 жителей Китая с АГ было установлено, что у пациентов с минорным аллелем A (полиморфизм rs7079) наблюдался лучший ответ на терапию иАПФ по сравнению с носителями дикого аллеля [91]. В то же время, Huang C. и соавт. не выявили статистически значимого влияния полиморфизма rs7079 на эффективность гидрохлоротиазида [92]. В когортном исследовании Schelleman H. и соавт., в котором приняли участие 4097 пациентов с АГ, было показано, что у носителей минорного аллеля T (M235T-полиморфизм, rs699), получавших иАПФ, отмечался повышенный риск ИМ и инсульта по сравнению с носителями дикого аллеля, не получавшими иАПФ [93]. Однако в другом проспективном исследовании – THROMBO (*Thrombogenic Factor and Coronary Events*), не было выявлено достоверной связи между генетическим полиморфизмом *AGT* и риском тромботических событий [94].

В исследовании *GenHAT*, помимо анализа I/D полиморфизма гена *ACE*, также изучалось влияние семи полиморфных вариантов гена *AGT* (rs3789678, rs11122576, rs2493133, rs2478544, rs2493129, rs5051, rs7079) на эффективность антигипертензивной терапии. Наиболее выраженные и статистически значимые

результаты были получены в подгруппе афроамериканцев. В частности, наличие минорного аллеля rs11122576 у афроамериканских пациентов ассоциировалось с более чем двукратным повышением риска развития ИБС при применении хлорталидона или лизиноприла по сравнению с амлодипином [95].

Мулерова Т.А. и соавт. оценивали влияние полиморфизма генов РААС, включая *AGT* (M235T-полиморфизм, rs699), на эффективность антигипертензивной терапии у пациентов с АГ, проживающих в Горной Шории. В исследование были включены 156 представителей коренной национальности и 97 – некоренной. В соответствии с клиническими рекомендациями пациентам была назначена стандартная стартовая терапия – монотерапия эналаприлом или лозартаном либо их комбинация с индапамидом, амлодипином и/или метопрололом. Установлено, что у лиц коренной национальности носители минорного генотипа C/C (или 235 T/T) и гетерозиготы (T/C или 235 M/T) достоверно лучше отвечали на проводимую терапию по сравнению с носителями генотипа T/T (235 M/M). У представителей некоренного населения статистически значимой зависимости эффективности терапии от полиморфизма данного гена не выявлено [96].

Таким образом, полиморфные маркеры гена *AGT* могут оказывать влияние на эффективность антигипертензивной терапии. Тем не менее, на сегодняшний день остаётся множество нерешённых вопросов, касающихся роли отдельных вариантов полиморфизма *AGT*, а также их взаимодействия с другими генами-кандидатами, участвующими в регуляции АД и метаболизме АП.

1.2.3. Влияние полиморфизма рецептора ангиотензиногена II 1-го типа (*AGTR1*) на эффективность антигипертензивной терапии

Рецептор ангиотензина II 1-го типа (*AT1R*), экспрессируемый в сосудистом эндотелии, обеспечивает сигнальную трансдукцию вазоконстрикторного стимула основного эффекторного гормона РААС – ангиотензина II. Ген *AGTR1*, кодирующий данный рецептор, локализован на 3-й хромосоме (3q21–3q25).

Описано порядка 20 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), среди которых наибольшее клиническое значение имеет A1166C-полиморфизм (rs5186), представляющий собой замену аденина на цитозин в 3'-нетранслируемом регионе гена. Данный полиморфизм влияет на экспрессию рецептора за счёт взаимодействия микроРНК-155 с участком гена *AGTR1*, содержащим А-аллель; наличие С-аллеля нарушает это взаимодействие, что приводит к увеличению экспрессии рецепторов. Многочисленные исследования показали, что частота генотипов А/С и С/С по полиморфному маркеру A1166C достоверно выше среди пациентов с АГ по сравнению со здоровыми лицами. Согласно метаанализу 45 исследований, опубликованному в 2019 году (11 911 случаев), носительство С-аллеля ассоциировано с 18% увеличением риска развития АГ (ОШ – 1,18; 95% ДИ: 1,04; 1,34; $p=0,013$) [97].

В исследовании Мулеровой Т.А. и соавт., проведённом среди жителей Горной Шории, оценивалось влияние полиморфного маркера A1166C гена *AGTR1* (rs5186) на эффективность антигипертензивной терапии. Было установлено, что среди представителей коренной национальности – шорцев – достижение целевых уровней АД чаще наблюдалось у носителей гомозиготного генотипа А/А, по сравнению с носителями других генотипов данного полиморфизма [96].

В исследовании Spiering W. и соавт. оценивалось влияние острой блокады рецептора ангиотензина II 1 типа активным метаболитом лозартана (EXP3174) у пациентов с различным генотипом по полиморфному маркеру A1166C гена *AGTR1* (rs5186) после 7-дневной диеты с низким и высоким содержанием соли. Было установлено, что при высоком потреблении соли снижение АД в ответ на введение EXP3174 было статистически значимо менее выраженным у пациентов с генотипом С/С, по сравнению с носителями других аллелей [98].

Sookoian S. и соавт. исследовали влияние полиморфного маркера A1166C гена *AGTR1* на эффективность терапии лозартаном у пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией. Пациенты с гомозиготным генотипом А/А имели исходно более высокое легочное и портальное венозное давление, однако после лечения лозартаном у них наблюдалось значимо более выраженное снижение

давления в системе воротной вены по сравнению с пациентами с генотипами A/C и C/C. Ответ на терапию был зарегистрирован у 10 из 15 пациентов с генотипом A/A, тогда как среди носителей аллеля C (A/C и C/C) только 1 из 8 пациентов продемонстрировал положительный ответ ($p < 0,002$). Генотип A/A продемонстрировал положительную прогностическую ценность 66,6% и отрицательную прогностическую ценность 87,5% [99].

Однако, помимо полиморфного маркера A1166C *AGTR1*, на эффективность антигипертензивной терапии могут влиять и другие генетические варианты, а также их комбинации. В исследовании SILVHIA оценивалось влияние пяти полиморфизмов гена *AGTR1* на ответ на терапию ирбесартаном и ателололом: A49954G (rs5183), A50058C/A1166C (rs5186), T4955A (rs275651), T5052G (rs275652) и C5245T (rs1492078). Было установлено, что при полиморфизме C5245T у носителей генотипа C/C концентрация ирбесартана в плазме была выше (279,0 [129,5; 355,3] нг/мл) по сравнению с генотипами C/T (106,5 [72,1; 170,0] нг/мл) и T/T (121,0 [83,3; 222,3] нг/мл). Хотя сам по себе полиморфизм C5245T не ассоциировался с изменениями САД и ДАД, у участников с генотипом T/T выявлена достоверная отрицательная корреляция между концентрацией ирбесартана в плазме и снижением САД ($r = -0,56$, $p = 0,030$). Такая зависимость не наблюдалась у носителей аллеля C ($r = 0,44$, $p = 0,091$ для C/T и $r = 0,065$, $p = 0,85$ для C/C) [100].

В китайском исследовании Su X. и соавт., охватившем 1447 пациентов с АГ, принимавших беназеприл в течение трёх лет, изучалось влияние четырёх полиморфных маркеров гена *AGT*, семи полиморфизмов гена *AGTR1* и трёх полиморфизмов гена рецептора ангиотензина II второго типа (*AGTR2*) (рисунок 1). На основе семи SNP гена *AGTR1* (rs1492078 (T/C), rs2638362 (C/T), rs2640543 (G/A), rs389566 (T/A), rs275649 (G/A), rs5182 (T/C) и rs5186 (A/C)) было выделено шесть наиболее распространённых гаплотипов: H1 (CCGTGTA), H2 (CCGTGCA), H3 (TTAAGCA), H4 (TTATGTA), H5 (TTATGCA) и H6 (CCGAGCA), встречающихся у 85% участников. Хотя отдельные SNP *AGTR1* не демонстрировали статистически значимой связи с ответом на терапию беназеприлом, было выявлено достоверное

различие в снижении АД между различными гаплотипами: H2/не-H3 – снижение САД на 13,6 мм рт. ст., не-H2/не-H3 – на 10,9 мм рт. ст., H3/не-H2 – на 6,6 мм рт. ст. ($p=0,004$). Суммарное влияние вариаций гаплотипов *AGT* и *AGTR1* на ответ на терапию иАПФ составило 13% для САД и 9-9,6% для ДАД [91].

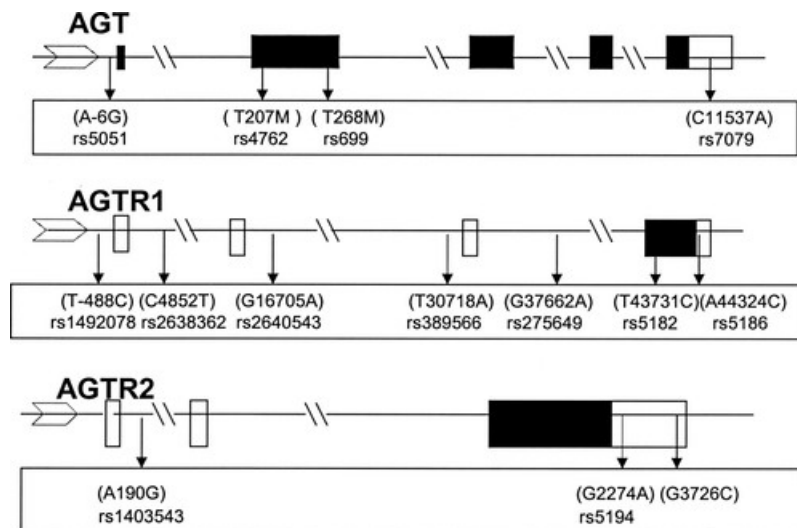


Рисунок 1 – Одиночные нуклеотидные полиморфизмы *AGT*, *AGTR1* и *AGTR2*, изучаемых в исследовании Su X. и соавт. [91]

Таким образом, интерес представляют не только отдельные одиночные полиморфизмы, но и их сочетания, особенно в виде гаплотипов, которые могут в совокупности оказывать значимое влияние на эффективность антигипертензивной терапии и индивидуальный ответ на лечение.

1.2.4. Влияние полиморфизма альдостерон синтазы на эффективность антигипертензивной терапии

Альдостерон – основной минералокортикоидный гормон коры надпочечников, синтезируемый из холестерина в ответ на повышение уровня ангиотензина II или калия в плазме крови. Альдостерон стимулирует канальцевую реабсорбцию ионов натрия и хлора, а также экскрецию ионов калия, способствует задержке воды в тканях, что ведет к переходу жидкости и натрия из сосудистого русла в интерстициальное пространство. Синтез альдостерона осуществляется под

действием фермента альдостерон-синтазы, кодируемого геном *CYP11B2* (*cytochrome P450, family 11, subfamily B, polypeptide 2*), расположенного на 8-й хромосоме (локус 8q21–q22). Для *CYP11B2* описано более 220 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), часть из которых может быть связана с усилением транскрипции гена, повышенной продукцией альдостерона и прогрессированием сердечно-сосудистых заболеваний. Однако наиболее изученным на сегодняшний день является полиморфизм С-344Т (rs1799998) – замена цитозина на тимидин в 5'-промоторной области *CYP11B2*, на участке связывания стероидогенного фактора транскрипции SF-1. Аллель Т ассоциирован с повышенной экспрессией *CYP11B2* и усиленным синтезом альдостерона, что, в свою очередь, связано с развитием АГ, гипертрофии и фиброза миокарда, осложнений беременности, эндотелиальной дисфункции, а также с кардиоваскулярными осложнениями у пациентов с хронической болезнью почек [101–103].

В уже упомянутом исследовании SILVHIA [16] после трёх месяцев терапии ирбесартаном было зафиксировано более выраженное снижение САД у пациентов с генотипом Т/Т по полиморфному маркеру С-344Т гена *CYP11B2* по сравнению с носителями генотипов С/С и С/Т. При этом данный полиморфизм не показал достоверной связи с ответом на терапию атенололом.

В проспективном исследовании Ortlepp J.R. и соавт. пациенты с повышенным ДАД (выше 95 мм рт. ст.) получали кандесартан в дозе 8 или 16 мг в дополнение к стандартной терапии. Генотипирование, проведённое у 116 участников, выявило статистически значимую ассоциацию между промоторным полиморфизмом *CYP11B2* и эффективностью лечения: достижение целевого уровня ДАД (<85 мм рт. ст.) наблюдалось у 67% пациентов с генотипом С/С, 34% – с С/Т и лишь у 21% – с Т/Т ($p=0,005$) [104].

В исследовании Ji X. и соавт., проведённом в Китае, АГ была диагностирована у 345 из 502 обследованных пациентов. Частота генотипов С/С и С/Т, а также С-аллеля по полиморфному маркеру С-344Т гена *CYP11B2* была достоверно выше у пациентов с АГ по сравнению с контрольной группой без АГ ($p<0,05$). В проспективной части этого же исследования 98 пациентов с

подтверждённой АГ получали терапию валсартаном в течение 4 недель. В группах с генотипами С/С и С/Т наблюдалось более выраженное снижение как САД и ДАД при визите к врачу, так и по данным 24-часового мониторингирования АД, по сравнению с пациентами с генотипом Т/Т ($p < 0,05$) [105].

Курбанова Д.Р. и соавт. исследовали влияние I/D-полиморфизма гена ACE, полиморфизмов M235T гена *AGT*, A1166C гена *AGTR1* и C-344T гена *CYP11B2* на эффективность терапии эпросартаном у 48 мужчин с АГ, проживающих в Узбекистане. По результатам исследования не было выявлено достоверной зависимости антигипертензивного эффекта эпросартана от носительства указанных генетических вариантов. Однако авторы допускают, что отсутствие значимых различий может быть обусловлено ограниченным объёмом выборки [106].

Таким образом, перечисленные генетические полиморфизмы могут оказывать существенное влияние на индивидуальный ответ на антигипертензивную терапию, особенно при применении препаратов, модулирующих активность РААС (иАПФ и БРА). В этой связи изучение влияния как отдельных полиморфизмов генов-кандидатов, так и их сочетаний представляет значительный интерес в контексте персонализированного подхода к фармакотерапии АГ. Наряду с влиянием указанных генов на предрасположенность к АГ и фармакодинамику АП, особое внимание также следует уделить генетическим вариантам, способным изменять фармакокинетику ЛС. Такие полиморфизмы могут определять плазменную концентрацию активных веществ, модифицировать терапевтический эффект и повышать риск развития НЛР.

Таблица 4 – Наиболее изученные генетические полиморфизмы РААС, влияющие на эффективность терапии иАПФ/БРА

Ген	Полиморфизм (примеры)	Результат
<i>ACE</i>	I/D полиморфизм D-deletion – выпадение последовательности нуклеотидов	D-аллель – более высокая активность АПФ

Продолжение Таблицы 4

<i>AGT</i>	M235T-полиморфизм замена метионина на треонин в 235 кодоне	Т-аллель – более высокая концентрация ангиотензиногена в плазме
	G-6A полиморфизм замена гуанина на аденин в положении -6 промоторного центра (регуляция транскрипции)	А-аллель – более высокая концентрация ангиотензиногена в плазме
<i>AGTRI</i>	A1166C-полиморфизм замена аденина на цитозин в положении 1166 (регуляция экспрессии гена)	С-аллель – более высокая экспрессия рецептора ангиотензина II 1-го типа
<i>CYP11B</i>	C-344T-полиморфизм замена цитозина на тимин в положении -344 (промоторная зона, регуляция экспрессии гена)	Т-аллель – усиление продукции альдостерона

1.2.5. Влияние полиморфизма гена *CYP2C9* на эффективность антигипертензивной терапии

Однонуклеотидные полиморфизмы (single nucleotide polymorphisms, SNP) ферментов системы цитохрома Р450 (СУР), ключевых участников первой фазы метаболизма многих ЛС, являются важнейшими детерминантами межиндивидуальной вариабельности лекарственного ответа. На сегодняшний день описано более 700 аллельных вариантов ферментов СУР в различных популяциях, многие из которых существенно влияют на активность соответствующих ферментов и фармакокинетику лекарственных препаратов. Фермент *CYP2C9*, характеризующийся высокой степенью генетического полиморфизма, участвует в метаболизме до 15-18% всех применяемых ЛС, включая варфарин, глимепирид, диклофенак, карведилол, торасемид, а также БРА (в частности, лозартан). Наиболее изученными вариантами по сравнению с аллелем дикого типа *CYP2C9**1 являются аллели *CYP2C9**2 (Arg144Cys) и *CYP2C9**3 (Ile359Leu), хотя в настоящее время известно значительно большее количество полиморфизмов (таблица 5). Аллель *CYP2C9**2 обусловлен заменой цитозина на тимин в положении 430 нуклеотидной последовательности, что приводит к замене аргинина на цистеин в положении 144

аминокислотной цепи фермента и формированию варианта с пониженной метаболической активностью. Аллель CYP2C9*3 включает замену аденина на цитозин в позиции 1075, что вызывает замену изолейцина на лейцин в положении 359 и также ассоциируется со сниженной ферментативной активностью [107,108].

Таблица 5 – Генетический полиморфизм гена CYP2C9 (адаптировано [107,109])

Аллель	Замена нуклеотида	Замена аминокислоты	Частота аллелей в популяции			Функциональные изменения
			Африканцы	Европейцы	Азиаты	
CYP2C9*2	430C>T	R144C	0,02-0,04	0,10-0,15		Снижена активность (<i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>)
CYP2C9*3	1075A>C	I359L	0,01-0,02	0,05-0,10	0,01-0,04	Снижена активность (<i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>)
CYP2C9*4	1076T>C	I359T			редко	Снижена активность (<i>in vitro</i>)
CYP2C9*5	1080C>G	D360E	0,017			Снижена активность (<i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>)
CYP2C9*6	818delA	K273RfsX34	0,006			Снижена активность (<i>in vivo</i>)
CYP2C9*7	55C>A	L19I	0,056			Активность не изменена (<i>in vitro</i>)
CYP2C9*8	449G>A	R150H	0,036			Повышена активность (<i>in vitro</i>)
CYP2C9*9	752A>G	H251R	0,133	0,003		Активность не изменена (<i>in vitro</i>)

Продолжение Таблицы 5

CYP2C9* 10	815A>G	E272G				Активность не изменена (<i>in vitro</i>)
CYP2C9* 11	1003C>T	R335W	0,056	0,01		Снижена активность (<i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>)
CYP2C9* 12	1465C>T	P489S		0,003		Снижена активность (<i>in vitro</i>)
CYP2C9* 13	269T>C	L90P			0,01	Снижена активность (<i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>)
CYP2C9* 14	374G>A	R125H			0,019	Снижена активность (<i>in vitro</i>)
CYP2C9* 15	485C>A	S162X			0,019	Нет экспрессии голопротеина
CYP2C9* 16	895A>G	T299A			0,008	Снижена активность (<i>in vitro</i>)
CYP2C9* 17	1144C>T	P382S			0,008	Активность не изменена (<i>in vitro</i>)
CYP2C9* 18	1190A>C	D397A			0,019	Нет экспрессии голопротеина
CYP2C9* 19	1362G>C	Q454H			0,008	Активность не изменена (<i>in vitro</i>)
CYP2C9* 20	208G>C	G70R			0,14	Снижена активность (<i>in vitro</i>)
CYP2C9* 21	89C>T	P30L		0,005		Нет активности (<i>in vitro</i>)

Продолжение Таблицы 5

CYP2C9* 22	121A>G	N41D		0,003		Снижена активность (<i>in vitro</i>)
CYP2C9* 23	226G>A	V76M		0,005		Активность не изменена (<i>in vitro</i>)
CYP2C9* 24	1060G>A	E354K		0,002		Нет экспрессии, нет активности (<i>in vitro</i>)
CYP2C9* 25	353_362d elAGAAA TGGAA	K118R fsX9			0,002	Нет экспрессии голопротеина
CYP2C9* 26	389C>G	T130R			0,002	Снижена активность (<i>in vitro</i>)
CYP2C9* 27	449G>T	R150L			0,004	Активность не изменена (<i>in vitro</i>)
CYP2C9* 28	641A>T	Q214L			0,002	Снижена активность (<i>in vitro</i>)
CYP2C9* 29	835C>A	P279T			0,002	Активность не изменена (<i>in vitro</i>)
CYP2C9* 30	1429G>A	A477T			0,002	Снижена активность (<i>in vitro</i>)
CYP2C9* 31	980T>C	610A>C				Снижена активность (<i>in vitro</i>)
CYP2C9* 32	1468G>T	V490F				Активность не изменена или повышена (<i>in vitro</i>)
CYP2C9* 33	395G>A	R132Q				Нет активности

Продолжение Таблицы 5

CYP2C9* 34	1004G>A	R335Q				Активность не изменена (<i>in vitro</i>)
CYP2C9* 35	374G>T, 430C>T	R125L, R144C				Нет активности
CYP2C9* 36-56	изучается					
CYP2C9* 57	610A>C	N204H				

Следует отметить, что фермент *CYP2C9* участвует в биотрансформации лозартана в его активный метаболит E-3174 (Рисунок 2). Таким образом, у носителей «медленных» аллельных вариантов гена *CYP2C9*, ассоциированных со сниженной ферментативной активностью, можно ожидать уменьшение образования активного метаболита и, соответственно, снижение клинической эффективности терапии лозартаном. Эти предположения находят подтверждение в ряде клинических исследований, продемонстрировавших связь между полиморфизмами *CYP2C9* и вариабельностью терапевтического ответа на данный препарат.



Рисунок 2 – Метаболизм лозартана. Maekawa K. A. [107]

Yasar U. и соавт. изучали фармакокинетику лозартана и его активного метаболита E-3174 у 22 здоровых добровольцев в Швеции. После приёма 50 мг лозартана максимальная плазменная концентрация E-3174 была статистически

значимо ниже ($p < 0,05$) у участников с генотипами *CYP2C9**1/3 ($n=5$) и *CYP2C9**2/3 ($n=4$) по сравнению с носителями генотипов *CYP2C9**1/1 ($n=6$) и *CYP2C9**1/2 ($n=3$). Особенно низкие значения концентрации активного метаболита были зарегистрированы у одного участника с генотипом *CYP2C9**3/3. Отношение площади под фармакокинетической кривой (AUC) для лозартана к AUC для Е-3174 было значительно выше у лиц с генотипами *CYP2C9**3/3 (в 30 раз), *CYP2C9**1/3 (примерно в 2 раза) и *CYP2C9**2/3 (в 3 раза) по сравнению с участниками, имеющими генотип *CYP2C9**1/1 [110].

В исследовании Yin T. и соавт., проведенном среди 724 японцев, лозартан принимали 39 пациентов. Из них 34 имели «дикий» генотип *CYP2C9**1/1, а у пяти были выявлены «медленные» аллели *CYP2C9*: у двух – *CYP2C9**1/3, у двух – *CYP2C9**1/30 и у одного – мутация Arg132Gln. Эффективность терапии оценивалась по снижению САД и ДАД спустя 3 месяца лечения. У обоих пациентов с генотипом *CYP2C9**1/30 значимого снижения САД и ДАД не наблюдалось, в то время как у пациентов с генотипом *CYP2C9**1/3 и мутацией Arg132Gln снижение давления произошло, хотя и было менее выраженным по сравнению с пациентами с генотипом *CYP2C9**1/1 [111].

В 2021 году был опубликован метаанализ [112], посвященный влиянию генетического полиморфизма гена *CYP2C9* на фармакокинетику лозартана и его активного метаболита Е-3174. В анализ были включены восемь исследований, опубликованных до марта 2021 года. У здоровых добровольцев – носителей аллелей *CYP2C9**2 или *CYP2C9**3 – AUC лозартана была в среднем выше на 0,17 мкг×ч/мл (95% ДИ: 0,04; 0,29), тогда как AUC активного метаболита Е-3174 – ниже на 0,35 мкг×ч/мл (95% ДИ: -0,62; -0,08) по сравнению с носителями генотипа *CYP2C9**1/1. Кроме того, у носителей «медленных» аллелей максимальная концентрация (C_{max}) метаболита Е-3174 была в среднем ниже на 0,13 мкг/мл (95% ДИ: -0,17; -0,09), а период полувыведения лозартана и Е-3174 – выше: на 0,47 ч (95% ДИ: 0,32; 0,61) и 0,68 ч (95% ДИ: 0,44; 0,92) соответственно.

Изофермент *CYP2C9* участвует в метаболизме не только лозартана, но и ирбесартана и азилсартана. В отличие от лозартана, метаболизм ирбесартана и

азилсартана *CYP2C9* приводит к образованию неактивных метаболитов. У лиц с «медленным» метаболизмом по *CYP2C9* может наблюдаться повышение концентрации этих препаратов в плазме, что увеличивает риск развития НЛР и требует корректировки дозы. В исследовании Hallberg P. и соавт. [70] 49 пациентов получали ирбесартан в течение трёх месяцев. У носителей «медленных» аллелей было отмечено более выраженное снижение ДАД: при генотипе *CYP2C9**1/1 ($n=33$) снижение составило 7,5%, тогда как у пациентов с генотипом *CYP2C9**1/2 – 14,4% ($p<0,05$), что, вероятно, связано с более высокой концентрацией ирбесартана в плазме у лиц с замедленным метаболизмом.

Плазменная концентрация ирбесартана оценивалась в исследовании Hong X. и соавт. через 24 часа после приёма препарата на 27-й день терапии и через 6 часов – на 28-й день. В исследовании участвовали 1087 жителей Китая, получавших ирбесартан в дозе 150 мг однократно в течение 28 дней. Из них для фармакокинетического и генетического анализа выборочно были отобраны 235 пациентов. Аллель *CYP2C9**2 в выборке не был выявлен, а частота носительства аллеля *CYP2C9**3 составила 3,65%; все носители были гетерозиготами (*CYP2C9**1/3). У пациентов с этим генотипом плазменная концентрация ирбесартана как через 24 часа, так и через 6 часов после приёма была достоверно выше по сравнению с пациентами с генотипом *CYP2C9**1/1. При этом достоверного влияния генотипа на антигипертензивную эффективность ирбесартана в данном исследовании выявлено не было [113].

В последующем Chen G. и соавт. отобрали для анализа из 1087 участников предыдущего исследования 196 пациентов, демонстрировавших максимальный или минимальный ответ АД на приём ирбесартана. Частота носительства аллеля *CYP2C9**3 в данной выборке составила 2,3%. У пациентов с генотипом *CYP2C9**1/3 плазменная концентрация ирбесартана через 6 часов после приёма, а также степень снижения ДАД были достоверно выше по сравнению с пациентами с генотипом *CYP2C9**1/1 [114].

Choi C.I. и соавт. исследовали фармакокинетику ирбесартана у 28 корейских добровольцев, являвшихся носителями различных генотипов *CYP2C9*:

CYP2C9*1/1 (n=12), CYP2C9*1/3 (n=10) и CYP2C9*1/13 (n=6). У участников с генотипами CYP2C9*1/3 и CYP2C9*1/13 максимальная плазменная концентрация ирбесартана была достоверно выше (в 1,56 и 1,5 раза соответственно), период полувыведения – значительно дольше (в 1,64 и 1,79 раза соответственно), а клиренс препарата после перорального приёма – ниже (на 19,3% и 44,0% соответственно) по сравнению с носителями «дикого» типа CYP2C9*1/1 [115].

В исследовании Dong Н. и соавт. 598 пациентов с АГ получали ирбесартан в дозе 150 мг один раз в сутки в течение 4 недель. У носителей генотипов CYP2C9*1/3 и CYP2C9*3/3 наблюдалось более выраженное снижение САД и ДАД (на $34,9 \pm 15,5$ против $29,3 \pm 10,2$ мм рт. ст. и на $22,8 \pm 9,0$ против $19,6 \pm 8,5$ мм рт. ст. соответственно) по сравнению с пациентами с генотипом CYP2C9*1/1 [116].

Таким образом, генетический полиморфизм гена *CYP2C9* может оказывать значительное влияние на антигипертензивный эффект БРА. У пациентов – носителей “медленных” аллелей *CYP2C9* наблюдается снижение эффективности терапии лозартаном вплоть до полного отсутствия гипотензивного эффекта. В то же время при применении ирбесартана и, предположительно, азилсартана, эффективность терапии может увеличиваться, сопровождаясь повышенным риском развития НЛР. Следует отметить, что валсартан, кандесартан, телмисартан, эпросартан и олмесартан не метаболизируются ферментами системы цитохрома P450 печени, в связи с чем их антигипертензивная эффективность не зависит от генетических вариантов изофермента *CYP2C9*.

1.3. Блокаторы рецепторов ангиотензина II в терапии артериальной гипертензии

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы восемь представителей группы БРА, отличающихся по химическому строению и клинической эффективности (таблица 6). БРА применяются не только для лечения АГ, но также при хронической сердечной недостаточности и диабетической

нефропатии, особенно у пациентов с непереносимостью иАПФ. С момента их внедрения в клиническую практику в 1995 году БРА зарекомендовали себя как эффективные АП с высоким профилем безопасности [117].

Таблица 6 – Блокаторы рецепторов ангиотензина II, зарегистрированные в РФ на 2021 год [118]

МНН	Торговые названия (примеры)	Доза	Доступные фиксированные комбинации
Лозартан	Лозап, Блоктран, Реникард, Лориста, Лозарел, презартан, Вазотенз, Козаар, Лозартан	12,5 мг 25 мг 50 мг 100 мг	+ гидрохлортиазид (Лозап Плюс, Лозартан Н, Лориста Н, Симартан Н, Блоктран ГТ, Презартан Н, Гизаар, Вазотенз Н,) + амлодипин (Амлотоп Плюс, Лортенза, Лозап АМ) +амлодипин и розувастатин (Тристаниум)
Валсартан	Валз, Вальсакор, Диован, Артинова, Сартавель, Тантордио, Валсафорс, Валсартан	80 мг 160 мг	+ гидрохлортиазид (Вальсакор Н, Валз Н, Дуопресс, Ко-диован, + амлодипин (Валз Комби, Артинова АМ, Диотензин, Эксфотанз, Сартавель АМло, Вамлосет, Эксфорж) + гидрохлортиазид и амлодипин (Ко-Вамлосет, Тритензин, Ко-Эксфорж) + розувастатин (Валраксет) + сакубитрил (Юперио)
Ирбесартан	Апровель, Ирбис, Ирбесартан	150 мг 300 мг	+ гидрохлортиазид (Коапровель) + амлодипин (Апроваск)
Телмисартан	Микардис, Телпресс, Телсартан, Телмиста, Телмисартан	40 мг 80 мг	+ гидрохлортиазид (Телзап Плюс, Микафор, Телмисартан Н, Телсартан Н, Телмиста Н, Телпресс Плюс, Микардис Плюс) + амлодипин (Телминорм АМ, Телмиста АМ, Телзап АМ, Тесартан АМ, Твинста)
Кандесартан	Гипосарт, Ордисс, Ангиаканд, Кандекор, Атаканд, Кандесартан	8 мг 16 мг 32 мг	+гидрохлортиазид (Кандекор Н, Ордисс Н, Атаканд Плюс)
Азилсартан	Эдарби	20 мг 40 мг 80 мг	+ хлорталидон (Эдарби Кло)
Олмесартан	Кардосал Олимистра	10 мг 20 мг 40 мг	+ гидрохлортиазид (Кардосал Плюс) + амлодипин (Аттенго)

Продолжение Таблицы 6

Эпросартан	Теветен	600 мг	+ гидрохлортиазид (Теветен плюс)
Примечание: МНН – международное непатентованное наименование			

Величина АД определяется работой сердца, сосудистым сопротивлением и объемом циркулирующей крови. Воздействие только на один из этих факторов, как правило, сопровождается кратковременным снижением АД с последующим возвратом к исходному уровню. Напротив, влияние одновременно на два или все три механизма позволяет добиться более устойчивого контроля АД. Поскольку все эти параметры регулируются РААС, ЛС, угнетающие её активность, обладают высокой эффективностью при лечении АГ. К блокаторам РААС относятся четыре класса препаратов: иАПФ, БРА, антагонисты альдостерона и прямые ингибиторы ренина. Явление «ускользания» гипотензивного эффекта характерно для всех антигипертензивных средств, включая блокаторы РААС, хотя выраженность и скорость его развития могут различаться. Оно чаще наблюдается при применении иАПФ и в меньшей степени – при использовании БРА. Компенсация ослабления терапевтического эффекта обычно требует увеличения дозы или назначения препарата с иным механизмом действия [119,120].

Снижение АД при применении всех классов АП сопровождается достоверным снижением частоты инсульта и других ССЗ. Препараты, влияющие на активность РААС, демонстрируют сопоставимую эффективность в снижении риска основных ССО по сравнению с другими классами АП. В условиях реальной клинической практики БРА снижали частоту сердечно-сосудистой смертности, нефатального ИМ и нефатального инсульта в среднем на 10%, обеспечивая лучшую защиту от ССЗ по сравнению с иАПФ у пациентов с высоким риском. Несмотря на схожие антигипертензивные свойства и благоприятный профиль безопасности у обоих классов препаратов, исследования показывают, что пациенты, получающие БРА, реже прекращают терапию из-за НЛР и демонстрируют более высокую приверженность лечению по сравнению с теми, кто получает иАПФ [121].

1.3.1. Фармакодинамика блокаторов рецепторов ангиотензина II

Ангиотензин II – мощный вазоконстриктор, основной активный компонент РААС и ключевое патофизиологическое звено в развитии АГ. Он избирательно связывается с AT1-рецепторами, локализованными во многих тканях организма, и оказывает широкий спектр физиологических эффектов, включая вазоконстрикцию, стимуляцию секреции альдостерона, а также пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов. Химическая структура БРА может влиять на их аффинность к рецептору, силу связывания и скорость диссоциации из комплекса. Несмотря на наличие противоречий в литературе, обусловленных различиями в экспериментальных моделях и условиях исследований [119], в настоящее время считается, что все БРА (или их активные метаболиты) связываются с AT1-рецепторами конкурентно и практически необратимо, переводя их в неактивное состояние [9,122].

Ирбесартан представляет собой мощный и селективный антагонист рецепторов ангиотензина II типа 1 (AT1), эффективно блокирующий все эффекты ангиотензина II, опосредованные этими рецепторами, независимо от источника или пути синтеза ангиотензина II [9,123–125]. В ряде исследований [126] продемонстрирована способность ирбесартана подавлять прессорный ответ на экзогенно введённый ангиотензин II у здоровых добровольцев. Максимальное ингибирование прессорного ответа достигало 100% через 4 часа после приёма внутрь препарата в дозах от 25 до 300 мг. В двойном слепом, плацебо-контролируемом, рандомизированном, перекрёстном исследовании было установлено, что степень и продолжительность блокады AT1-рецепторов после приёма 150 мг ирбесартана были достоверно выше по сравнению с 50 мг лозартана и 80 мг валсартана [126]. Кроме того, в клинических исследованиях у пациентов с АГ длительное применение ирбесартана в дозах до 300 мг в сутки не оказывало клинически значимого влияния на уровень мочевой кислоты, триглицеридов, общего холестерина и глюкозы плазмы натощак [127].

Валсартан представляет собой непептидный селективный антагонист рецепторов ангиотензина II типа 1 (AT1), эффективно блокирующий связывание ангиотензина II с соответствующими рецепторами. С 1997 года опубликован ряд исследований, подтверждающих эффективность валсартана в снижении АД у различных категорий пациентов – включая пожилых, женщин, детей, лиц с ожирением, сахарным диабетом, хронической болезнью почек, высоким сердечно-сосудистым риском, а также представителей разных этнических групп (афроамериканцев, латиноамериканцев, азиатов). Препарат демонстрирует дозозависимый гипотензивный эффект в диапазоне суточных доз от 80 до 320 мг, при этом дозы до 640 мг/сут также изучены и признаны эффективными и безопасными.

Кардиопротекторные свойства валсартана подтверждены в крупномасштабных клинических исследованиях. Препарат достоверно снижает заболеваемость ССЗ и смертность при хронической сердечной недостаточности, после ИМ, а также у пациентов с АГ в сочетании с ИБС и/или сердечной недостаточностью. Валсартан уменьшает частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и снижает риск инсульта. Эффективность валсартана в этих аспектах сопоставима с иАПФ, при этом препарат обладает более благоприятным профилем переносимости: существенно реже вызывает кашель и крайне редко – ангионевротический отёк.

Валсартан также снижает уровни биомаркеров, ассоциированных с эндотелиальной дисфункцией и сердечно-сосудистым риском, таких как высокочувствительный С-реактивный белок и окисленные липопротеины низкой плотности. У пациентов с ХБП, как при наличии, так и при отсутствии сахарного диабета 2 типа, валсартан достоверно снижает уровень протеинурии и альбуминурии, что подтверждает его нефропротективное действие [128].

Согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества по АГ у взрослых (2024 г.), стартовая антигипертензивная терапия рекомендуется всем пациентам с АГ, за исключением лиц с низким риском и уровнем АД < 150/90 мм рт.ст., пациентов старше 80 лет, а также пациентов с

синдромом старческой астении. В качестве стартовой терапии предпочтение отдается комбинированному лечению, в идеале – фиксированным комбинациям, которые способствуют повышению приверженности к лечению. Рекомендуемые комбинации включают блокатор РААС – иАПФ или БРА – в сочетании с дигидропиридиновым БМКК или диуретиком [6, 129–131].

Фиксированные комбинации БРА с диуретиками и амлодипином широко применяются в клинической практике, что обусловлено их высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности по сравнению с монотерапией. Диуретики способствуют активации РААС, тогда как БРА блокируют этот эффект, позволяя усилить антигипертензивное действие и использовать преимущества, связанные с гипонатриемией. Комбинация БРА с диуретиками позволяет снизить дозу обоих компонентов, улучшая переносимость терапии. Кроме того, БРА нивелируют некоторые метаболические побочные эффекты диуретиков, включая гипокалиемию, гиперурикемию и нарушение углеводного обмена. В целом, сочетание тиазидных диуретиков с БРА обеспечивает более выраженное снижение АД по сравнению с монотерапией [119].

Среди диуретиков наиболее часто в состав фиксированных комбинаций входит гидрохлортиазид. Препарат не подвергается метаболизму в организме человека, что ограничивает влияние ферментных систем на его фармакокинетику. Генетический полиморфизм генов, кодирующих ключевые компоненты РААС, может оказывать лишь косвенное влияние на эффективность терапии гидрохлортиазидом.

1.3.2. Фармакокинетика блокаторов рецепторов ангиотензина II

Наибольшей биодоступностью при приёме внутрь среди БРА обладает ирбесартан (Таблица 7). Приём пищи не оказывает влияния на биодоступность ирбесартана, телмисартана, кандесартана, азилсартана и олмесартана. Из восьми зарегистрированных в Российской Федерации БРА [118] три препарата –

кандесартан цилексил, азилсартан медоксомил и олмесартан медоксомил – являются пролекарствами, которые гидролизуются до активных форм в ЖКТ. Лозартан подвергается метаболизму в печени с участием изофермента *CYP2C9* с образованием активного метаболита EXP3174. Ирбесартан и азилсартан метаболизируются с участием *CYP2C9* в печени с образованием неактивных метаболитов. Телмисартан, эпросартан и ирбесартан также подвергаются конъюгации с глюкуроновой кислотой. Телмисартан является самым длительно действующим представителем БРА со средним периодом полувыведения около 24 часов и быстрым началом действия – через 0,5-1 час после приёма. Валсартан, ирбесартан, телмисартан и эпросартан выводятся преимущественно через ЖКТ, тогда как остальные БРА элиминируются как почками, так и через ЖКТ, причём последний путь преобладает.

Таблица 7 – Основные фармакокинетические характеристики антагонистов рецепторов ангиотензина II [118,119]

МНН	F (%)	Влияние пищи	Метаболизм	Vd (л)	Tmax (ч)	T1/2 (ч)	Связь с белками (%)	Элиминация Почки/ЖКТ
Лозартан/EXP-3174	30-33	да	В печени под действием фермента CYP2C9 метаболизируется до активного метаболита EXP-3174, превосходящий лозартан по гипотензивной активности в 10-40 раз	34/12	1-1,5/4-6	2/6-9	99,8	35/60
Валсартан	23-50	да	Не подвергается выраженному метаболизму. Около 20% принятой дозы определяется в виде метаболитов, гидроксильный метаболит определяется в плазме крови в низких концентрациях (менее 10% AUC валсартана), фармакологически неактивен	17	2-4	6-9	94-97	13/83
Ирбесартан	60-80	нет	Метаболизируется печенью путем окисления главным образом изоферментом цитохрома CYP2C9 (участие фермента CYP3A4 незначительно) и связыванием с глюкуроновой кислотой до неактивного метаболита	53-93	1-2	11-15	90-92	20/80
Телмисартан	40-60	нет	Метаболизируется путём конъюгирования с глюкуроновой кислотой. Метаболиты фармакологически неактивны.	500	0,5-1	24	>99,5	2/98
Кандесартан	15-42	нет	Пролекарство кандесартан цилексил при всасывании в ЖКТ подвергается гидролизу до активного вещества кандесартан. Кандесартан выводится почками и через кишечник в неизменном виде, лишь в незначительной части метаболизируется в печени	10	2-6	5-9	>99	33/67

Продолжение Таблицы 7

Азилсартан	60	нет	Пролекарство азилсартан медоксомил при всасывании в ЖКТ подвергается гидролизу до активного вещества азилсартана. Азилсартан метаболизируется в печени (основной фермент метаболизма CYP2C9) до неактивных метаболитов М-II и М-I	16	1,5-3	12	99	42/55
Олмесартан	26	нет	Пролекарство олмесартан медоксомил при всасывании в ЖКТ подвергается гидролизу до активного вещества олмесартан. Олмесартан в дальнейшем не метаболизируется.	17	1,7-2,8	12-14	99	40/60
Эпросартан	63	да	Незначительная часть (менее 2%) метаболизируется путём конъюгации с глюкуроновой кислотой	308	1,5-3	5-7	98	7/90

Примечание. F – биодоступность; V_d – объём распределения; T_{1/2} – период полувыведения; T_{max} – время достижения максимальной концентрации в плазме; МНН международное непатентованное наименование; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

В двух исследованиях, проведённых у пациентов с АГ, оценивалось влияние пола на фармакокинетику ирбесартана. Несмотря на то, что у женщин, как правило, отмечались более высокие значения $C_{\max}$, $T_{\max}$ и AUC по сравнению с мужчинами, статистически значимых гендерных различий по показателям $C_{\max}$, AUC и периода полувыведения выявлено не было [132]. Также не установлено необходимости корректировки дозы препарата в зависимости от пола пациента [133]. Влияние возраста на фармакокинетические параметры ирбесартана также не достигало статистической значимости: у здоровых пожилых мужчин и женщин (65–80 лет) значения AUC и $C_{\max}$ были приблизительно на 20–25% выше по сравнению с молодыми взрослыми (18–40 лет) [132,133]. Что касается расовых различий, данные двух исследований с однократным приёмом ирбесартана показали, что средние значения AUC и периода полувыведения у африканцев были на 25% и 21% выше соответственно по сравнению с европейцами, однако эти различия также не достигли статистической значимости [132,133].

Нарушение функции почек, включая терминальную стадию почечной недостаточности, требующую гемодиализа, согласно данным исследования Sica D.A. и соавт., не оказывает влияния на фармакокинетику ирбесартана [134]. В открытом параллельном групповом исследовании, в котором сравнивалась фармакокинетика ирбесартана у пациентов с циррозом печени и лиц с нормальной функцией печени, не было выявлено статистически значимых различий в показателях $C_{\max}$, AUC и периода полувыведения препарата после однократного или многократного приёма [135]. Наконец, в открытом рандомизированном двустороннем перекрёстном исследовании Kostis J.B. и соавт. не было обнаружено существенных различий в средних значениях $C_{\max}$ между пациентами с сердечной недостаточностью и здоровыми контрольными субъектами после перорального приёма ирбесартана [136].

Растворимость валсартана зависит от pH среды, что, в свою очередь, влияет на его биодоступность. Для различных фармацевтических форм валсартана, по данным исследований биоэквивалентности, характерна значительная вариабельность фармакокинетических параметров, включая $C_{\max}$ и AUC [10].

Особенности фармакокинетики валсартана у пациентов с сердечной недостаточностью изучались в исследовании Prasad P.P. и соавт. Целью работы была оценка фармакокинетики валсартана в состоянии равновесной концентрации при приёме препарата в дозах 40, 80 и 160 мг дважды в сутки в течение 7 дней. В исследование были включены 18 пациентов с хронической стабильной сердечной недостаточностью и фракцией выброса левого желудочка менее 40%. Лечение начинали с дозы 40 мг, далее титровали до 80 и 160 мг каждые 12 часов. Фармакокинетические параметры оценивали на 7-й день каждого этапа терапии. Результаты показали, что значения AUC и $C_{\max}$ увеличивались линейно и почти пропорционально дозе. Удвоение дозы валсартана приводило к увеличению AUC и $C_{\max}$ в 1,8 раза. Таким образом, фармакокинетика валсартана у пациентов с сердечной недостаточностью оказалась предсказуемой в диапазоне доз 40–160 мг в сутки. Возраст, по данным исследования, не оказывал влияния на клиренс валсартана [137].

Схожие результаты были получены в исследовании Bengt C.D. и соавт., проведённом у пациентов, перенёсших ИМ. Авторы отметили дозозависимое и предсказуемое поведение фармакокинетических параметров валсартана, аналогично данным, полученным у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [138].

Валсартан характеризуется двухфазным выведением: α -фаза с периодом полувыведения менее 1 часа и β -фаза – с периодом полувыведения около 9 часов. Препарат выводится преимущественно в неизменённом виде через кишечник (примерно 83%) и в меньшей степени почками (около 13%). После внутривенного введения плазменный клиренс валсартана составляет около 2 л/ч, а почечный клиренс – 0,62 л/ч, что соответствует приблизительно 30% общего клиренса. У пациентов с нарушением функции почек и клиренсом креатинина более 10 мл/мин коррекция дозы не требуется. На сегодняшний день отсутствуют данные о применении валсартана у пациентов, находящихся на гемодиализе. Однако, учитывая высокую степень его связывания с белками плазмы, клиренс валсартана посредством гемодиализа считается маловероятным [118].

У пациентов с лёгкими и умеренными нарушениями функции печени наблюдается приблизительно двукратное увеличение площади под кривой “концентрация-время” валсартана по сравнению со здоровыми добровольцами. Применение валсартана у пациентов с тяжёлыми нарушениями функции печени не изучалось, в связи с чем его использование в данной группе не рекомендуется [139].

1.3.3. Безопасность и переносимость блокаторов рецепторов ангиотензина II при артериальной гипертензии

Высокий уровень безопасности БРА подтверждён результатами более чем 20-летнего применения в клинической практике [119]. В 2012 году был опубликован метаанализ 11 исследований, посвящённых сравнительной оценке безопасности иАПФ и БРА. По сравнению с иАПФ, БРА значительно реже вызывали кашель ($OR=0,37$; 95% ДИ: 0,28; 0,48); при этом частота кашля и синдрома отмены при назначении БРА была сопоставима с плацебо. Риск ангионевротического отёка при приёме БРА также был аналогичен таковому при приёме плацебо. Однако, по сравнению с плацебо, при терапии БРА чаще наблюдались артериальная гипотензия ($OR=2,63$; 95% ДИ: 1,77; 3,92), нарушение функции почек ($OR=2,07$; 95% ДИ: 1,45; 2,95) и гиперкалиемия ($OR=3,37$; 95% ДИ: 1,60; 7,11) [140].

В исследованиях Kassler-Taub K. и соавт. и Opamil S. и соавт., в которых сравнивались ирбесартан и лозартан, частота побочных эффектов существенно не различалась между группами лечения [141,142]. При этом в первом исследовании не отмечено значимых различий в частоте досрочного прекращения приёма препарата из-за НЛР между группами, получавшими ирбесартан в дозе 300 мг, и группой плацебо.

Безопасность и переносимость комбинированной антигипертензивной терапии ирбесартана и гидрохлоротиазида были изучены в ряде клинических исследований. Частота НЛР, зарегистрированных в течение первых 24 часов после начала двойной слепой терапии, была сопоставимой между группами,

получавшими комбинацию ирбесартан/гидрохлоротиазид и плацебо/гидрохлоротиазид [143]. Наиболее часто отмечались головная боль, усталость и тошнота/рвота. При этом их частота была несколько выше в группе ирбесартан/гидрохлоротиазид по сравнению с плацебо/гидрохлоротиазид [144].

В исследовании, посвящённом оценке эффективности фиксированных комбинаций ирбесартана/гидрохлоротиазида и лозартана/гидрохлоротиазида, не было выявлено различий между двумя схемами лечения по частоте побочных эффектов и общей переносимости. Наиболее распространёнными нежелательными реакциями были симптомы простуды и боль в горле при применении ирбесартана/гидрохлоротиазида, а также головная боль – при терапии лозартаном/гидрохлоротиазидом. При использовании комбинации ирбесартан/гидрохлоротиазид частота сердечных сокращений (ЧСС) в течение суток, а также в дневное и ночное время, существенно не отличалась от исходных значений. В то же время при применении лозартана/гидрохлоротиазида ЧСС была значительно выше по сравнению с базовыми показателями для средних 24-часовых и дневных значений [145].

В исследовании Sun N. и соавт., включавшем 197 пациентов с лёгкой и умеренной АГ, получивших по крайней мере одну дозу валсартана в дозе 160 мг, 44 пациента (22,3%) сообщили об одном или нескольких НЛР, большинство из которых были лёгкой степени тяжести. Частота НЛР, приводивших к прекращению приёма препарата, составила 1,5% (n=3), а частота НЛР, напрямую связанных с применением валсартана по результатам последующего анализа, - 3,1% (n=6) [146].

В исследовании Calhoun D.A. и соавт. оценивались эффективность и безопасность комбинированной терапии валсартаном/гидрохлоротиазидом по сравнению с монотерапией валсартаном у 608 пациентов с тяжёлой АГ. Общая частота НЛР была сопоставима между группами комбинированной терапии (34,9%) и монотерапии (36,7%). Относительно высокая частота НЛР может быть связана с применением схемы принудительного титрования дозы: некоторые пациенты получали более высокие дозы препарата, несмотря на уже достигнутый

целевой уровень АД. Это обстоятельство могло повлиять на интерпретацию частоты дозозависимых побочных эффектов [147].

Тем не менее, БРА в настоящее время остаются одним из наиболее эффективных и хорошо переносимых классов АП, что обеспечивает высокую приверженность пациентов к терапии. Однако известно, что генетический полиморфизм может оказывать влияние как на эффективность, так и на безопасность лечения АГ. С развитием фармакогеномики появилась возможность индивидуализировать подбор ЛС и схем лечения с учётом генетических особенностей конкретного пациента. Комплексное клинико-инструментальное, лабораторное, фармакокинетическое и фармакогенетическое исследование, направленное на оценку особенностей действия БРА – ирбесартана и валсартана – с учётом генетического полиморфизма, позволит оптимизировать фармакотерапию у пациентов с АГ. Такая персонализация лечения на основе генотипирования по полиморфным маркерам *CYP2C9*, *AGT* (M235T), *CYP11B2* (C-344T), *AGTR1* (A1166C) и *ACE* (I/D) может способствовать выбору наиболее эффективного режима дозирования и улучшению результатов комбинированной терапии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Схема организации исследования

Клиническая часть работы, включая лабораторно-инструментальные и специальные методы исследования, проводилась на кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Клиническими базами для набора пациентов в исследование являлись ГБУЗ «ГКБ им. Е.О. Мухина» ДЗМ, ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №3» ДЗМ, ФБУ «ЦКБ гражданской авиации», ГБУЗ «ГП №2» ДЗМ, ГБУЗ «ГКБ №4» ДЗМ, ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ, УКБ №1 Сеченовского Университета. Набор пациентов осуществлялся в период с 1 июля 2021 г. по 28 августа 2022 г.

Проведение исследования было одобрено независимым этическим комитетом ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 05-21 от 10.03.2021г. Все участники исследования подписали письменное добровольное информированное согласие.

Молекулярно-генетический анализ по генам *CYP2C9* (*CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*), *AGTR1* (A1166C), *AGT* (M235T), *ACE* (I/D), *CYP11B2* (C-344T) у пациентов с впервые выявленной АГ 1-2 степени проводился на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В постановке методики и проведении фармакогенетического исследования участвовал ведущий научный сотрудник отдела Персонализированной медицины и клинической фармакогенетики ФГБУ «НЦЭСМП», к.б.н. Казаков Р.Е.

Фармакокинетический анализ измерения минимальной равновесной концентрации ирбесартана и валсартана в плазме крови пациентов с впервые

выявленной артериальной гипертензией I-II степени проводили на кафедре фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), при участии д.ф.н., профессора Смирнова В.В.

В исследование были включены 179 пациентов с впервые выявленной АГ 1-2 степени, которые соответствовали нижеперечисленным критериям включения и невключения в исследование.

Критерии включения:

1. Артериальная гипертензия 1-2 степени;
2. Возраст от 18 до 74 лет;
3. Наличие подписанного письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании;

Критерии невключения пациентов в исследование:

1. АГ 3 степени, неконтролируемая АГ;
2. Артериальная гипотензия;
3. Повышенная чувствительность к ирбесартану и валсартану или вспомогательным компонентам препарата;
4. Активные заболевания печени или повышение сывороточной активности трансаминаз более чем в 3 раза, печеночная недостаточность (классы А и В по шкале Чайлд-Пью);
5. ХБП 4-5 стадии (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м²; клиренс креатинина <30 мл/мин);
6. СД в стадии декомпенсации;
7. Беременность и период лактации;
8. Возраст до 18 лет и старше 75 лет;
9. Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом;
10. Ангioneвротический отёк, включая отёк Квинке, при лечении препаратами, влияющими на РААС, в том числе иАПФ;

11. Одновременное применение алискирена и препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с СД и/или умеренными или тяжёлыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела);
12. Одновременное применение с иАПФ у пациентов с диабетической нефропатией;
13. Непереносимость галактозы, недостаточность лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
14. Установленный диагноз злокачественного новообразования на момент включения в исследование;
15. Необходимость в постоянном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов и/или препаратов, которые метаболизируются цитохромом Р-450 СYP2С9, которые могут повлиять на эффективность и профиль безопасности ирбесартана.

Общая схема организации исследования представлена на рисунке 3.

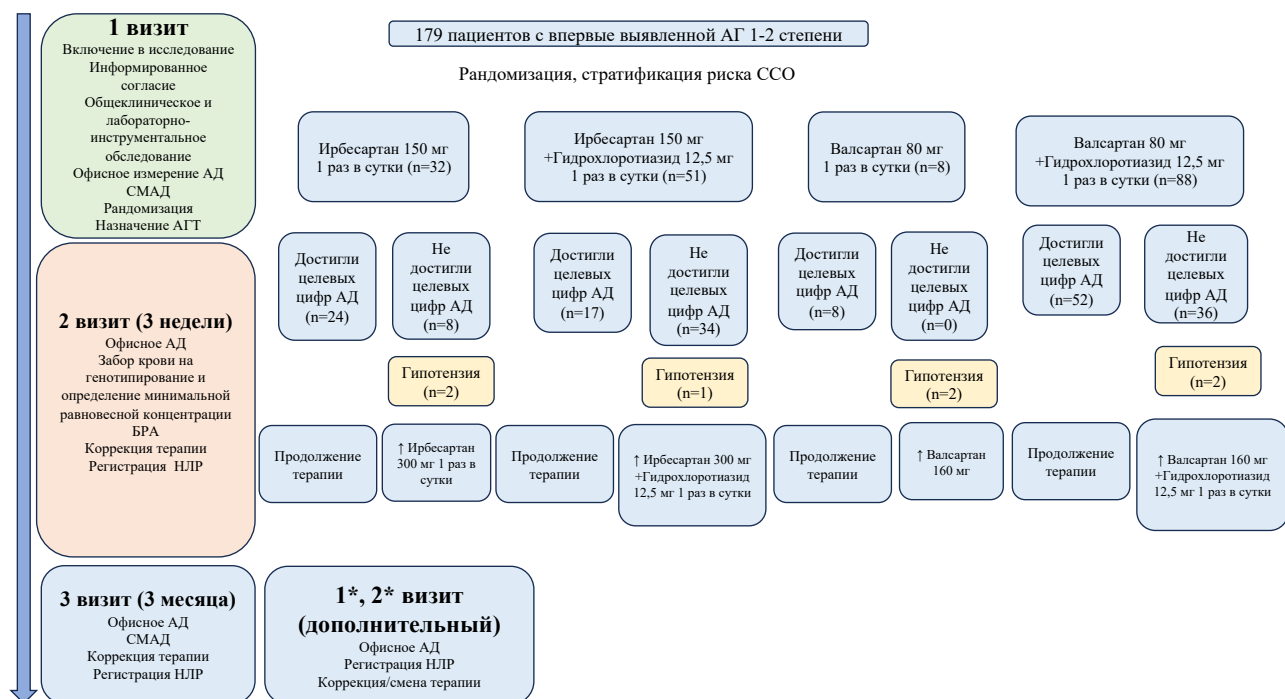


Рисунок 3 – Схема организации исследования

Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие на участие в исследовании. Испытуемые ранее не получали АГТ, и были случайным образом рандомизированы по группам ирбесартана и валсартана с помощью простого метода рандомизации – метод «конвертов», при котором случайным образом выбирали конверт и назначали пациенту вариант основного препарата терапии, осуществляя при этом равновероятное распределение. Участники исследования получали БРА – ирбесартан (Апровель, Санофи Винтроп Индустрия, Франция) и валсартан (Диован, Новартис Фарма ГмбХ, Германия) в монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом (Коапровель, Санофи Винтроп Индустрия, Франция; Ко-диован, Новартис Фарма ГмбХ, Германия) в течение 3 месяцев в зависимости от риска ССО. Было сформировано 4 группы пациентов: 1 группа (ирбесартан 150 мг 1 раз в сутки) – 32 пациента; 2 группа (ирбесартан 150 мг+гидрохлоротиазид 12,5 мг 1 раз в сутки) – 51 пациент; 3 группа (валсартан 80 мг 1 в сутки) – 8 пациентов; 4 группа (валсартан 80 мг+гидрохлоротиазид 12,5 мг 1 раз в сутки) – 88 пациентов. При достижении целевых цифр АД через 3 недели терапии (<140/90 мм рт.ст., при хорошей переносимости <130/80 мм рт.ст., но не <120/70 мм рт.ст.) пациенты продолжали соблюдать предписанную терапию в течение 3 месяцев лечения. При недостаточном контроле цифр АД проводили интенсификацию терапии путём увеличения дозы ирбесартана или валсартана до 300 мг и 160 мг соответственно в составе моно- или комбинированной терапии согласно риску ССО. Через 3 недели после включения в исследование производили забор крови вакуумной системой Vacuette путем венепункции средней локтевой вены для определения полиморфных маркеров *CYP2C9* (rs1799853, rs1057910), *AGTR1* (rs5186), *AGT* (rs699), *CYP11B2* (rs1799998), *ACE* (rs4646994) и определения минимальной равновесной концентрации БРА.

В ходе исследования проводилась оценка развития возможных НЛР, связанных с применением ирбесартана и валсартана. Мониторинг безопасности осуществлялся на протяжении всего периода наблюдения с регистрацией всех клинически значимых НЛР, включая реакции, наиболее характерные для данной

группы препаратов: артериальную гипотензию, нарушения водно-электролитного баланса (гиперкалиемия, гипонатриемия), снижение функции почек, диспепсические явления, головную боль, аллергические проявления и другие. Из 179 включённых в исследование пациентов у 7 (3,9%) была зафиксирована артериальная гипотензия, расценённая как вероятно связанная с проводимой терапией. Всем пациентам с развитием гипотензии проводилась замена антигипертензивной терапии, в связи с чем они были исключены из дальнейшего наблюдения в рамках данного протокола. Другие клинически значимые НЛР за период наблюдения зарегистрированы не были.

Согласно разработанному протоколу исследования, всем больным проводилось общеклиническое и лабораторно-инструментальное обследование при включении в исследование и через 3 месяца терапии, которое включало в себя: опрос, полное физикальное обследование, общий анализ крови (ОАК), биохимический анализ крови, электрокардиографию (ЭКГ) (с целью исключения, поражения сердца, нарушений ритма). Офисное измерение АД выполняли на каждом визите: при включении в исследование, на промежуточном этапе через 3 недели и через 3 месяца терапии. СМАД выполняли пациентам при включении в исследование и через 3 месяца терапии. На рисунке 3 представлена схема рандомизированного комплексного фармакогенетического, фармакокинетического клинического исследования.

2.2. Характеристика пациентов, включенных в исследование

В исследование было включено 179 пациентов (141 (78,8%) женщина и 38 (21,2%) мужчин) с АГ в возрасте от 32 до 69 лет (средний возраст – 58,2 (6,4), медианный возраст – 60 (57–63) лет. 83 (46,4%) пациента получали ирбесартан, 96 (53,6%) – валсартан, 138 (77,1%) участников исследования получали БРА в комбинации с гидрохлоротиазидом, в том числе, 50 (60,2%) пациентов, получавших иберсартан и 88 (91,7%) пациентов, получавших валсартан ($p < 0,001$). В таблице 8 представлена демографическая и анамнестическая характеристика групп

пациентов в зависимости от назначенного препарата. При сравнительном анализе нами было выявлено, что валсартан статистически значимо чаще пациентам мужского пола ($p<0,001$), статистически значимых различий между группами пациентов в отношении возраста выявлено не было ($p=0,24$). Пациенты получавшие валсартан также имели статистически значимо больший индекс массы тела (ИМТ) и чаще имели ожирение 3 степени ($p<0,001$), кроме того, пациент данной группы статистически значимо чаще страдали бронхиальной астмой ($p=0,012$) и статистически значимо реже имели болезнь Крона в анамнезе ($p=0,044$).

Таблица 8 – Демографическая и анамнестическая характеристика групп пациентов

Характеристика	Ирбесартан n=83, M $\pm$ SD	Валсартан n=96, M $\pm$ SD	p
Пол			<0,001
женский	53 (63,9%)	88 (91,7%)	
мужской	30 (36,1%)	8 (8,3%)	
Возраст (лет)	57 ($\pm 7,5$)	59,3 ($\pm 5,1$)	0,24
ИМТ (кг/м ²)	29,4 ($\pm 5,4$)	33,4 ($\pm 6,8$)	<0,001
Курение	27 (32,5%)	32 (33,3%)	
Ожирение			<0,001
нет	38 (45,8%)	44 (45,8%)	
1 степени	29 (34,9%)	16 (16,7%)	
2 степени	16 (19,3%)	20 (20,8%)	
3 степени	0 (0%)	16 (16,7%)	
Хронический гастрит	10 (12%)	16 (17%)	0,382
Хронический тонзиллит	7 (8,4%)	4 (4,2%)	0,236
БА	2 (2,4%)	12 (13%)	0,012
Варикозное расширение вен нижних конечностей	8 (9,6%)	4 (4,2%)	0,144
Мигрень	2 (2,4%)	4 (4,2%)	0,687
Болезнь Крона	4 (4,8%)	0 (0%)	0,044
Псориаз	2 (2,4%)	0 (0%)	0,214

Продолжение Таблицы 8

Остеохондроз	13 (16%)	12 (13%)	0,543
--------------	----------	----------	-------

В таблице 9 представлена клиническая характеристика групп пациентов. Пациенты, получавшие ирбесартан имели статистически значимо меньшую концентрацию креатинина ($p < 0,001$) и СКФ ($p < 0,001$). Пациенты, получившие валсартан, характеризовались более низкой фракцией выброса левого желудочка ($p < 0,001$), большей тяжестью артериальной гипертензии ($p < 0,001$), меньшим офисным ДАД ($p = 0,018$), но при этом имели более высокие уровни среднего дневного и ночного САД ($p < 0,001$ и $0,011$, соответственно), среднего ночного ДАД ($p = 0,049$) и большую вариабельность дневных и ночных показателей артериального давления. Не было выявлено статистически значимых различий между группами в отношении концентрации глюкозы, мочевины.

Таблица 9 – Лабораторные и инструментальные характеристики пациентов группы ирбесартана и валсартана

Данные лабораторных и инструментальных исследований	Группа Ирбесартана, $M \pm SD$; Me, (Q1-Q3)	Группа Валсартан, $M \pm SD$; Me, (Q1-Q3)	p
Уровень гемоглобина, г/л	144, 53 ($\pm 15,51$)	138,95 ($\pm 16,48$)	
Лейкоциты, $10^{12}/л$	9,12 ($\pm 2,53$)	8,94 ($\pm 2,76$)	
Тромбоциты, $10^9/л$	249,5 ($\pm 73,33$)	238,0 ($\pm 69,4$)	
Общий холестерин, ммоль/л	5,29 ($\pm 1,29$)	5,31 ($\pm 1,17$)	
ЛПНП, ммоль/л	3,13 ($\pm 1,19$)	3,09 ($\pm 1,08$)	
Триглицериды, ммоль/л	1,43 ($\pm 1,14$)	1,65 ($\pm 1,07$)	
Глюкоза (ммоль/л)	5,5 (5,2–5,7)	5,6 (5,2–5,7)	0,992
Мочевина (ммоль/л)	6,8 (6,2–7,7)	6,8 (6,4–7,3)	0,822
Креатинин (мкмоль/л)	77 (73–91,5)	91,3 (78,5–92)	<0,001
СКФ (мл/мин/1,73м ²)	77 (67–84)	59 (56,5–70,8)	<0,001
Категория СКФ			<0,001
C1	9 (10,8%)	0 (0%)	

Продолжение Таблицы 9

С2	70 (84,3%)	40 (41,7%)	
С3а	4 (4,8%)	56 (58,3%)	
Калий (ммоль/л)	4,6 (4,3–4,7)	4,6 (4,4–4,7)	0,331
ФВЛЖ (%)	54,2 ($\pm 1,2$) 54 (53–55)	52,7 ($\pm 1,2$) 52 (52–53)	<0,001
Степень АГ			<0,001
1	33 (39,8%)	8 (8,3%)	
2	50 (60,2%)	88 (91,7%)	
Офисное САД (мм рт. ст.)	155,5 ($\pm 7,2$)	155,5 ($\pm 10,8$)	0,881
Офисное ДАД (мм рт. ст.)	96,8 ($\pm 7,6$)	94 ($\pm 8,1$)	0,018
Офисная ЧСС (уд./мин)	77 ($\pm 3,9$)	77,3 ($\pm 4,4$)	0,649
Среднее дневное САД (мм рт. ст.)	152,4 ($\pm 7,6$)	157,6 ($\pm 5,4$)	<0,001
Среднее дневное ДАД (мм рт. ст.)	100,6 ($\pm 5,2$)	100,1 ($\pm 4,1$)	0,233
Среднее дневное ЧСС (уд./мин)	74,7 ($\pm 2,6$)	74,6 ($\pm 2,3$)	0,797
Среднее ночное САД (мм рт. ст.)	132,4 ($\pm 6,3$)	134,8 ($\pm 5,9$)	0,011
Среднее ночное ДАД (мм рт. ст.)	85,9 ($\pm 4,8$)	87,9 ($\pm 4,8$)	0,049
Средняя ночная ЧСС (уд./мин)	68,3 ($\pm 3,2$)	68,2 ($\pm 3,2$)	0,922
Вариабельность САД днем (мм рт. ст.)	17,4 ($\pm 3,5$)	19,9 ($\pm 0,3$)	0,002
Вариабельность САД ночью (мм рт. ст.)	11,7 ($\pm 1,4$)	12,6 ($\pm 0,7$)	<0,001
Вариабельность ДАД днем (мм рт. ст.)	12,2 ($\pm 1,9$)	13,5 ($\pm 0,6$)	<0,001
Вариабельность ДАД ночью (мм рт. ст.)	9,3 ($\pm 0,7$)	9,7 ($\pm 0,5$)	<0,001

2.3. Методы исследования

2.3.1. Общеклинические и лабораторно-инструментальные методы исследования

Взвешивание пациентов проводилось на стандартных весах без тяжелой одежды и обуви. Наличие и степень ожирения определяли путем расчета ИМТ по формуле Кетле: $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$.

Биохимические показатели определяли на автоматическом биохимическом анализаторе выборочного действия «Advia-1800» (Siemens, США). За референсные значения принимались нормальные показатели, принятые лабораторией: уровень гемоглобина – 131-172 г/л; лейкоциты – 4,5-11 $10^{12}/\text{л}$; тромбоциты – 150-400 $10^9/\text{л}$; общий холестерин <5,6 ммоль/л; ЛПНП <3,37 ммоль/л; триглицериды <2,8 ммоль/л; креатинин – 64-104 мкмоль/л; мочевины – 2,5-8,3 ммоль/л; глюкоза – 4,1-6,0 ммоль/л; калий – 3,5-5,1 ммоль/л;

ЭКГ регистрировали в положении больного лежа на спине с использованием сертифицированного электрокардиографа HeartMirror (Innomed, Венгрия) в 12 стандартных отведениях на скорости 25 мм/с и стандартном усилении 1мВ/см.

Офисное АД измеряли на каждом визите методом Короткова после 10-минутного отдыха больного в положении сидя. Учитывали среднюю величину между повторными измерениями АД через 5 минут.

2.3.2. Суточное мониторирование артериального давления

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводилось с использованием портативных регистраторов BR-102 («Shiller», Швейцария) в течение 24 часов с установкой монитора в период с 09:00 до 11:00. Регистраторы BR-102 сочетают аускультативный и осциллометрический методы регистрации АД. Интервалы

между измерениями 15 минут и 30 минут в ночные часы. Периоды дня и ночи устанавливали индивидуально в зависимости от режима дня пациента. Все пациенты вели дневник самонаблюдения с регистрацией физической активности и оценкой самочувствия. Данные СМАД анализировали при 85% и более удачных измерений за сутки. Оценивали средние значения САД и ДАД, ЧСС день, ночь; вариабельность САД и ДАД в разные периоды суток.

Нормальными считали следующие значения:

1. Среднее дневное АД 120-130/80-85 мм рт.ст., среднее ночное АД 100-110/65 мм рт.ст.
2. Под вариабельностью АД понимают естественные физиологические колебания АД в течение суток. Суточная вариабельность АД у здоровых лиц увеличивается с возрастом: в период от 20 до 60 лет составляет не менее 10% от среднего уровня САД и ДАД. Высокая вариабельность констатируется при использовании следующих границ: для САД в дневные и ночные часы 15 мм рт.ст., для ДАД – 14 мм рт.ст. в дневное и 12 мм рт.ст. в ночное время. Повышение вариабельности АД на фоне антигипертензивной терапии (особенно в сочетании с повышенными значениями АД) свидетельствует о нестойком эффекте АП.

2.3.3. Специальные методы исследования

2.3.3.1. Методика определения носительства фармакогенетических маркеров

По данным литературы на специализированном ресурсе PharmGKB [148] для поиска фармакогенетических маркеров эффективности и безопасности стартовой терапии АГ 1-2 степени БРА было отобрано 5 генов: гены, которые могут привести к изменению кинетики ирбесартана – CYP2C9, и динамики ирбесартана и валсартана – AGT, AGTR1, CYP11B2, ACE.

Сбор и хранение крови. Для генотипирования использовали венозную кровь, собранную в вакуумные пробирки «VACUETTE»® (Greiner Bio-One, Австрия)

(4 мл, 13x75 мм) с этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА), предназначенные для гематологии. Пробирки переворачивали не менее 10 раз для максимально более полного смешивания антикоагулянта с кровью, замораживали и хранили при -20°C до выделения ДНК.

Выделение ДНК. ДНК выделяли из лейкоцитов цельной крови с помощью коммерческих наборов реактивов «ДНК-сорб-В» AmpliSens ФГБУ ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (Россия). Все технологические операции выполняли в соответствии с инструкциями наборов. Полученные препараты ДНК хранили при температуре -20°C.

Таблица 10 – Комплект реагентов «АмплиПрайм ДНК-сорб-В» для экстракции ДНК из клинического материала

Реактив	Вариант 50	
	Объем, мл	Количество
Лизирующий раствор	15	1 флакон
Раствор для отмывки 1	15	1 флакон
Раствор для отмывки 2	50	1 флакон
Сорбент универсальный	1,25	1 пробирка
ТЕ-буфер для элюции ДНК	5,0	1 пробирка

Объем исследуемого материала для экстракции ДНК составляет 0,1 мл.

1. Лизирующий раствор и раствор для отмывки 1 прогреть при температуре 65°C до полного растворения кристаллов.
2. Отобрать необходимое количество одноразовых пробирок (включая отрицательный и положительный контроли экстракции) и внести в каждую по 10 мкл внутреннего контрольного образца (ВКО) и по 300 мкл лизирующего раствора, промаркировать пробирки.
3. В пробирки с лизирующим раствором и ВКО внести по 100 мкл проб, используя наконечники с фильтром. В пробирку отрицательного контроля (ОК) экстракции внести 100 мкл отрицательного контрольного образца (ОКО). В пробирку положительного контроля (ПК) экстракции внести 90 мкл ОКО и 10 мкл положительного контрольного образца (ПКО).

4. Пробы тщательно перемешать на вортексе, процентрифугировать 5 с при 5 тыс. об/мин на микроцентрифуге.
5. Тщательно ресуспендировать сорбент универсальный на вортексе. В каждую пробирку отдельным наконечником добавить по 25 мкл ресуспендированного сорбента универсального. Перемешать на вортексе, поставить в штатив на 5 мин.
6. Осадить сорбент универсальный в пробирках центрифугированием при 5 тыс. об/мин в течение 30 с. Удалить надосадочную жидкость, используя вакуумный отсасыватель и отдельный наконечник для каждой пробы.
7. Добавить в пробы по 300 мкл раствора для отмывки 1, перемешать на вортексе до полного ресуспендирования сорбента универсального. Осадить сорбент универсальный центрифугированием при 5 тыс. об/мин на микроцентрифуге в течение 30 с. Удалить надосадочную жидкость, используя вакуумный отсасыватель и отдельный наконечник для каждой пробы.
8. Добавить в пробы по 500 мкл раствора для отмывки 2, перемешать на вортексе до полного ресуспендирования сорбента универсального. Осадить сорбент универсальный центрифугированием при 5 тыс. об/мин на микроцентрифуге в течение 30 с. Удалить надосадочную жидкость, используя вакуумный отсасыватель и отдельный наконечник для каждой пробы.
9. Поместить пробирки в термостат при температуре 65⁰С на 5-10 мин для подсушивания сорбента универсального, при этом крышки пробирок оставить открытыми.
10. В пробирки добавить по 50 мкл ТЕ-буфера для элюции ДНК. Перемешать в вортексе, поместить в термостат при температуре 65⁰С на 5 мин, периодически встряхивая в вортексе.
11. Процентрифугировать пробирки при 12 тыс. об/мин в течение 1 мин на микроцентрифуге. Надосадочная жидкость содержит очищенную ДНК. Пробы готовы к постановке ПЦР.

Для определения генетических полиморфизмов использовался метод ПЦР в реальном времени на ДНК-амплификаторе «*CFX96 Touch Real Time System*» с

программным обеспечением «CFX Manager» компании *BioRad* (США) и коммерческие наборы:

- Выявление аллелей CYP2C9*2 (Arg144Cys) и CYP2C9*3 (Ile359Leu) проводили с помощью набора «РеалБест-Генетика Варфарин» производства «ВекторБест», Россия (кат. №D-3827), основанном на ПЦР с последующим анализом кривых плавления образующихся ампликонов;
- Полиморфизм rs4646994 Alu Ins/Del гена ангиотензин-превращающего фермента *ACE* определяли с помощью набора «*SNP-SHOT*» *Two step* производства ООО НПФ «Литех», Россия (кат. № t01272-96-TS);
- Полиморфизм rs5186 (A1166C) гена рецептора 1-го типа ангиотензина II *AGTR1* определяли с помощью набора реагентов для выявления полиморфизма в геноме человека «SNP-ЭКСПРЕСС» в режиме реального времени производства ООО НПФ «Литех», Россия (кат. № s01131-100);
- Полиморфизм rs699 (M235T) гена ангиотензиногена *AGT* определяли с помощью набора реагентов для выявления полиморфизма в геноме человека «SNP-ЭКСПРЕСС» в режиме реального времени производства ООО НПФ «Литех», Россия (кат. № s01119-100);
- Полиморфизм rs1799998 (C-344T) гена альдостерон синтазы *CYP11B2* определяли с помощью набора реагентов для выявления полиморфизма в геноме человека «SNP- Скрин» ЗАО НПК «Синтол», Россия (кат. № NP-499-100).

В эксперименте используются два аллель-специфичных зонда, которые позволяют отдельно детектировать сразу два аллеля исследуемого полиморфизма на двух каналах флуоресценции. С образцом выделенной ДНК параллельно проводятся две реакции амплификации с аллель-специфичными зондами.

Анализ и интерпретация результатов. Результаты анализа по определению однонуклеотидных генетических полиморфизмов и по типу инсерции/делеции, исходя из расположения кривых на графике, позволяют дать три типа заключения: нормальная гомозигота с генотипом X/X, гетерозигота с генотипом X/Y, мутантная гомозигота с генотипом Y/Y.

2.3.3.2. Методика измерения минимальной равновесной концентрации ирбесартана и валсартана с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрической детекцией

Определение проводили методом ВЭЖХ МС/МС в соответствии с требованиями ГФ РФ, ОФС.1.2.1.2.0005.15 «Высокоэффективная жидкостная хроматография». Методика определения ирбесартана и валсартана в плазме разработана и валидирована Смирновым В.В., 2022 г., а проведение данного исследования рекомендовано фармацевтическим компаниям с целью адекватной оценки эффективности и безопасности ЛС [149].

Испытуемые образцы:

- Таблетки ирбесартана 150 мг;
- Таблетки валсартана 80 мг;
- Человеческая плазма, содержащая ирбесартан;
- Человеческая плазма, содержащая валсартан;

Оборудование:

- Аналитические весы ME54 МЕТТЛЕР ТОЛЕДО (НПВ 52 г., дискретность 0,0001 гр. калибровка встроенная);
- 1-канальный механический дозатор с варьируемым объемом дозирования 100 – 1000 мкл, допускаемая погрешность +/- (1,0-6,0) % (Thermo Scientific Блэк);
- 1-канальный механический дозатор с варьируемым объемом дозирования 20 – 200 мкл, допускаемая погрешность +/- (0,36-1,20) % (Thermo Scientific Блэк);
- Центрифуга Eppendorf;
- Колонка C-18, размером 50 × 2,1 мм, 1,7 мкм;
- жидкостный хроматограф Agilent 1290 Infinity II LC coupled with the 6470 Triple Quadrupole LC/MS;
- холодильник, от 2 до 8 °С;
- Вытяжной шкаф любой модели;

Реактивы:

- Человеческая плазма;

- Ацетонитрил для ВЭЖХ;
- Трифторуксусная кислота, ч.д.а.;
- Вода очищенная, Milli-Q для ВЭЖХ или эквивалентная;

Материалы:

- бутылки из химически стойкого стекла с завинчивающейся крышкой вместимостью 1000 мл и 2000 мл (GL4, кат. № 228-38583-91, ГОСТ 25336-82);
- колбы мерные стеклянные класса «А» вместимостью 100 см³, ГОСТ 1770;
- микропробирки 1,5 мл типа Эппендорф;

Методика количественного определения ирбесартана.

Матричный раствор: одну растертую таблетку с содержанием ирбесартана 150 мг растворяли в небольшом количестве воды очищенной, количественно переносили в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводили до метки тем же растворителем. Концентрация полученного матричного раствора составляла 1500 мкг/мл. Далее, отбирали 1 мл матричного раствора, переносили в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводили до метки тем же растворителем. Концентрация полученного матричного раствора 2 составляла 15 мкг/мл.

Приготовление калибровочных стандартных растворов ирбесартана:

- 1) В микропробирку вместимостью 1,5 мл переносили 335 мкл матричного раствора 2 и добавляли 665 мкл ацетонитрила. Концентрация полученного раствора составляла 5 мкг/мл.
- 2) В микропробирку вместимостью 1,5 мл переносили 135 мкл матричного раствора 2 и добавляли 865 мкл ацетонитрила. Концентрация полученного раствора составляла 2 мкг/мл.
- 3) В микропробирку вместимостью 1,5 мл переносили 65 мкл матричного раствора 2 и добавляли 935 мкл ацетонитрила. Концентрация полученного раствора составляла 1 мкг/мл.
- 4) В микропробирку вместимостью 1,5 мл переносили 35 мкл матричного раствора 2 и добавляли 965 мкл ацетонитрила. Концентрация полученного раствора составляла 500 нг/мл.

- 5) В микропробирку вместимостью 1,5 мл переносили 15 мкл матричного раствора 2 и добавляли 985 мкл ацетонитрила. Концентрация полученного раствора составляла 200 нг/мл.
- 6) В микропробирку вместимостью 1,5 мл переносили 500 мкл калибровочного стандартного раствора 5 и добавляли 500 мкл ацетонитрила. Концентрация полученного раствора составляла 100 нг/мл.
- 7) В микропробирку вместимостью 1,5 мл переносили 250 мкл калибровочного стандартного раствора 5 и добавляли 750 мкл ацетонитрила. Концентрация полученного раствора составляла 50 нг/мл.
- 8) В микропробирку вместимостью 1,5 мл переносили 100 мкл калибровочного стандартного раствора 5 и добавляли 900 мкл ацетонитрила. Концентрация полученного раствора составляла 20 нг/мл.

Далее, переносили 250 мкл каждого калибровочного стандартного раствора в микропробирку вместимостью 1,5 мл, добавляли 250 мкл плазмы. Конечная концентрация калибровочных стандартных растворов составляла 2500, 1000, 500, 250, 100, 50, 25 и 10 нг/мл соответственно.

Пробоподготовка. К 500 мкл образца добавляли 500 мкл ацетонитрила. Тщательно пипетировали и центрифугировали 10 минут при 13200 оборотов. Надосадоk отбирали в индивидуальные микропробирки и использовали для анализа.

Хроматографические условия:

Подвижная фаза А (ПФА). 0,1% CF₃COOH в воде очищенной.

Подвижная фаза Б (ПФБ). 0,1% CF₃COOH в ацетонитриле для хроматографии.

Объем инъекции: 10 мкл;

Колонка: C-18, размером 50 × 2,1 мм, 1,7 мкм;

Режим элюирования: изократический ПФА 40: ПФБ 60;

Скорость потока: 0,35 мл/мин;

Температура колонки: 40 °С;

Детектор: MS/MS;

Переходы, MRM: 429 -> 207;

Fragmentor: 135;
Collision energy: 30;
Cell accelerator voltage: 5;
Polarity: positive;
Gas temp: 250 °C;
Gas flow: 9 l/min;
Nebulizer: 35 psi;
Sheath gas temp: 300 °C;
Sheath gas flow: 10 l/min;
Capillary voltage: 5500 V;
Время удерживания: 1,1;

Методика количественного определения валсартана.

Матричный раствор: одну растертую таблетку с содержанием валсартана 80 мг растворяли в небольшом количестве воды очищенной, количественно переносили в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводили до метки тем же растворителем. Концентрация полученного матричного раствора составляла 800 мкг/мл. Далее, отбирали 1 мл матричного раствора, переносили в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводили до метки тем же растворителем. Концентрация полученного матричного раствора 2 составляла 8 мкг/мл.

Приготовление калибровочных стандартных растворов валсартана:

- 1) В микропробирку вместимостью 1,5 мл переносили 625 мкл матричного раствора 2 и добавляли 375 мкл ацетонитрила. Концентрация полученного раствора составляла 5 мкг/мл.
- 2) В микропробирку вместимостью 1,5 мл переносили 250 мкл матричного раствора 2 и добавляли 750 мкл ацетонитрила. Концентрация полученного раствора составляла 2 мкг/мл.
- 3) В микропробирку вместимостью 1,5 мл переносили 125 мкл матричного раствора 2 и добавляли 875 мкл ацетонитрила. Концентрация полученного раствора составляла 1 мкг/мл.

- 4) В микропробирку вместимостью 1,5 мл переносили 62,5 мкл матричного раствора 2 и добавляли 937,5 мкл ацетонитрила. Концентрация полученного раствора составляла 500 нг/мл.
- 5) В микропробирку вместимостью 1,5 мл переносили 25 мкл матричного раствора 2 и добавляли 975 мкл ацетонитрила. Концентрация полученного раствора составила 200 нг/мл.
- 6) В микропробирку вместимостью 1,5 мл переносили 12,5 мкл матричного раствора 2 и добавляли 987,5 мкл ацетонитрила. Концентрация полученного раствора составила 100 нг/мл.
- 7) В микропробирку вместимостью 1,5 мл переносили 500 мкл калибровочного стандартного раствора 6 и добавляли 500 мкл ацетонитрила. Концентрация полученного раствора составила 50 нг/мл.
- 8) В микропробирку вместимостью 1,5 мл переносили 100 мкл калибровочного стандартного раствора 6 и добавляли 900 мкл ацетонитрила. Концентрация полученного раствора составила 10 нг/мл.
- 9) В микропробирку вместимостью 1,5 мл переносили 20 мкл калибровочного стандартного раствора 6 и добавляли 980 мкл ацетонитрила. Концентрация полученного раствора составила 2 нг/мл.

Далее, переносили 250 мкл каждого калибровочного стандартного раствора в микропробирку вместимостью 1,5 мл, добавляли 250 мкл плазмы. Конечная концентрация калибровочных стандартных растворов составляла 2500, 1000, 500, 250, 100, 50, 25, 5 и 1 нг/мл соответственно.

Пробоподготовка. К 500 мкл образца добавляли 500 мкл ацетонитрила. Тщательно пипетировали и центрифугировали 10 минут при 13200 оборотов. Надосадок отбирали в индивидуальные микропробирки и использовали для анализа.

Хроматографические условия:

Подвижная фаза А (ПФА). 0,1% CF₃COOH в воде очищенной.

Подвижная фаза Б (ПФБ). 0,1% CF₃COOH в ацетонитриле для хроматографии.

Объем инъекции: 10 мкл;

Колонка: C-18, размером $50 \times 2,1$ мм, 1,7 мкм;
Режим элюирования: изократический ПФА 15: ПФБ 85;
Скорость потока: 0,35 мл/мин;
Температура колонки: 40 °C;
Детектор: MS/MS;
Переходы, MRM: 436 -> 207;
Fragmentor: 135;
Collision energy: 30;
Cell accelerator voltage: 5;
Polarity: positive;
Gas temp: 250 °C;
Gas flow: 9 l/min;
Nebulizer: 35 psi;
Sheath gas temp: 300 °C;
Sheath gas flow: 10 l/min;
Capillary voltage: 5500 V;
Время удерживания: 0,9;

2.4. Клинико-фармакологическая характеристика ирбесартана и валсартана

Всем пациентам, включенным в исследование, были назначены селективные агонисты рецепторов ангиотензина II (типа AT₁) – ирбесартан или валсартан, либо в монотерапии, либо в комбинации с тиазидным диуретиком гидрохлоротиазидом. Из препаратов ирбесартана использовался «Апровель», «Коапровель», производитель Санофи Винтроп Индустрия, Франция.

Ирбесартан является селективным антагонистом рецепторов ангиотензина II, блокирует все физиологически значимые эффекты ангиотензина II, независимо от источника или пути его синтеза, в том числе, его сильно выраженные сосудосуживающий и альдостеронсекретирующий эффекты, реализующиеся через рецепторы типа AT₁, расположенные на поверхности гладкомышечных клеток

сосудов и в коре надпочечников. Ирбесартан не обладает агонистической активностью к АТ₁-рецепторам, чем к АТ₂-рецепторам (рецепторам, не связанным с регуляцией работы сердечно-сосудистой системы).

При однократном приеме внутрь ирбесартана в дозах до 900 мг антигипертензивный эффект носит дозозависимый характер в течение суток. Оптимальное снижение АД в течение 24 ч достигается при приеме ирбесартана 1 раз в сутки.

Антигипертензивное действие ирбесартана и тиазидных диуретиков носит аддитивный характер. У пациентов с недостаточным снижением АД при монотерапии ирбесартаном добавление к его приему низких доз гидрохлоротиазида (12,5 мг) 1 раз в сутки.

После приема внутрь ирбесартан быстро и полностью всасывается, его абсолютная биодоступность составляет приблизительно 60-80%. Одновременный прием пищи существенно не влияет на его биодоступность. После приема внутрь максимальная плазменная концентрация (C_{max}) достигается через 1,5-2 ч. Связь с белками плазмы крови составляет приблизительно 96%. Связанные с клеточными компонентами крови незначительно. Объем распределения составляет 53-93 л. Ирбесартан метаболизируется печенью путем окисления и конъюгации с глюкуроновой кислотой. Окисление ирбесартана осуществляется, главным образом, с помощью изофермента цитохрома P450 *CYP2C9*, участие изофермента *CYP3A4* в метаболизме ирбесартана является незначительным.

Ирбесартан и его метаболиты выводятся из организма через кишечник и почками. Менее 2% введенной дозы выделяется почками в виде неизменного ирбесартана. Конечный период полувыведения ирбесартана ($T_{1/2}$) составляет 11-15 ч. Общий клиренс внутривенно введенного ирбесартана составляет 157-176 мл/мин, а его почечный клиренс составляет 3-3,5 мл/мин. При ежедневном однократном приеме ирбесартана равновесная плазменная концентрация (C_{ss}) достигается через 3 дня.

Из препаратов валсартана использовался «Диован», «Кодиован», производитель Новартис Фарма ГмбХ, Германия.

После приема внутрь $C_{\max}$ валсартана в плазме крови достигается в течение 2-4 часов. Средняя абсолютная биодоступность 23%. При применении валсартана с пищей площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) уменьшается на 48%, начиная примерно с 8-го часа после приема валсартана, концентрация валсартана в плазме крови как в случае приема его натощак, так и в случае приема с пищей, одинаковая. Уменьшение AUC тем не менее не сопровождается клинически значимым снижением терапевтического эффекта, поэтому валсартан можно принимать независимо от времени приема пищи. Объем распределения (V_d) валсартана составляет 17 л, что указывает на отсутствие выраженного распределения валсартана в тканях. Валсартан в значительной степени связывается с белками сыворотки крови (94-97%), преимущественно с альбуминами.

Валсартан не подвергается выраженному метаболизму. Валсартан выводится двухфазно: α -фаза с периодом полувыведения менее 1 ч и β -фаза с периодом полувыведения 9 ч. Выводится в основном в неизменном виде через кишечник (около 83%) и почками (около 13%). Плазменный клиренс валсартана составляет около 2 л/ч и его почечный клиренс составляет 0,62 л/ч (около 30% общего клиренса). $T_{1/2}$ валсартана составляет 6 ч.

2.5. Статистическая обработка результатов

Статистический анализ и визуализация полученных данных проводилось с использованием среды для статистических вычислений R 4.3.1 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Описательные статистики для количественных переменных без выраженной асимметрии условных выборочных распределений представлены в виде среднего ($\pm$ стандартное отклонение), для количественных переменных с выраженной асимметрией (абсолютное значений коэффициента асимметрии $>1,96$) – в виде медианы (1-ый и 3-ий выборочные квартили). Описательные статистики для качественных переменных представлены в виде числа наблюдений (относительная

частота). Для сравнения групп в отношении качественных переменных использовался точный тест Фишера (в том числе с поправкой Холма при множественных попарных сравнениях), при сравнении двух независимых групп в отношении количественных переменных использовались t-тест Уэлча и тест Манна-Уитни, при сравнении трех групп – тест Краскела-Уоллиса и тест Данна с поправкой Холма при проведении попарных post-hoc сравнений. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для анализа соответствия эмпирического распределения генотипов теоретическому, определяемому равновесием Харди-Вайнберга использовался тест отношения правдоподобия.

Для корреляционного анализа использовался коэффициент ранговой корреляции ρ Спирмена с соответствующими 95% доверительными интервалами (95% ДИ), при наличии статистически значимой корреляции между количественными показателями проводилась оценка регрессионных коэффициентов (с соответствующими 95% ДИ) в однофакторных регрессионных моделях. Для оценки силы и статистической значимости ассоциации количественных предикторов с бинарными исходами использовались однофакторные логистические регрессионные модели, оценка коэффициентов в которых проводилась с поправкой Firth (1993) для редких исходов.

При сравнительном анализе эффектов генотипов с изменениями показателей САД, ДАД и ЧСС использовались линейные регрессионные модели с включением термина взаимодействия между генотипом и применяемым препаратом и робастными стандартными ошибками регрессионных коэффициентов. Для оценки относительного вклада концентрации препаратов в качестве посредника (медиатора) выявленных эффектов генотипов строились две линейные регрессионные модели: двухфакторная модель исхода с включением генотипа и концентрации и однофакторная модель концентрации в зависимости от генотипа, с помощью которых проводилась оценка полного и частного эффектов генотипа и отношения коэффициентов (суммы коэффициентов) для расчета доли эффекта генотипа, опосредованной концентрацией (стандартная ошибка оценивалась с

использованием непараметрического бутстрапа). Ассоциацию считали статистически значимой при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПОПУЛЯЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Изучение частоты носительства клинически значимых фармакогенетических маркеров, ассоциированных с риском развития артериальной гипертензии и особенностями фармакологического ответа на антигипертензивную терапию блокаторами рецепторов ангиотензина II в Московском регионе

Выбор генов-кандидатов для популяционной части исследования основан на ген-кандидат подходе с учетом особенностей фармакокинетики и фармакодинамики ирбесартана и валсартана (Таблица 11). Всего было проанализировано 6 клинически значимых маркеров по 5 генам-кандидатам среди пациентов с АГ жителей Московского региона.

Таблица 11 – Гены-кандидаты фармакогенетического анализа, которые могут играть важную роль в прогнозировании фармакологического ответа на блокаторы рецепторов ангиотензина II

Лекарственное средство	Фармакокинетические гены-кандидаты	Фармакодинамические гены-кандидаты
Ирбесартан	<i>CYP2C9</i>	<i>AGT, AGTR1, CYP11B2, ACE</i>
Валсартан		<i>AGT, AGTR1, CYP11B2, ACE</i>

Распределение частоты носительства клинически значимых фармакогенетических маркеров, ассоциированных с индивидуальными особенностями фармакологического ответа на блокаторы рецепторов ангиотензина II среди пациентов с АГ 1-2 степени Московского региона представлено в таблице 12. Статистически значимых отличий в отношении частоты генотипов между группами пациентов, принимающих ирбесартан или валсартан, выявлено не было.

Таблица 12 – Распределение частоты носительства изучаемых фармакогенетических маркеров у пациентов с АГ 1-2 степени в группах терапии ирбесартаном и валсартаном.

Локус	Все пациенты	Ирбесартан	Валсартан	p
<i>CYP2C9</i> с.430 (Arg144Cys)				0,161
*1/*1	141 (78,8%)	65 (78,3%)	76 (79,2%)	
*1/*2	34 (19%)	18 (21,7%)	16 (16,7%)	
*2/*2	4 (2,2%)	0 (0%)	4 (4,2%)	
*1	316 (88,3%)	148 (46,8%)	168 (53,2)	
*2	42 (11,7%)	18 (42,9%)	24 (57,1%)	
<i>CYP2C9</i> с.1075 (Ile359Leu)				0,441
*1/*1	146 (81,6%)	70 (84,3%)	76 (79,2%)	
*1/*3	33 (18,4%)	13 (15,7%)	20 (20,8%)	
*3/*3	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
*1	325 (90,8%)	153 (47,1%)	172 (52,9%)	
*3	33 (9,2%)	13 (39,4%)	20 (60,6%)	
<i>AGTR1</i> (A1166C)				0,873
A/A	85 (47,5%)	41 (49,4%)	44 (45,8%)	
A/C	80 (44,7%)	36 (43,4%)	44 (45,8%)	
C/C	14 (7,8%)	6 (7,2%)	8 (8,3%)	
A	250 (69,8%)	118 (47,2%)	132 (52,8%)	
C	108 (30,2%)	48 (44,4%)	60 (55,6%)	
<i>AGT</i> (M235T)				0,083
T/T	45 (25,1%)	25 (30,1%)	20 (20,8%)	
C/T	98 (54,7%)	38 (45,8%)	60 (62,5%)	
C/C	36 (20,1%)	20 (24,1%)	16 (16,7%)	
T	188 (52,5%)	88 (46,8%)	100 (53,2%)	
C	170 (47,5%)	78 (45,9%)	92 (54,1%)	
<i>ACE</i> (I/D)				0,981
I/I	51 (28,5%)	23 (27,7%)	28 (29,2%)	
I/D	83 (46,4%)	39 (47%)	44 (45,8%)	

Продолжение Таблицы 12

D/D	45 (25,1%)	21 (25,3%)	24 (25%)	
I	185 (51,7%)	85 (45,9%)	100 (54,1%)	
D	173 (48,3%)	81 (46,8%)	92 (53,2%)	
<i>CYP11B2</i> (C-344T)				0,34
C/C	38 (21,2%)	14 (16,9%)	24 (25%)	
C/T	90 (50,3%)	46 (55,4%)	44 (45,8%)	
T/T	51 (28,5%)	23 (27,7%)	28 (29,2%)	
C	166 (46,4%)	74 (44,6%)	92 (55,4%)	
T	192 (53,6%)	92 (47,9%)	100 (52,1%)	

Нами не было выявлено статистически значимых отклонений наблюдаемой частоты генотипов от теоретической, определяемой равновесием Харди-Вайнберга (Рисунок 4): полиморфный локус с.430 (Arg144Cys) гена *CYP2C9* ($\chi^2=0,62$, $p=0,43$), полиморфный локус с.1075 (Ile359Leu) гена *CYP2C9* ($\chi^2=0,91$, $p=0,341$), полиморфный локус с.1166 (A1166C) гена *AGTR1* ($\chi^2=0,45$, $p=0,5$), полиморфный локус с.4072 (M235T/C4072T) гена *AGT* ($\chi^2=1,43$, $p=0,232$), полиморфный локус гена *ACE* (I/D полиморфизм) ($\chi^2=0,72$, $p=0,397$), полиморфный локус с. -344 (C-344T) гена *CYP11B2* ($\chi^2=0,003$, $p=0,96$).

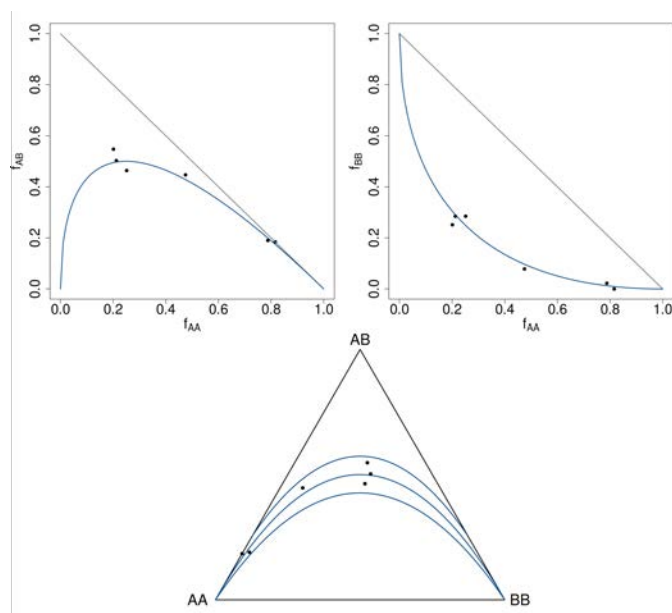


Рисунок 4 – Соответствие наблюдаемой частоты генотипов от теоретической, определяемой равновесием Харди-Вайнберга

На рисунке 5 представлены результаты анализа частоты встречаемости комбинаций аллелей риска развития АГ среди пациентов с впервые выявленной АГ 1-2 степени Московского региона. 29 пациентов, что соответствовало 16,2%, были носителями комбинаций нефункциональных аллелей (аллелей риска) по генам фармакодинамики блокаторов РААС *AGTR1* (С-аллель), *AGT* (С-аллель), *ACE* (D-аллель), *CYP11B2* (Т-аллель), у 19 больных (10,6%) определялись одновременно аллели риска по генам *AGT* (С-аллель), *ACE* (D-аллель), *CYP11B2* (Т-аллель), у 16 (8,9%) – по *AGT* (С-аллель), *CYP11B2* (Т-аллель), у 13 пациентов (7,3%) – по *ACE* (D-аллель), *CYP11B2* (Т-аллель), у 11 больных (6,1%) – по *AGT* (С-аллель), *ACE* (D-аллель), у 10 (5,6%) – по *AGTR1* (С-аллель), *AGT* (С-аллель), *ACE* (D-аллель), *CYP11B2* (Т-аллель). При этом, по генетическим полиморфизмам гена *CYP2C9*, отвечающему за метаболизм БРА, нефункциональных аллелей выявлено у них не было.

У 11 пациентов (6,1%) определялась комбинация аллелей риска по генам фармакодинамики и метаболизма БРА, по *CYP2C9*2* (Arg144Cys), *AGT* (С-аллель), *ACE* (D-аллель), *CYP11B2* (Т-аллель), у 10 пациентов (5,6%) – по *CYP2C9*2* (Arg144Cys), *AGTR1* (С-аллель), *AGT* (С-аллель), *ACE* (D-аллель), у 8 пациентов (4,5%) – по *CYP2C9*3* (Ile359Leu), *AGTR1* (С-аллель), *AGT* (С-аллель), *ACE* (D-аллель), *CYP11B2* (Т-аллель), у 7 (3,9%) – по *CYP2C9*2* (Arg144Cys), *AGTR1* (С-аллель), *AGT* (С-аллель), *ACE* (D-аллель), *CYP11B2* (Т-аллель). Частота встречаемости комбинации аллелей риска по генетическим полиморфизмам *CYP2C9*2* (Arg144Cys) и по *CYP2C9*3* (Ile359Leu) гена метаболизма БРА, определялась менее чем у 1% пациентов.

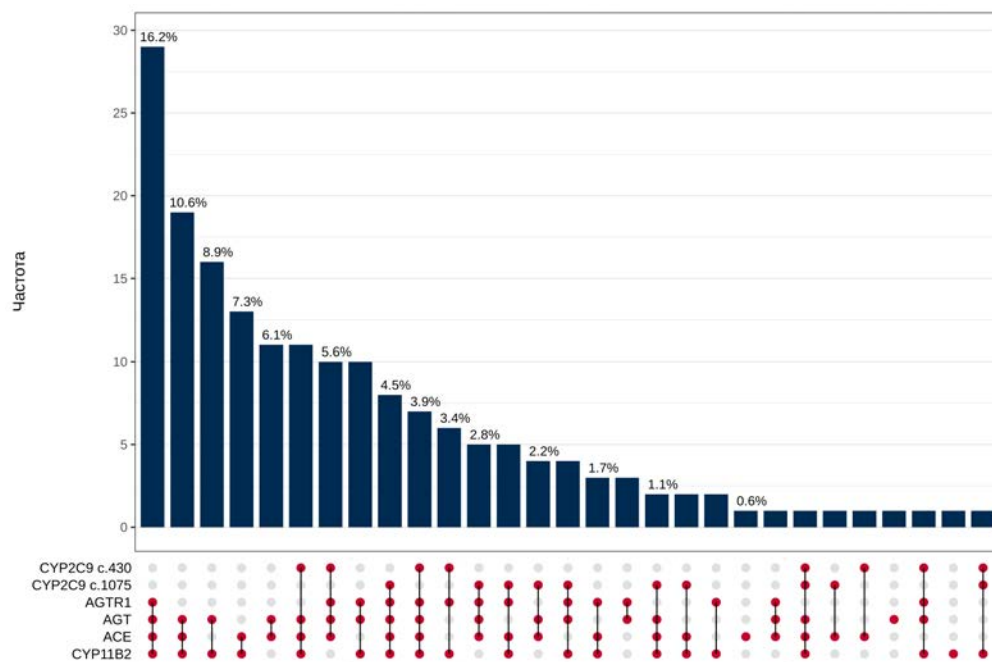


Рисунок 5 – Частота встречаемости комбинаций аллелей риска развития АГ в исследуемой когорте пациентов

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ИРБЕСАРТАНА И ВАЛСАРТАНА У ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ 1-2 СТЕПЕНИ

4.1. Изучение влияния носительства отобранных в исследование фармакогенетических маркеров на уровень минимальной равновесной концентрации ирбесартана и валсартана в группах пациентов, находящихся на моно- и комбинированной терапии

В таблице 13 и на рисунке 6 представлены результаты сравнительного анализа минимальной равновесной концентрации препаратов в зависимости от применения гидрохлоротиазида. При проведении монотерапии достигалась более высокая концентрация ирбесартана ($p < 0,001$) и валсартана ($p = 0,011$).

Таблица 13 – Результаты фармакокинетического исследования (минимальная равновесная концентрация препаратов, нг/мл) в группах пациентов

Все пациенты, Ме, (Q1-Q3)	Монотерапия, Ме, (Q1-Q3)	Двойная терапия, Ме, (Q1-Q3)	p
<i>Ирбесартан</i>			
2007 (1732–2554)	2438 (1990–2672)	1776 (1680–2293)	<0,001
<i>Валсартан</i>			
1163 (727–1537)	1504 (1428–1580)	1048 (688–1529)	0,011

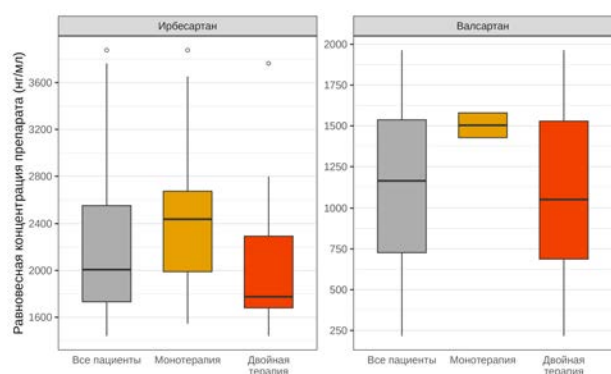


Рисунок 6 – Минимальная равновесная концентрация препаратов через 3 недели фармакотерапии в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Значения минимальной равновесной концентрации ирбесартана в группе пациентов находящихся на монотерапии были значимо выше у носителей генотипа *1/*1 по полиморфному маркеру *CYP2C9* (Arg144Cys) ($p < 0,001$), генотипа *1/*1 по полиморфному маркеру *CYP2C9* (Ile359Leu) ($p = 0,009$), генотипа A/A по полиморфному маркеру *AGTR1* (A1166C) ($p = 0,035$), комбинации генотипов A/C и C/C по полиморфному маркеру *AGTR1* (A1166C) ($p = 0,01$), комбинации генотипов C/C и C/T по полиморфному маркеру *AGT* (M235T) ($p = 0,018$), генотипа T/T по полиморфному маркеру *AGT* (M235T) ($p = 0,061$), комбинации генотипов I/D и D/D по полиморфному маркеру *ACE* (I/D полиморфизм) ($p = 0,001$), генотипа T/T по полиморфному маркеру *CYP11B2* (C-344T) ($p = 0,046$), комбинации генотипов C/T и C/C по полиморфному маркеру *CYP11B2* (C-344T) ($p = 0,011$) по сравнению с пациентами, которые получали комбинированную терапию с гидрохлоротиазидом.

Значения минимальной равновесной концентрации валсартана в группе пациентов находящихся на монотерапии были значимо выше у носителей генотипа *1/*1 по полиморфному маркеру *CYP2C9* (Arg144Cys) ($p = 0,015$), генотипа *1/*1 по полиморфному маркеру *CYP2C9* (Ile359Leu) ($p = 0,059$), комбинации генотипов C/C и C/T по полиморфному маркеру *AGT* (M235T) ($p = 0,007$), генотипа I/I по полиморфному маркеру *ACE* (I/D полиморфизм) ($p = 0,037$), генотипа T/T по полиморфному маркеру *CYP11B2* (C-344T) ($p = 0,037$) по сравнению с пациентами, которые получали комбинированную терапию с гидрохлоротиазидом (Таблица 14).

Таблица 14 – Минимальная равновесная концентрация ирбесартана и валсартана в зависимости от генотипа изучаемых полиморфных маркеров в группах пациентов, находящихся на моно- и комбинированной терапии

Ген	Генотип	Ирбесартан, Ме, (Q1-Q3)			Валсартан, Ме, (Q1-Q3)		
		монотерапия	двойная терапия	p	монотерапия	двойная терапия	p
<i>CYP2C9</i> (Arg144Cys)	*1/*1	2226 (1944–2677) [n=26]	1744 (1669–1914) [n=39]	< 0,001	1504 (1428–1580) [n=8]	1002 (688–1529) [n=68]	0,015
	*1/*2 *2/*2	2537 (2474–2627) [n=7]	2573 (2376–2617) [n=11]	0,928	—	1095 (776–1327) [n=20]	—
<i>CYP2C9</i> (Ile359Leu)	*1/*1	2218 (1922–2472) [n=24]	1757 (1678–2152) [n=46]	0,009	1504 (1428–1580) [n=8]	994 (586–1562) [n=68]	0,059
	*1/*3	2855 (2689–2950) [n=9]	2777 (2735–3039) [n=4]	0,94	—	1231 (1002–1355) [n=20]	—
<i>AGTR1</i> (A1166C)	A/A	2452 (2026–2642) [n=17]	1906 (1722–2381) [n=24]	0,035	1504 (1428–1580) [n=8]	1327 (740–1562) [n=36]	0,147
	A/C C/C	2392 (1947–2676) [n=16]	1749 (1655–2247) [n=26]	0,01	—	1002 (519–1355) [n=52]	—
<i>AGT</i> (M235T)	C/C C/T	2168 (1883–2568) [n=21]	1746 (1678–2049) [n=37]	0,018	1504 (1428–1580) [n=8]	1095 (746–1368) [n=68]	0,007
	T/T	2590 (2396–2766) [n=12]	2303 (1789–2573) [n=13]	0,061	—	688 (519–1562) [n=20]	—
<i>ACE</i> (I/D полиморфизм)	I/I	2568 (2268–2672) [n=9]	2245 (1940–2573) [n=14]	0,219	1580 (1580–1580) [n=4]	936 (746–1327) [n=24]	0,037
	I/D D/D	2392 (1960–2609) [n=24]	1746 (1672–1971) [n=36]	0,001	1428 (1428–1428) [n=4]	1116 (662–1537) [n=64]	0,215
<i>CYP11B2</i> (C- 344T)	T/T	2268 (2026–2568) [n=9]	1687 (1644–1878) [n=14]	0,046	1580 (1580–1580) [n=4]	1225 (994–1529) [n=24]	0,037
	C/C C/T	2455 (1985–2706) [n=24]	1895 (1740–2549) [n=36]	0,011	1428 (1428–1428) [n=4]	889 (569–1416) [n=64]	0,097

Примечание: *CYP2C9* (Arg144Cys) – полиморфный маркер CYP2C9*2 гена цитохрома P450, семейства 2, подсемейство С, полипептид 9; *CYP2C9* (Ile359Leu) – полиморфный маркер CYP2C9*3 гена цитохрома P450, семейства 2, подсемейство С, полипептид 9; *AGTR1* (A1166C) – полиморфный маркер A1166C гена рецептора к ангиотензину II 1 типа; *AGT* (M235T) – полиморфный маркер M235T гена ангиотензиногена; *ACE* (I/D полиморфизм) – I/D полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента; *CYP11B2* (C-344T) – полиморфный маркер C-344T гена альдостерон синтазы

В ходе сравнительного анализа нами было установлено различие в отношении влияния генотипа *CYP2C9* Arg144Cys при применении ирбесартана и валсартана ($p=0,002$, Таблица 15 и Рисунок 7), носительство аллеля *2 у пациентов, получавших ирбесартан было статистически значимо ассоциировано с более высокой концентрацией ирбесартана ($p<0,001$), среди пациентов, получавших валсартана не было выявлено статистически значимой связи равновесной концентрации препарата с генотипом по данному локусу ($p=0,854$).

Таблица 15 – Минимальная равновесная концентрация препаратов в зависимости от генотипа *CYP2C9* Arg144Cys

Препарат	*1/*1, Ме, (Q1-Q3)	*1/*2 *2/*2, Ме, (Q1-Q3)	p
Ирбесартан	1856 (1684–2303)	2557 (2472–2630)	<0,001
Валсартан	1231 (688–1562)	1095 (776–1327)	0,854

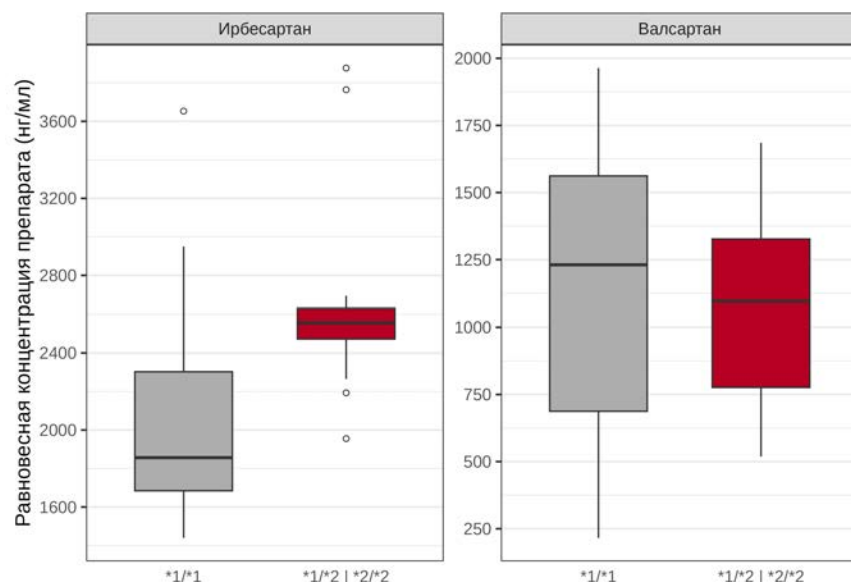


Рисунок 7 – Минимальная равновесная концентрация препаратов через 3 недели фармакотерапии в группах пациентов ирбесартана и валсартана в зависимости в зависимости от генотипа *CYP2C9* Arg144Cys

В отношении влияния генотипа *CYP2C9* Ile359Leu также выявлено различие концентрации при применении ирбесартана и валсартана ($p<0,001$, Таблица 16 и Рисунок 8), носительство аллеля *3 у пациентов, получавших ирбесартан было

статистически значимо ассоциировано с более высокой концентрацией ирбесартана ($p < 0,001$), среди пациентов, получавших валсартана не было выявлено статистически значимой связи равновесной концентрации препарата с генотипом по данному локусу ($p = 0,854$).

Таблица 16 – Минимальная равновесная концентрация препаратов в зависимости от генотипа *CYP2C9* Ile359Leu

Препарат	*1/*1, Ме, (Q1-Q3)	*1/*3, Ме, (Q1-Q3)	p
Ирбесартан	1914 (1690–2346)	2798 (2689–2950)	<0,001
Валсартан	1095 (586–1580)	1231 (1002–1355)	0,854

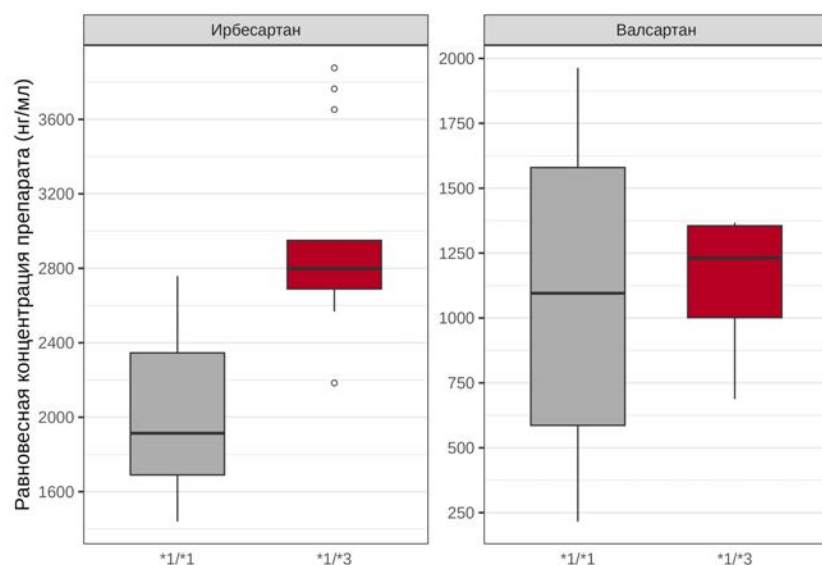


Рисунок 8 – Минимальная равновесная концентрация препаратов через 3 недели фармакотерапии в группах пациентов ирбесартана и валсартана в зависимости в зависимости от генотипа *CYP2C9* Ile359Leu

Отмечалась тенденция к наличию ассоциации между генотипом по локусу *AGTR1* A1166C с достигнутой равновесной концентрацией при применении ирбесартана и валсартана ($p = 0,086$, Таблица 17 и Рисунок 9), статистически значимой ассоциации данного полиморфного сайта с концентрацией ирбесартана установлено не было ($p = 0,55$), гетерозиготы по данному локусу, принимавшие

валсартан характеризовались статистически значимо меньшей концентраций препарата по сравнению с гомозиготами A/A ($p=0,001$) и C/C ($p=0,032$).

Таблица 17 – Минимальная равновесная концентрация препаратов в зависимости от генотипа *AGTR1* A1166C

Препарат	A/A, Ме, (Q1-Q3)	A/C, Ме, (Q1-Q3)	C/C, Ме, (Q1-Q3)	p
Ирбесартан	2049 (1745–2573)	1914 (1720–2488)	1982 (1693–2508)	0,55
Валсартан	1428 (740–1580)	776 (505–1355)	1315 (1002–1629)	<0,001

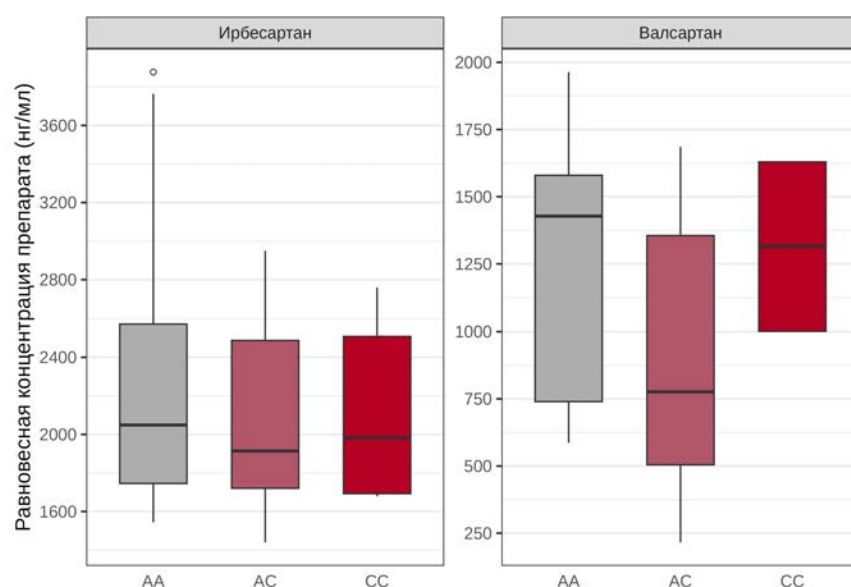


Рисунок 9 – Минимальная равновесная концентрация препаратов через 3 недели фармакотерапии в группах пациентов ирбесартана и валсартана в зависимости в зависимости от генотипа *AGTR1* A1166C

Влияние генотипа *AGT* M235T на равновесную концентрацию статистически значимо отличалось между пациентами, получавшими ирбесартан и валсартан ($p=0,001$, Таблица 18 и Рисунок 10). Применение ирбесартана гомозиготами T/T было ассоциировано с более высокой равновесной концентрацией по сравнению с гетерозиготами ($p=0,019$) и гомозиготами T/T ($p=0,017$), группе пациентов, получавших валсартан отмечена тенденция к более низкой концентрации у гомозигот T/T по сравнению с гетерозиготами и гомозиготами C/C ($p=0,058$).

Таблица 18 – Минимальная равновесная концентрация препаратов в зависимости от генотипа *AGT* M235T

Препарат	C/C, Me, (Q1-Q3)	C/T, Me, (Q1-Q3)	T/T, Me, (Q1-Q3)	p
Ирбесартан	1788 (1633–2341)	1909 (1707–2346)	2476 (1969–2672)	0,009
Валсартан	1380 (1172–1568)	1095 (740–1428)	688 (519–1562)	0,058

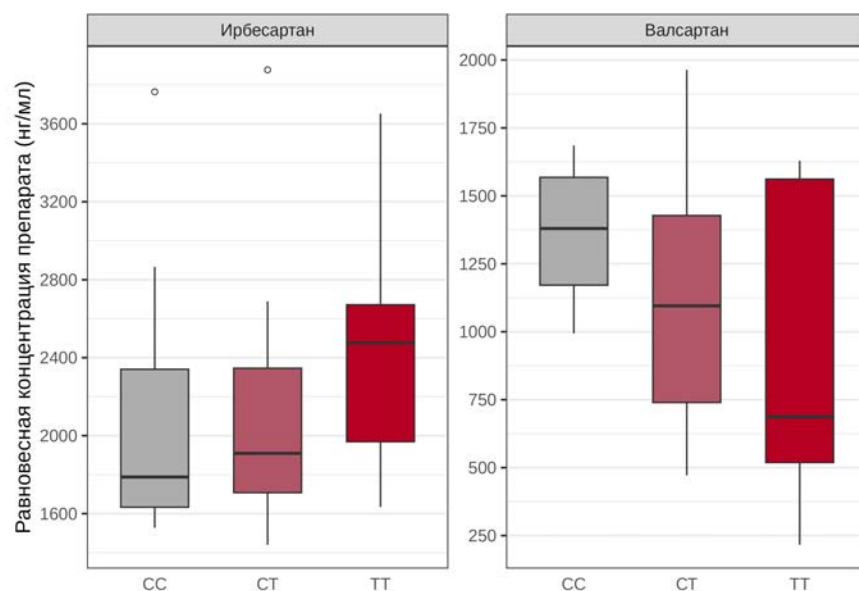


Рисунок 10 – Минимальная равновесная концентрация препаратов через 3 недели фармакотерапии в группах пациентов ирбесартана и валсартана в зависимости от генотипа *AGT* M235T

Генотип полиморфного локуса *ACE* оказывал различное влияние на равновесную концентрацию ирбесартана и валсартана ($p=0,003$, Таблица 19 и Рисунок 11). У гомозигот D/D, получавших ирбесартан, отмечена статистически значимо меньшая концентрация препарата по сравнению с гомозиготами I/I ($p=0,013$), при других попарных сравнениях статистически значимых отличий не выявлено ($p=0,176$). Среди пациентов, получавших валсартан, наименьшей концентрацией характеризовались гомозиготы I/I и гетерозиготы, при этом различия были статистически значимыми при сравнении концентрации препарата между гомозиготами D/D и гетерозиготами ($p=0,024$).

Таблица 19 – Минимальная равновесная концентрация препаратов в зависимости от генотипа *ACE* I/D

Препарат	I/I, Ме, (Q1-Q3)	I/D, Ме, (Q1-Q3)	D/D, Ме, (Q1-Q3)	p
Ирбесартан	2346 (1973–2616)	2007 (1682–2559)	1789 (1690–2026)	0,016
Валсартан	1095 (746–1580)	1002 (519–1428)	1492 (740–1685)	0,03

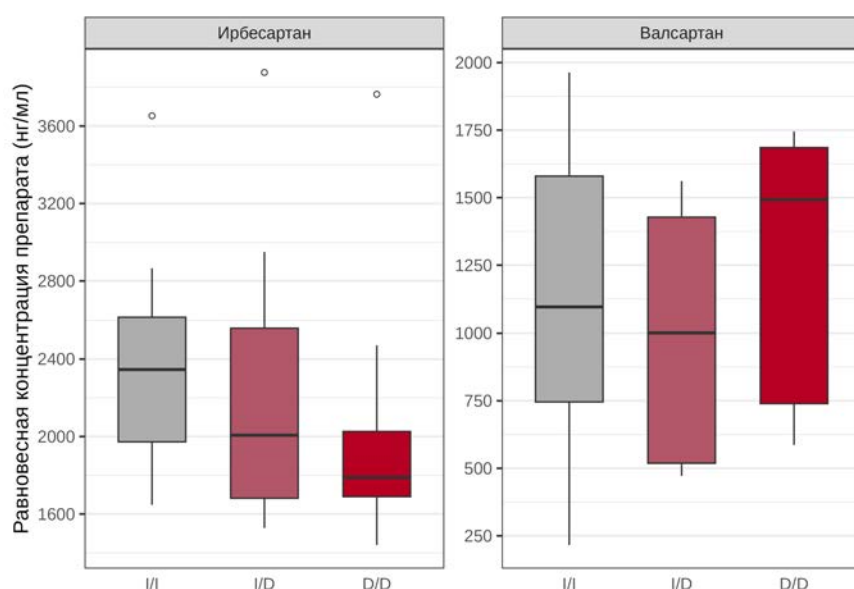


Рисунок 11 – Минимальная равновесная концентрация препаратов через 3 недели фармакотерапии в группах пациентов ирбесартана и валсартана в зависимости от генотипа *ACE* I/D

Была отмечена тенденция к наличию связи между равновесной концентрацией исследуемых сартанов и генотипа *CYP11B2* C-344T, при этом связь статистически значимо зависела от препарата ($p=0,007$, Таблица 20 и Рисунок 12). Гетерозиготы, принимавшие ирбесартан, характеризовались наиболее высокой концентрацией препарата, наименьшая концентрация валсартана была выявлена у гомозигот C/C, а наиболее высокая – у гомозигот T/T.

Таблица 20 – Минимальная равновесная концентрация препаратов в зависимости от генотипа *CYP11B2* C-344T

Препарат	C/C, Ме, (Q1-Q3)	C/T, Ме, (Q1-Q3)	T/T, Ме, (Q1-Q3)	p
Ирбесартан	1945 (1747–2410)	2229 (1755–2629)	1830 (1655–2307)	0,055

Продолжение Таблицы 20

Валсартан	889 (688–1428)	1231 (505–1629)	1355 (994–1580)	0,072
-----------	----------------	-----------------	-----------------	-------

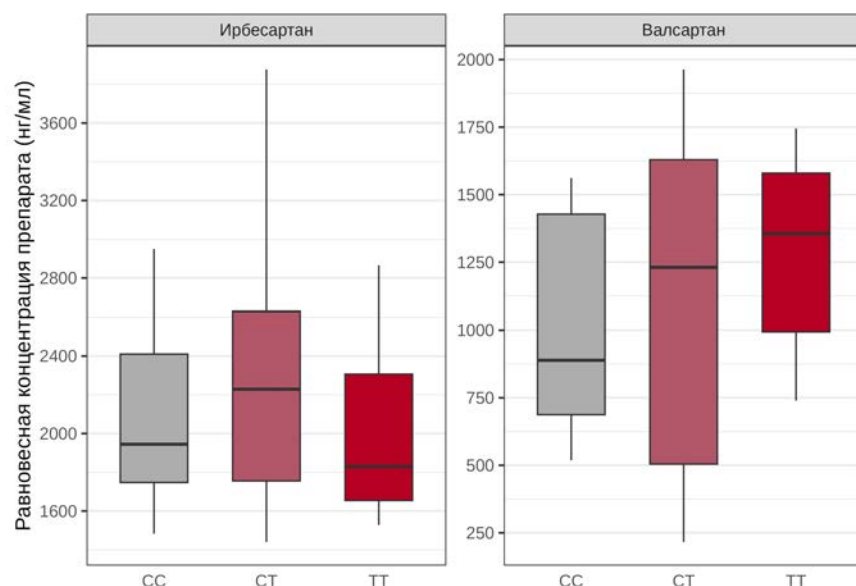


Рисунок 12 – Минимальная равновесная концентрация препаратов через 3 недели фармакотерапии в группах пациентов ирбесартана и валсартана в зависимости от генотипа *CYP11B2* C-344T

4.2. Изучение влияния уровня минимальной равновесной концентрации ирбесартана и валсартана на показатели эффективности антигипертензивной терапии

Статистически значимой корреляции равновесной концентрации валсартана с изменением уровня офисного САД через 3 недели монотерапии выявлено не было ($\rho = -0,48$ [95% ДИ: $-0,88; 0,34$], $p = 0,243$), увеличение концентрации на каждые 100 нг/мл было ассоциировано со снижением офисного САД в среднем на 3,25 [95% ДИ: $-8,27; 1,78$] мм рт. ст. (Рисунок 13), при проведении двойной терапии была выявлена тенденция к наличию корреляции равновесной концентрации валсартана с выраженностью изменений офисного САД ($\rho = -0,18$ [95% ДИ: $-0,38; 0,03$], $p = 0,088$), увеличение концентрации на каждые 100 нг/мл было ассоциировано со снижением офисного САД в среднем на 0,49 [95% ДИ: $-1,01; 0,03$] мм рт. ст. (Рисунок 14). Различия в отношении размера ассоциации концентрации валсартана

и выраженности снижения офисного САД между группами монотерапии и двойной терапии не были статистически значимыми ($p=0,237$).

Равновесная концентрация ирбесартана статистически значимо коррелировала с выраженностью изменений офисного САД как при монотерапии ($\rho = -0,47$ [95% ДИ: $-0,7$; $-0,15$], $p=0,005$), так и при двойной терапии ($\rho = -0,73$ [95% ДИ: $-0,84$; $-0,57$], $p<0,001$), увеличение концентрации ирбесартана на 100 нг/мл было ассоциировано со снижением офисного САД в среднем на 1,23 [95% ДИ: $-1,71$; $-0,76$] мм рт. ст. при монотерапии (Рисунок 15) и на 1,41 [95% ДИ: $-1,75$; $-1,08$] мм рт. ст. при двойной терапии (Рисунок 16). Статистически значимых отличий в силе ассоциации между равновесной концентрацией препарата и выраженностью изменения офисного САД через 3 недели терапии между группами монотерапии и двойной терапии не выявлено ($p=0,415$).

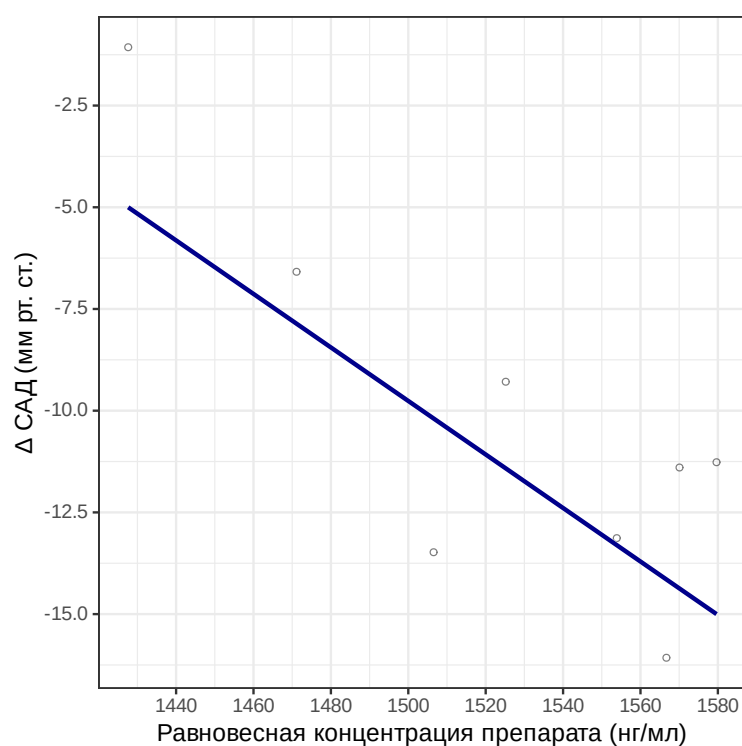


Рисунок 13 – Динамика офисного САД через 3 недели в зависимости от равновесной концентрации валсартана при монотерапии

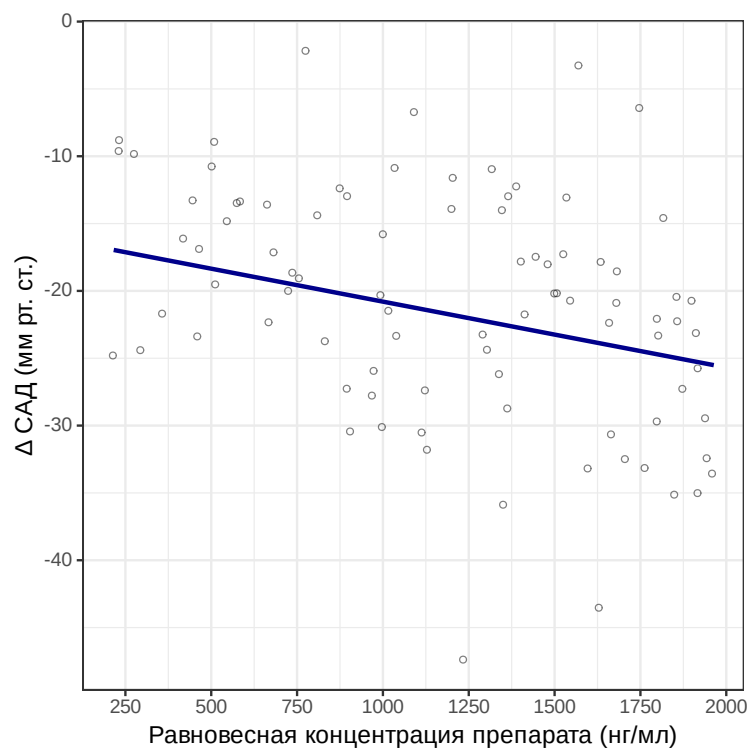


Рисунок 14 – Динамика офисного САД через 3 недели в зависимости от равновесной концентрации валсартана при двойной терапии

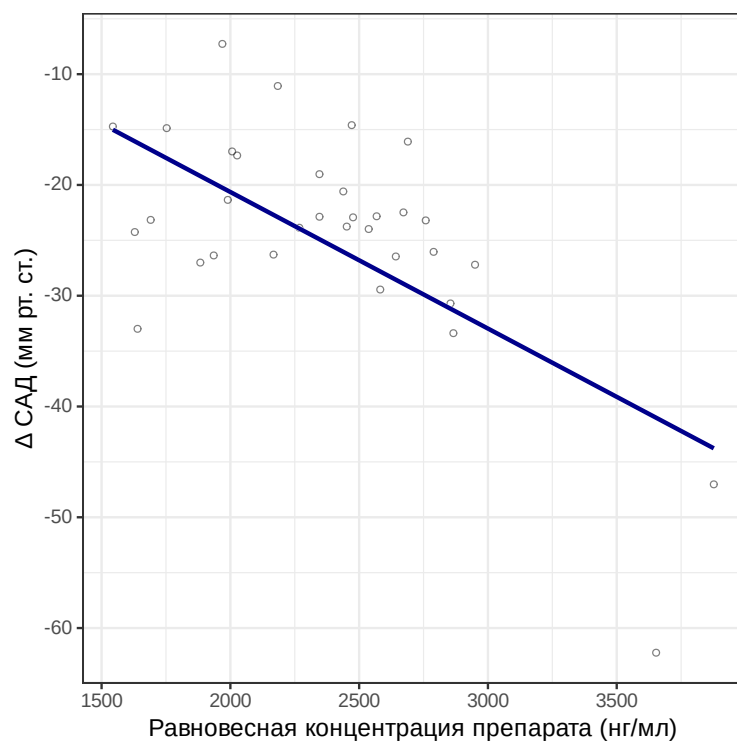


Рисунок 15 – Динамика офисного через 3 недели в зависимости от равновесной концентрации ирбесартана при монотерапии

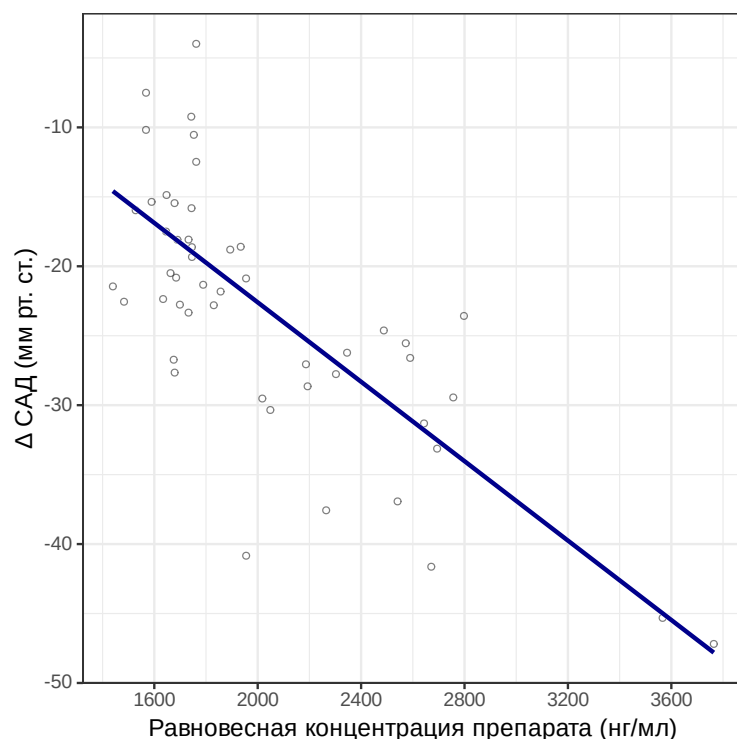


Рисунок 16 – Динамика офисного САД через 3 недели в зависимости от равновесной концентрации ирбесартана при двойной терапии

Статистически значимой корреляции равновесной концентрации валсартана с изменением уровня офисного ДАД через 3 недели монотерапии выявлено не было ($\rho = -0,07$ [-0,74; 0,6], $p=0,882$), увеличение концентрации на каждые 100 нг/мл было ассоциировано со снижением офисного ДАД в среднем на 0,86 [95% ДИ: -14,8; 13] мм рт. ст. (Рисунок 17), при проведении двойной терапии была выявлена тенденция к наличию корреляции равновесной концентрации валсартана с выраженностью изменений офисного ДАД ($\rho = -0,2$ [95% ДИ: -0,4; 0,01], $p=0,058$), увеличение концентрации на каждые 100 нг/мл было ассоциировано со снижением офисного ДАД в среднем на 0,66 [95% ДИ: -1,18; 0,03] мм рт. ст. (Рисунок 18). Различия в отношении размера ассоциации концентрации валсартана и выраженности снижения офисного ДАД между группами монотерапии и двойной терапии не были статистически значимыми ($p=0,435$).

При монотерапии была отмечена тенденция к наличию корреляции между равновесной концентрацией ирбесартана и выраженности изменений офисного ДАД ($\rho = -0,31$ [95% ДИ: -0,59; 0,04], $p=0,078$), при двойной терапии была отмечена

статистически значимая корреляция между данным показателями ($\rho = -0,66$ [95% ДИ: -0,79; -0,46], $p < 0,001$), увеличение концентрации ирбесартана на 100 нг/мл было ассоциировано со снижением офисного ДАД в среднем на 0,57 [95% ДИ: -1,01; -0,13] мм рт. ст. при монотерапии (Рисунок 19) и на 1,32 [95% ДИ: -1,76; -0,87] мм рт. ст. при двойной терапии (Рисунок 20). Статистически значимых отличий в силе ассоциации между равновесной концентрацией препарата и выраженностью изменения офисного ДАД через 3 недели терапии между группами монотерапии и двойной терапии не выявлено ($p = 0,248$).

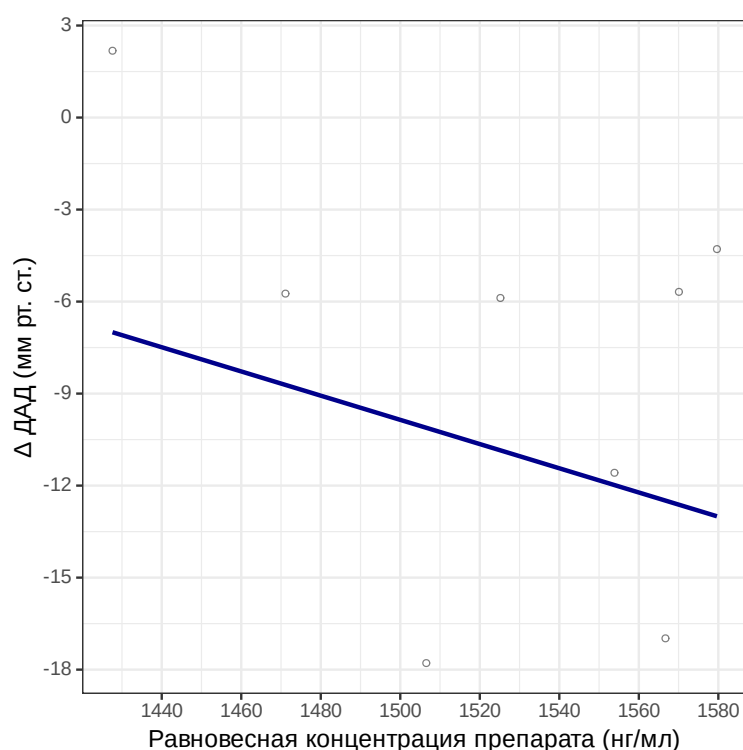


Рисунок 17 – Динамика офисного ДАД через 3 недели в зависимости от равновесной концентрации валсартана при монотерапии

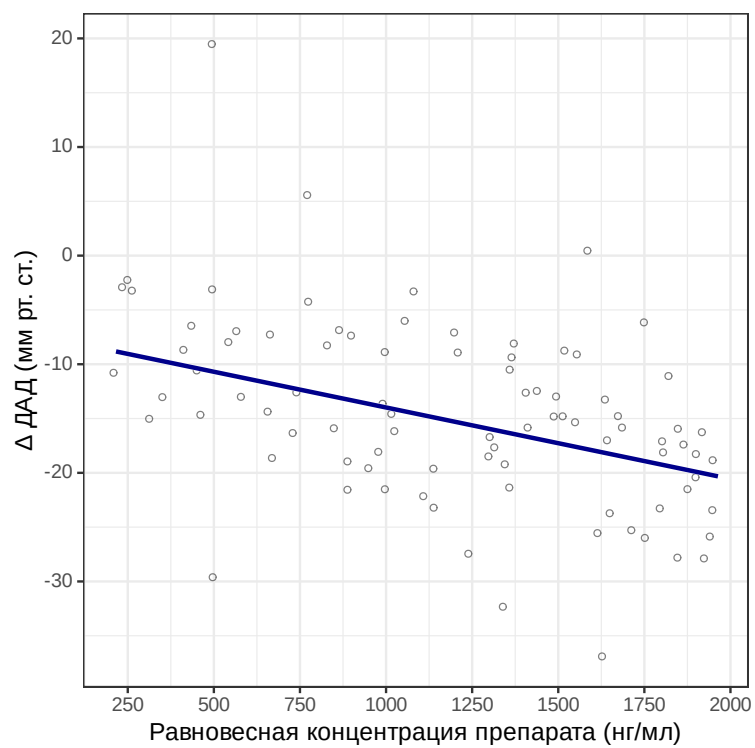


Рисунок 18 – Динамика офисного ДАД через 3 недели в зависимости от равновесной концентрации валсартана при двойной терапии

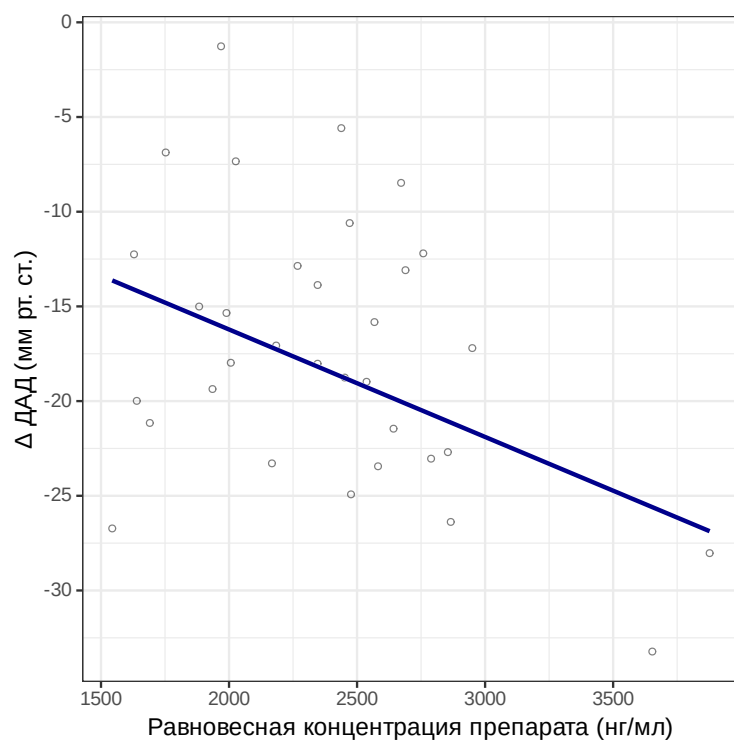


Рисунок 19 – Динамика офисного ДАД через 3 недели в зависимости от равновесной концентрации ирбесартана при монотерапии

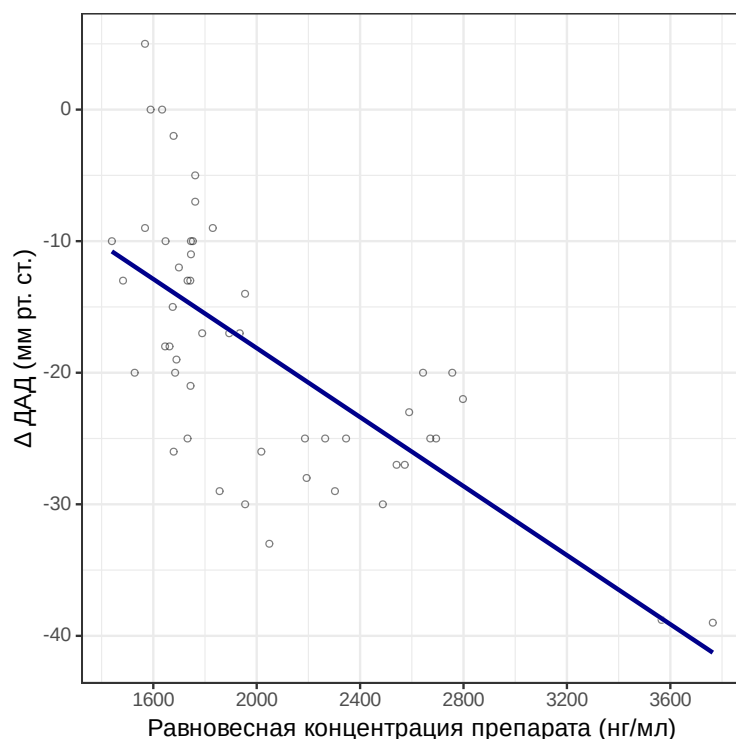


Рисунок 20 – Динамика офисного ДАД через 3 недели в зависимости от равновесной концентрации ирбесартана при двойной терапии

В таблице 21 представлены результаты изменений САД, ДАД и ЧСС в ходе терапии и минимальной равновесной концентрации препарата. У пациентов, принимавших ирбесартан было выявлено статистически значимо более выраженное снижение офисного САД и ДАД (в среднем на 1,26 [95% ДИ: -1,51; -1] мм рт. ст. и на 0,86 [95% ДИ: -1,16; -0,55] мм рт. ст. при увеличении концентрации на каждые 100 нг/мл) при промежуточной оценке, статистически значимой ассоциации данных показателей с концентрацией валсартана установлено не было, однако, среди пациентов, получавших валсартан при промежуточной оценке выявлено статистически значимо менее выраженное снижение офисного ЧСС в среднем на 0,25 [95% ДИ: 0; 0,5] ударов в минуту при увеличении концентрации на каждые 100 нг/мл. При оценке в конце исследования, увеличение концентрации ирбесартана на каждые 100 нг/мл сопровождалось в среднем на 0,25 [95% ДИ: -0,14; 0,64] мм рт. ст. менее выраженное снижение офисного ДАД, увеличение концентрации валсартана на каждые 100 нг/мл было статистически значимо ассоциировано с меньшим снижением офисного САД в среднем на 0,41 [95% ДИ:

0,02; 0,79] мм рт. ст. и офисной ЧСС в среднем на 0,38 [95% ДИ: 0,21; 0,55] ударов в минуту. У пациентов, получавших ирбесартан было установлено менее выраженное снижение вариабельности дневного САД в среднем на 0,19 [95% ДИ: 0,02; 0,36] мм рт. ст. при увеличении достигнутой равновесной концентрации на 100 нг/мл, а также тенденция к наличию корреляции концентрации препарата с меньшим эффектом препарата на изменение дневного и ночного ДАД ($\rho = 0,21$ [95% ДИ: -0,01; 0,41] и 0,2 [95% ДИ: -0,02; 0,4], соответственно), а также на изменение вариабельности дневного ДАД ($\rho = 0,2$ [95% ДИ: -0,02; 0,41]). Концентрация валсартана статистически значимо коррелировала с менее выраженным снижением вариабельности ночного САД ($\rho = 0,45$ [95% ДИ: 0,27; 0,61]).

Таблица 21 – Результаты корреляционного анализа изменений САД, ДАД и ЧСС в ходе терапии и минимальной равновесной концентрации препарата

Показатель	Ирбесартан, 95% ДИ	Валсартан, 95% ДИ
Промежуточная оценка		
Δ офисного САД	-0,65 [-0,76; -0,51], p<0,001	-0,08 [-0,27; 0,13], p=0,465
Δ офисного ДАД	-0,48 [-0,63; -0,29], p<0,001	-0,14 [-0,33; 0,06], p=0,181
Δ офисной ЧСС	0,02 [-0,19; 0,24], p=0,846	0,21 [0,01; 0,4], p=0,036
Оценка на конец исследования		
Δ офисного САД	0,18 [-0,04; 0,38], p=0,115	0,25 [0,05; 0,43], p=0,013
Δ офисного ДАД	0,22 [0,01; 0,42], p=0,045	0,1 [-0,1; 0,3], p=0,312
Δ офисной ЧСС	0,18 [-0,04; 0,38], p=0,111	0,47 [0,3; 0,61], p<0,001
Δ среднего дневного САД	0,16 [-0,06; 0,36], p=0,162	-0,1 [-0,3; 0,1], p=0,316
Δ среднего дневного ДАД	0,21 [-0,01; 0,41], p=0,064	0,11 [-0,09; 0,31], p=0,267
Δ средней дневной ЧСС	0,14 [-0,08; 0,35], p=0,222	0,02 [-0,18; 0,22], p=0,815
Δ среднего ночного САД	-0,03 [-0,25; 0,19], p=0,797	-0,09 [-0,28; 0,11], p=0,391
Δ среднего ночного ДАД	0,2 [-0,02; 0,4], p=0,074	-0,14 [-0,33; 0,06], p=0,165
Δ средней ночной ЧСС	0,13 [-0,09; 0,34], p=0,247	0,10 [-0,11; 0,29], p=0,355
Δ вариабельности дневного САД	0,26 [0,04; 0,46], p=0,023	0,11 [-0,11; 0,31], p=0,33
Δ вариабельности ночного САД	0,17 [-0,05; 0,38], p=0,135	0,45 [0,27; 0,61], p<0,001
Δ вариабельности дневного ДАД	0,2 [-0,02; 0,41], p=0,081	-0,07 [-0,27; 0,14], p=0,534

Продолжение Таблицы 21

Δ variability ночного ДАД	0,13 [-0,1; 0,34], p=0,261	0,12 [-0,09; 0,32], p=0,251
Примечание: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений		

При проведении однофакторного регрессионного анализа увеличение концентрации ирбесартана и валсартана на каждые 100 нг/мл сопровождалось увеличением шанса достижения целевого АД при промежуточном исследовании в среднем в 1,21 [95% ДИ: 1,08; 1,37] раза ($p=0,001$) и 1,3 [95% ДИ: 1,16; 1,46] ($p<0,001$) раза (Рисунок 21), а также снижением потребности в интенсификации терапии (ОШ=0,51 [95% ДИ: 0,36; 0,7], $p<0,001$ и 0,78 [95% ДИ: 0,7; 0,88], $p<0,001$, соответственно) (Рисунок 22). В конце исследования отмечена обратная ассоциация концентрации ирбесартана и шансов достижения целевого АД (ОШ=0,64 [95% ДИ: 0,42; 0,99], $p=0,043$), среди пациентов, получавших валсартан статистически значимой ассоциации выявлено не было (ОШ=0,96 [95% ДИ: 0,79; 1,16], $p=0,651$) (Рисунок 23). Как среди пациентов, получавших ирбесартан, также была установлена статистически значимая связь равновесной концентрации с увеличением шансов развития артериальной гипотонии (ОШ=1,72 [95% ДИ: 1,15; 2,56], $p=0,008$), при применении валсартана ассоциация не была статистически значимой (ОШ=1,05 [95% ДИ: 0,86; 1,27], $p=0,651$) (Рисунок 24).

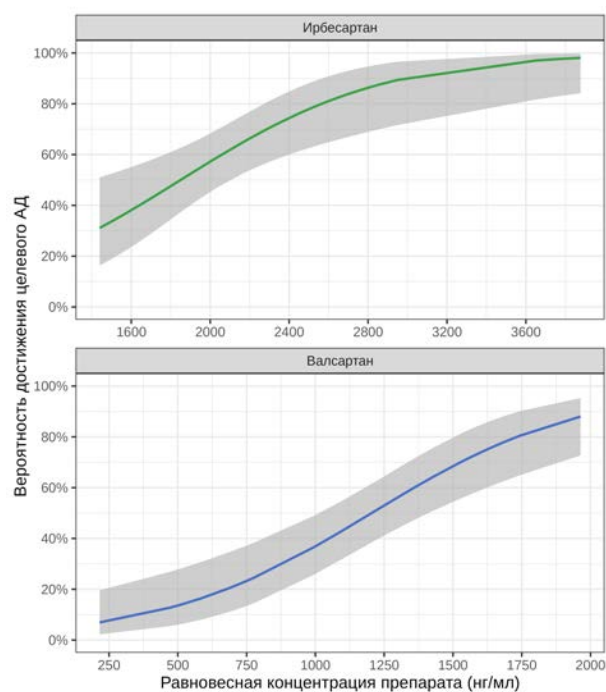


Рисунок 21 – Вероятность достижения целевых цифр АД через 3 недели фармакотерапии в группах пациентов ирбесартана и валсартана в зависимости от минимальной равновесной концентрации препаратов

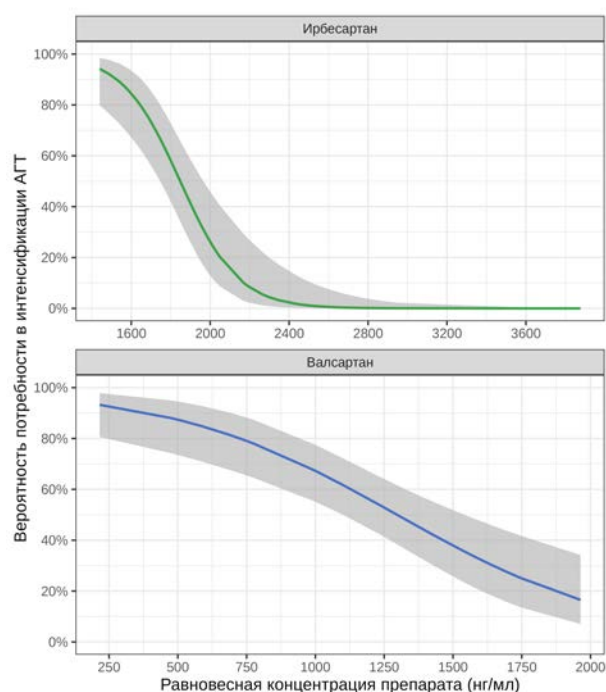


Рисунок 22 – Вероятность потребности в интенсификации антигипертензивной терапии через 3 недели фармакотерапии в группах пациентов ирбесартана и валсартана в зависимости от минимальной равновесной концентрации препаратов

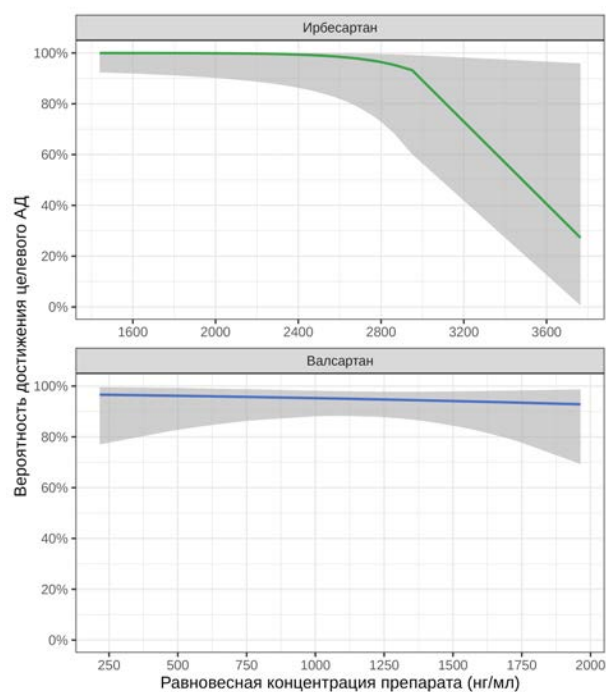


Рисунок 23 – Вероятность достижения целевых цифр АД через 3 месяца фармакотерапии в группах пациентов ирбесартана и валсартана в зависимости от минимальной равновесной концентрации препаратов

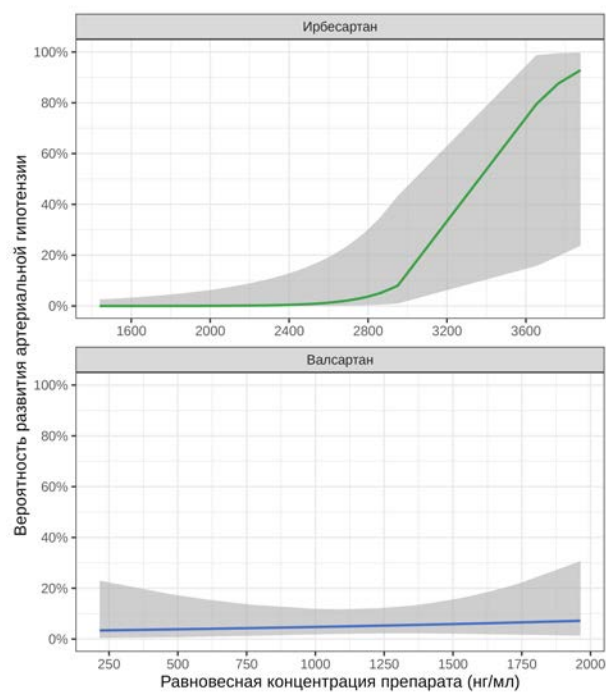


Рисунок 24 – Вероятность развития артериальной гипотензии в группах пациентов ирбесартана и валсартана в зависимости от минимальной равновесной концентрации препаратов

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ИРБЕСАРТАНА И ВАЛСАРТАНА У ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ 1-2 СТЕПЕНИ

5.1. Вариабельность фармакологического ответа на блокаторы рецепторов ангиотензина II у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру Arg144Cys гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

5.1.1. Антигипертензивная эффективность ирбесартана и валсартана по данным офисного измерения артериального давления у пациентов, включенных в исследование

В таблице 22 представлены результаты оценки динамики САД, ДАД и ЧСС в зависимости от генотипа *CYP2C9* Arg144Cys. Как в группе пациентов, получавших ирбесартан, так и в группе пациентов, получавших валсартан, отмечалось статистически значимое снижение офисного САД в течение периода наблюдения. Носительство аллеля *2 у пациентов, получавших ирбесартан, было статистически значимо ассоциировано с более выраженным снижением офисного САД при промежуточной оценке в среднем на 8,3 [95% ДИ: -12,7; -3,8] мм рт. ст., в то время как у пациентов, получавших валсартан, носительство данного аллеля было ассоциировано с менее выраженным эффектом препарата (средняя разница – 7,4 [95% ДИ: 1,6; 13,2] мм рт.ст.). Эффект ирбесартана на снижение офисного САД при промежуточной оценке был на 89,8% [95% ДИ: 43,4; 100] опосредован концентрацией препарата ($p < 0,001$), в то время как у пациентов, получавших валсартан, равновесная концентрация не являлась статистически значимым медиатором эффекта препарата ($p = 0,79$). Генотип *CYP2C9* Arg144Cys не был

статистически значимым предиктором эффекта ирбесартана при оценке на конец исследования ($p=0,538$), среди пациентов, получавших валсартан, отмечено статистически значимо менее выраженное снижение офисного САД в среднем на 5,2 [95% ДИ: 0,8; 9,7] мм рт. ст., при этом концентрация препарата не была статистически значимым посредником эффекта ($p=0,652$) (Рисунок 25).

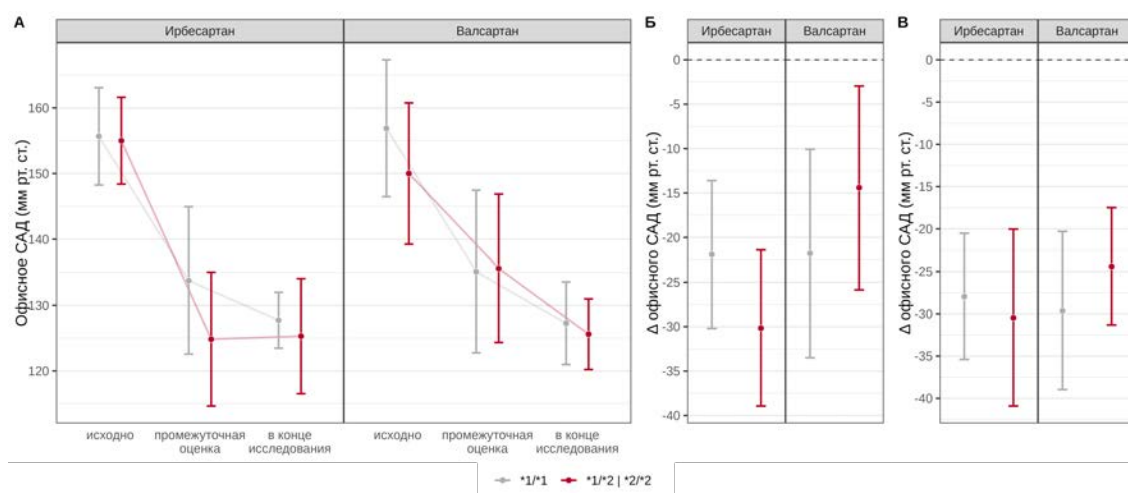


Рисунок 25 – Сравнительный анализ динамики офисного САД у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру Arg144Cys гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

В обеих группах отмечалось статистически значимое снижение офисного ДАД на протяжении исследования ($p<0,001$). Носительство аллеля *2 у пациентов, получавших ирбесартан, было статистически значимо ассоциировано с более выраженным снижением офисного ДАД в среднем на 7,5 [95% ДИ: -11,7; -3,3] мм рт. ст. при промежуточной оценке эффекта, при этом 60% [95% ДИ: 28,3; 100] эффекта было опосредовано концентрацией препарата ($p<0,001$), в конце исследования не было установлено статистически значимой ассоциации генотипа *CYP2C9* Arg144Cys с эффектом ирбесартана ($p=0,65$). В группе пациентов, получавших валсартан не было выявлено статистически значимой связи генотипа *CYP2C9* Arg144Cys как при промежуточной оценке ($p=0,384$), так и на конец исследования ($p=0,147$) (Рисунок 26).

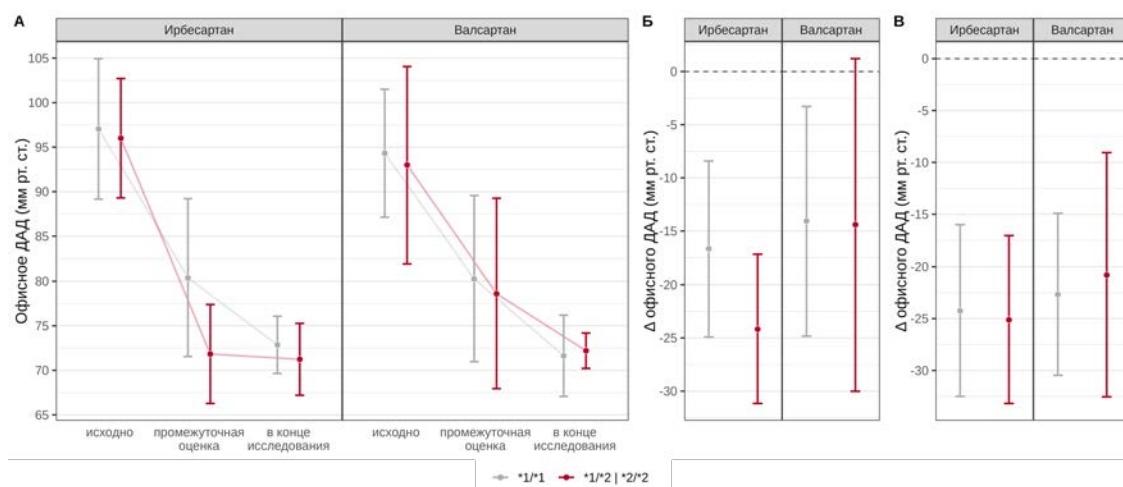


Рисунок 26 – Сравнительный анализ динамики офисного ДАД у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру Arg144Cys гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Нами не было выявлено статистически значимой ассоциации генотипа *CYP2C9* Arg144Cys с эффектом ирбесартана и валсартана на офисную ЧСС при промежуточной оценке ($p=0,641$ и $0,774$, соответственно). Статистически значимой связи генотипа по данному локусу с изменением офисной ЧСС в конце исследования по сравнению с исходными значениями у пациентов, получавших ирбесартан выявлено не было ($p=0,641$), у пациентов, получавших валсартан носительство аллеля *2 было статистически значимым предиктором более выраженного снижения ЧСС в среднем на $4,4$ [95% ДИ: $-6,4$; $-2,4$] удара в минуту, при этом эффект не был опосредован равновесной концентрацией препарата ($p=0,642$) (Рисунок 27).

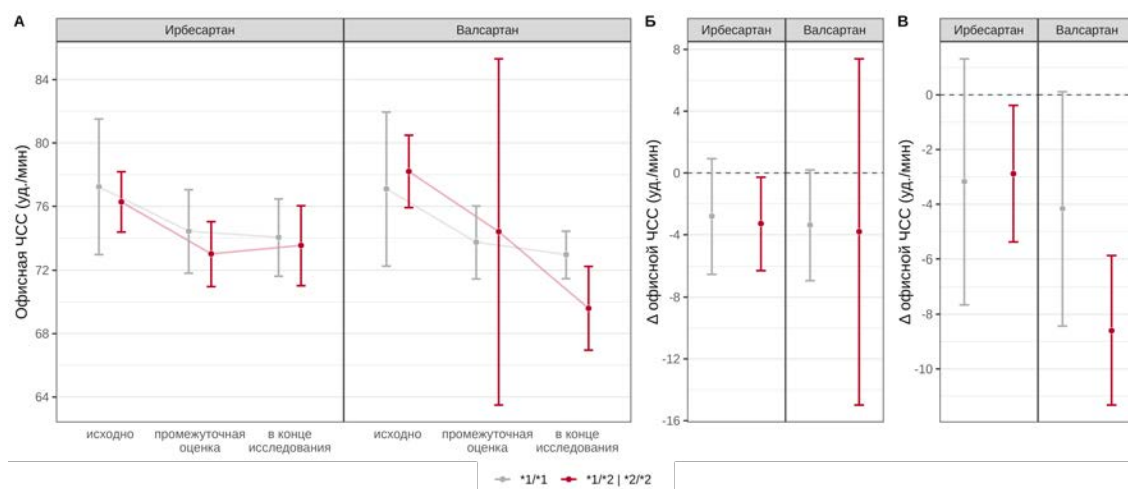


Рисунок 27 – Сравнительный анализ динамики офисной ЧСС у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру Arg144Cys гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Среди пациентов, получавших ирбесартан и являющихся носителем аллеля *2, была отмечена тенденция к более высокой частоте достижения целевого АД при промежуточном визите ($p=0,053$) (Рисунок 28) и меньшей частоте потребности в интенсификации антигипертензивной терапии ($p=0,004$) (Рисунок 29), при этом статистически значимой связи частоты достижения целевой АД в конце исследования с генотипом *CYP2C9* Arg144Cys выявлено не было ($p=0,21$) (Рисунок 30). Среди пациентов, получавших валсартан, статистически значимой ассоциации генотипа *CYP2C9* Arg144Cys с достижением целевого АД на промежуточном этапе ($p=0,62$) и в конце исследования ($p=0,577$), а также с потребностью увеличения дозы препарата ($p>0,999$) выявлено не было.

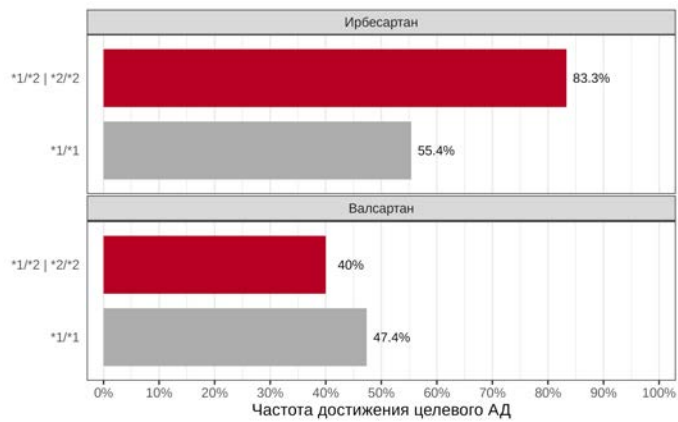


Рисунок 28 – Сравнительный анализ частоты достижения целевых цифр АД через 3 недели терапии у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру Arg144Cys гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

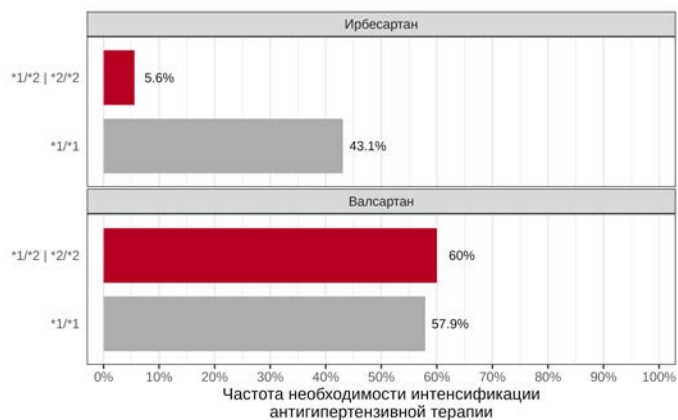


Рисунок 29 – Сравнительный анализ частоты возникновения необходимости интенсификации антигипертензивной терапии через 3 недели терапии у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру Arg144Cys гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

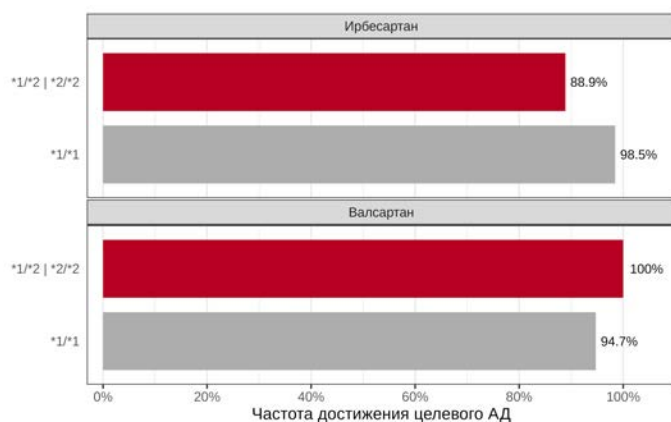


Рисунок 30 – Сравнительный анализ частоты достижения целевых цифр АД через 3 месяца терапии у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру Arg144Cys гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

5.1.2. Оценка динамики показателей суточного мониторингирования артериального давления через 3 месяца терапии ирбесартаном и валсартаном

Отмечалось статистически значимое снижение среднего дневного САД и ДАД как среди пациентов, получавших ирбесартан, так и при применении валсартана ($p < 0,001$). Статистически значимых различий в отношении эффекта ирбесартана в зависимости от генотипа *CYP2C9* Arg144Cys выявлено не было ($p = 0,561$), у носителей аллеля *2 при применении валсартана отмечалось статистически значимо более выраженное снижение среднего дневного САД в среднем на 6,7 [95% ДИ: -9,8; -3,6] мм рт. ст., при этом концентрация препарата не являлась статистически значимым медиатором эффекта ($p = 0,768$) (Рисунок 31).

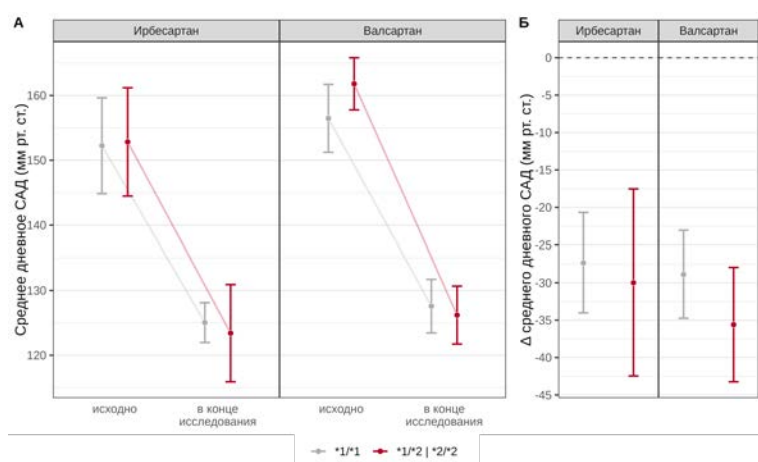


Рисунок 31 – Сравнительный анализ динамики среднего дневного САД у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру Arg144Cys гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

В группе пациентов, получавших ирбесартан не было выявлено статистически значимой ассоциации генотипа *CYP2C9* Arg144Cys с эффектом препарат в отношении изменения среднего дневного ДАД, у носителей аллеля *2, получавших валсартан, отмечалось статистически значимо более выраженное снижение дневного ДАД в среднем на 3,2 [95% ДИ: -6,1; -0,3] мм рт. ст., при этом

концентрация препарата не являлась статистически значимым посредником эффекта ($p=0,746$) (Рисунок 32).

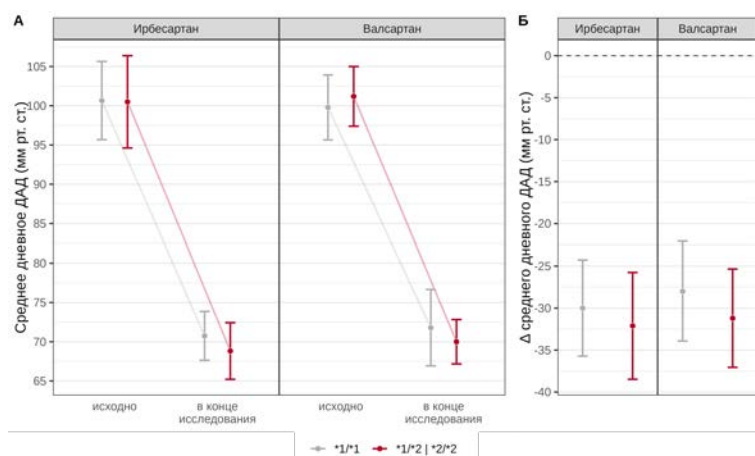


Рисунок 32 – Сравнительный анализ динамики среднего дневного ДАД у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру Arg144Cys гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Среди пациентов, получавших ирбесартан не было выявлено статистически значимой ассоциации генотипа *CYP2C9* Arg144Cys с эффектом препарат в отношении изменения средней дневной ЧСС ($p=0,579$), у носителей аллеля *2, получавших валсартан, отмечалось статистически значимо более выраженное снижение дневной ЧСС в среднем на 3,3 [95% ДИ: -4,3; -2,3] уд./мин, при этом концентрация препарата не являлась статистически значимым посредником эффекта ($p=0,978$) (Рисунок 33).

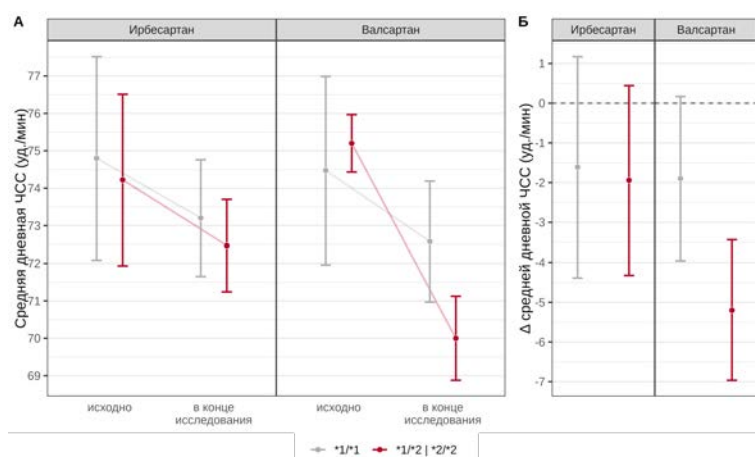


Рисунок 33 – Сравнительный анализ динамики средней дневной ЧСС у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру Arg144Cys гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Генотип *CYP2C9* Arg144Cys не являлся статистически значимым предиктором эффекта ирбесартана в отношении изменения среднего ночного САД ($p=0,597$), у пациентов, получавших валсартан, носительство аллеля *2 было статистически значимо связано с более выраженным изменением данного показателя в среднем на 6,3 [95% ДИ: -9,9; -2,7] мм рт. ст. к концу исследования, при этом концентрация препарата не являлась статистически значимым медиатором данного эффекта ($p=0,748$) (Рисунок 34).

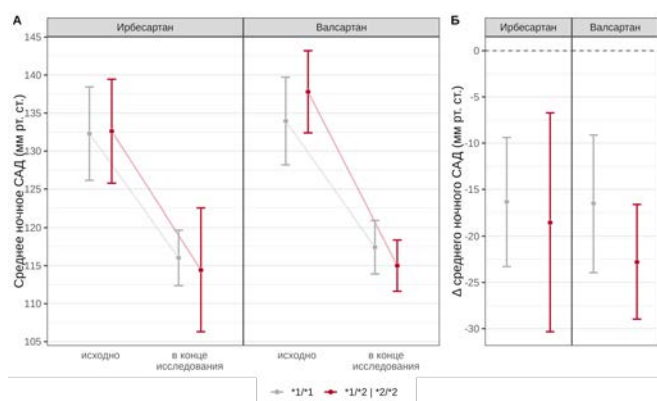


Рисунок 34 – Сравнительный анализ динамики среднего ночного САД у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру Arg144Cys гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Генотип *CYP2C9* Arg144Cys также не был статистически значимо ассоциирован с эффектом ирбесартана в отношении изменения среднего ночного ДАД ($p=0,433$), среди пациентов, получавших валсартан, носительство аллеля *2 было ассоциировано с несколько большим изменением данного показателя в среднем на 3 [95% ДИ: -5,8; -0,1] мм рт. ст. без посредничества концентрации препарата ($p=0,708$) (Рисунок 35).

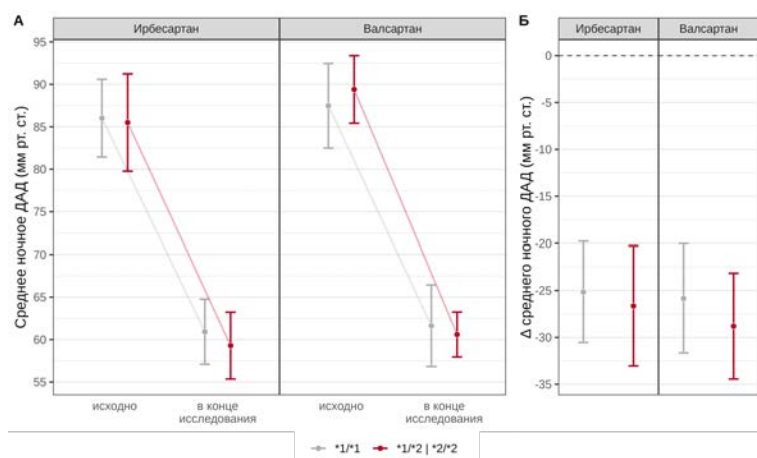


Рисунок 35 – Сравнительный анализ динамики среднего ночного ДАД у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру Arg144Cys гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Среди пациентов, получавших ирбесартан, генотип *CYP2C9* Arg144Cys не был статистически значимым предиктором эффекта препарат в отношении изменения средней ночной ЧСС ($p=0,145$), у пациентов, получавших валсартан, носительство аллеля *2 было статистически значимо связано с более выраженным изменением средней ночной ЧСС в среднем на 3,5 [95% ДИ: -5,6; -1,4] уд./мин, при этом концентрация препарата не являлась статистически значимым посредником эффекта ($p=0,902$) (Рисунок 36).

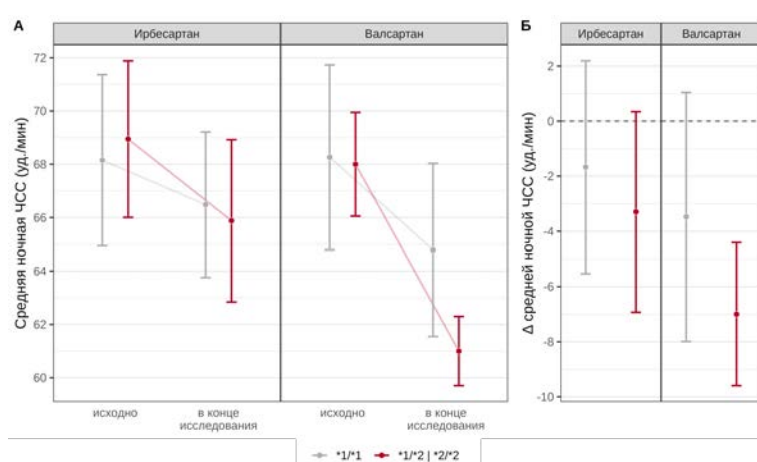


Рисунок 36 – Сравнительный анализ динамики средней ночной ЧСС у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру Arg144Cys гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Нами не было установлено статистически значимой ассоциации вариабельности САД днем с генотипом по локусу *CYP2C9* Arg144Cys как среди пациентов, получавших ирбесартан ($p=0,792$) или валсартан ($p=0,428$) (Рисунок 37).

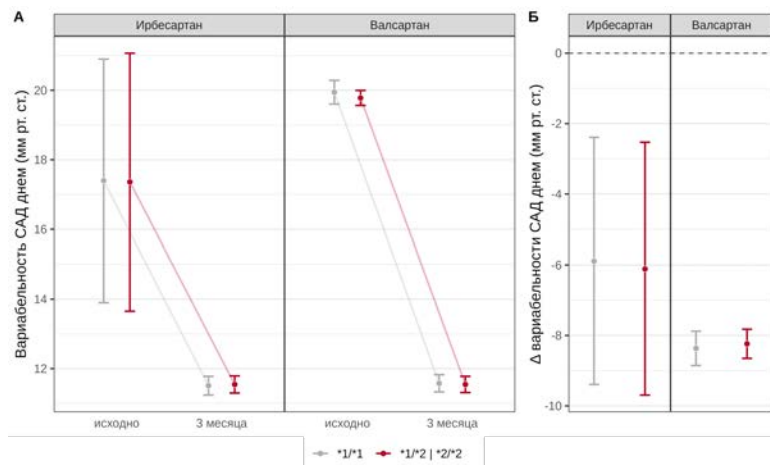


Рисунок 37 – Сравнительный анализ динамики вариабельности САД днем у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру Arg144Cys гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Статистически значимой связи генотипа *CYP2C9* Arg144Cys с вариабельностью ДАД днем при применении ирбесартана выявлено не было ($p=0,94$), при применении валсартана отмечалась тенденция к несколько более выраженному снижению вариабельности ($p=0,095$) (Рисунок 38).

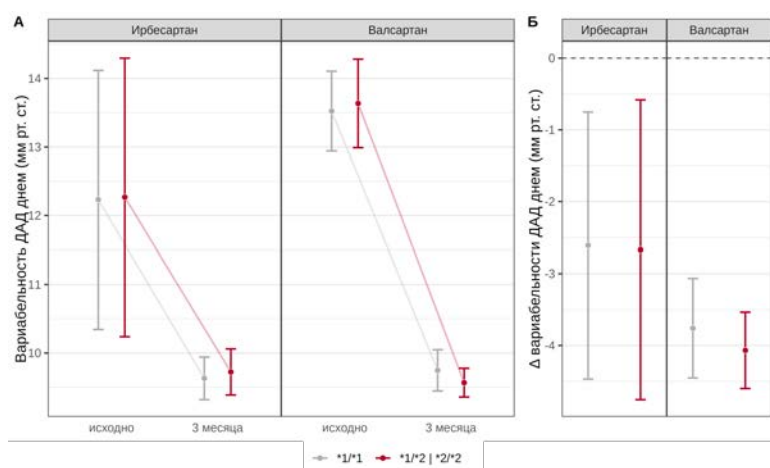


Рисунок 38 – Сравнительный анализ динамики вариабельности ДАД днем у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру Arg144Cys гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

В группе пациентов, получавших ирбесартан не было выявлено статистически значимой ассоциации генотипа *CYP2C9* Arg144Cys с вариабельностью САД ночью ($p=0,522$), у пациентов, получавших валсартан, носительство аллеля *2 было статистически значимо связано с более выраженным снижением вариабельности в среднем на 0,7 [95% ДИ: -1,2; -0,3] мм рт. ст. при отсутствии статистически значимого посредничества равновесной концентрации препарата ($p=0,968$) (Рисунок 39).

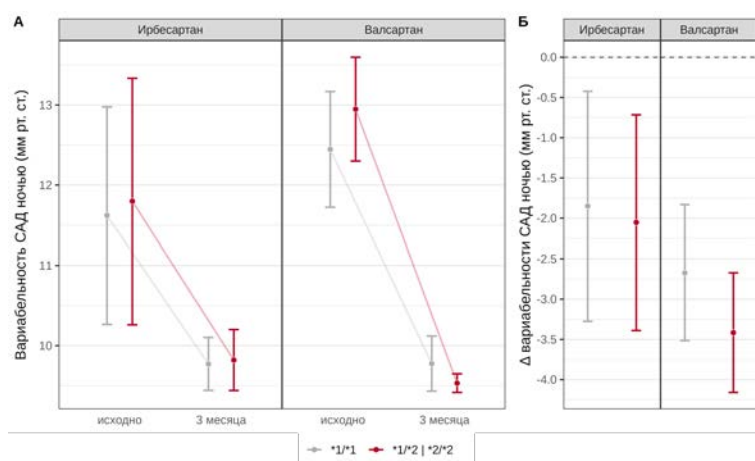


Рисунок 39 – Сравнительный анализ динамики вариабельности САД ночью у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру Arg144Cys гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Вариабельность ночного ДАД не была статистически значимо связана с генотипом по локусу *CYP2C9* Arg144Cys при применении ирбесартана ($p=0,802$) или валсартана ($p=0,476$) (Рисунок 40).

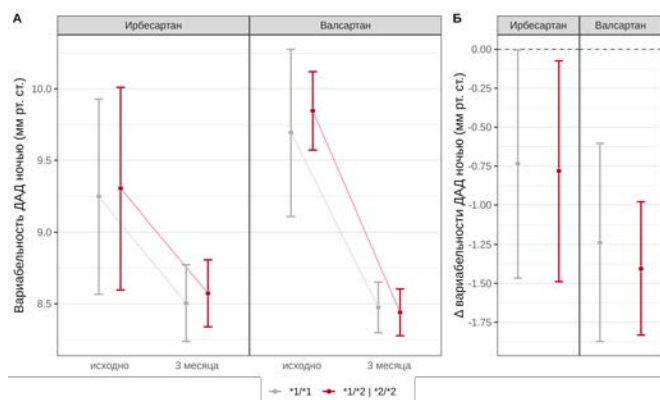


Рисунок 40 – Сравнительный анализ динамики вариабельности ДАД ночью у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру Arg144Cys гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

5.1.3. Оценка взаимосвязи риска развития артериальной гипотензии с различными по полиморфному маркеру Arg144Cys гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Статистически значимой ассоциации генотипа *CYP2C9* Arg144Cys с частотой развития артериальной гипотензии не было выявлено как среди пациентов, получавших ирбесартан ($p=0,117$), так и среди получавших валсартан ($p=0,577$) (Рисунок 41).

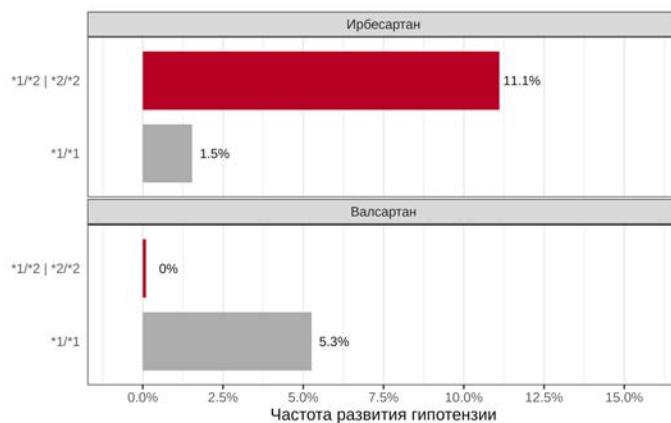


Рисунок 41 – Сравнительный анализ частоты развития артериальной гипотензии у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру Arg144Cys гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Таблица 22 – Показатели САД, ДАД и ЧСС у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру Arg144Cys гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Характеристика	Ирбесартан, М±SD			Валсартан, М±SD		
	*1/*1	*1/*2 *2/*2	p	*1/*1	*1/*2 *2/*2	p
Исходное офисное САД	155,7 (±7,4)	155 (±6,6)	0,899	156,9 (±10,4)	150 (±10,8)	0,014
Офисное САД промежуточная оценка	133,8 (±11,2)	124,8 (±10,2)	0,017	135,1 (±12,4)	135,6 (±11,3)	0,563
Δ офисного САД промежуточная оценка	-21,9 (±8,3)	-30,2 (±8,8)	<0,001	-21,8 (±11,7)	-14,4 (±11,5)	0,043
p	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	
Офисное САД в конце исследования	127,7 (±4,3)	125,3 (±8,8)	0,416	127,3 (±6,3)	125,6 (±5,4)	0,194
Δ офисного САД в конце исследования	-28 (±7,4)	-30,5 (±10,4)	0,538	-29,6 (±9,3)	-24,4 (±6,9)	0,024
p	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	
Исходное офисное ДАД	97 (±7,9)	96 (±6,7)	0,593	94,3 (±7,2)	93 (±11,1)	0,377
Офисное ДАД промежуточная оценка	80,4 (±8,8)	71,8 (±5,6)	<0,001	80,3 (±9,3)	78,6 (±10,7)	0,422
Δ офисного ДАД промежуточная оценка	-16,7 (±8,3)	-24,2 (±7)	<0,001	-14,1 (±10,8)	-14,4 (±15,6)	0,384
p	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	
Офисное ДАД в конце исследования	72,9 (±3,2)	71,2 (±4)	0,053	71,6 (±4,6)	72,2 (±2)	0,548
Δ офисного ДАД в конце исследования	-24,3 (±8,3)	-25,1 (±8,1)	0,65	-22,7 (±7,8)	-20,8 (±11,7)	0,147
p	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	
Исходное офисная ЧСС	77,2 (±4,3)	76,3 (±1,9)	0,257	77,1 (±4,8)	78,2 (±2,3)	0,216
Офисная ЧСС промежуточная оценка	74,4 (±2,6)	73 (±2)	0,029	73,7 (±2,3)	74,4 (±10,9)	0,003
Δ офисной ЧСС промежуточная оценка	-2,8 (±3,7)	-3,3 (±3)	0,641	-3,4 (±3,6)	-3,8 (±11,2)	0,774
p	<0,001	<0,001		<0,001	0,145	
Офисная ЧСС в конце исследования	74 (±2,4)	73,5 (±2,5)	0,93	72,9 (±1,5)	69,6 (±2,6)	<0,001
Δ офисной ЧСС в конце исследования	-3,2 (±4,5)	-2,9 (±2,5)	0,641	-4,2 (±4,3)	-8,6 (±2,7)	<0,001
p	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	

Продолжение Таблицы 22

Достижение целевого АД промежуточная оценка	36/65 (55%)	15/18 (83%)	0,053	36/76 (47%)	8/20 (40%)	0,62
Увеличение дозы (интенсификация АГТ)	28/65 (43%)	1/18 (5,6%)	0,004	44/76 (58%)	12/20 (60%)	>0,999
Среднее дневное САД исходно	152,2 ($\pm 7,4$)	152,8 ($\pm 8,4$)	0,735	156,5 ($\pm 5,2$)	161,8 (± 4)	<0,001
Среднее дневное САД в конце исследования	125 ($\pm 3,1$)	123,4 ($\pm 7,5$)	0,682	127,6 ($\pm 4,1$)	126,2 ($\pm 4,5$)	0,191
Δ среднего дневного САД	-27,3 ($\pm 6,7$)	-30 ($\pm 12,5$)	0,561	-28,9 ($\pm 5,9$)	-35,6 ($\pm 7,6$)	0,002
p	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	
Среднее дневное ДАД исходно	100,7 (± 5)	100,5 ($\pm 5,9$)	0,92	99,8 ($\pm 4,1$)	101,2 ($\pm 3,8$)	0,276
Среднее дневное ДАД в конце исследования	70,8 ($\pm 3,1$)	68,8 ($\pm 3,6$)	0,036	71,8 ($\pm 4,9$)	70 ($\pm 2,8$)	0,096
Δ среднего дневного ДАД	-30 ($\pm 5,7$)	-32,1 ($\pm 6,4$)	0,332	-28 ($\pm 5,9$)	-31,2 ($\pm 5,9$)	0,034
p	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	
Средняя дневная ЧСС исходно	74,8 ($\pm 2,7$)	74,2 ($\pm 2,3$)	0,245	74,5 ($\pm 2,5$)	75,2 ($\pm 0,8$)	0,122
Средняя дневная ЧСС в конце исследования	73,2 ($\pm 1,6$)	72,5 ($\pm 1,2$)	0,078	72,6 ($\pm 1,6$)	70 ($\pm 1,1$)	<0,001
Δ средней дневной ЧСС	-1,6 ($\pm 2,8$)	-1,9 ($\pm 2,4$)	0,579	-1,9 ($\pm 2,1$)	-5,2 ($\pm 1,8$)	<0,001
p	<0,001	0,004		<0,001	<0,001	
Среднее ночное САД исходно	132,3 ($\pm 6,2$)	132,6 ($\pm 6,8$)	0,681	133,9 ($\pm 5,8$)	137,8 ($\pm 5,4$)	0,009
Среднее ночное САД в конце исследования	116 ($\pm 3,7$)	114,4 ($\pm 8,1$)	0,921	117,4 ($\pm 3,5$)	115 ($\pm 3,4$)	<0,001
Δ среднего ночное САД	-16,3 ($\pm 6,9$)	-18,5 ($\pm 11,8$)	0,597	-16,5 ($\pm 7,4$)	-22,8 ($\pm 6,2$)	<0,001
p	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	
Среднее ночное ДАД исходно	86 ($\pm 4,6$)	85,5 ($\pm 5,7$)	0,815	87,5 (± 5)	89,4 (± 4)	0,423
Среднее ночное ДАД в конце исследования	60,9 ($\pm 3,8$)	59,3 ($\pm 3,9$)	0,15	61,6 ($\pm 4,8$)	60,6 ($\pm 2,6$)	0,717
Δ среднего ночное ДАД	-25,2 ($\pm 5,4$)	-26,6 ($\pm 6,4$)	0,433	-25,8 ($\pm 5,8$)	-28,8 ($\pm 5,6$)	0,045
p	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	

Продолжение Таблицы 22

Средняя ночная ЧСС исходно	68,2 ($\pm 3,2$)	68,9 ($\pm 2,9$)	0,419	68,3 ($\pm 3,5$)	68 ($\pm 1,9$)	0,245
Средняя ночная ЧСС в конце исследования	66,5 ($\pm 2,7$)	65,9 (± 3)	0,497	64,8 ($\pm 3,2$)	61 ($\pm 1,3$)	<0,001
Δ средней ночной ЧСС	-1,7 ($\pm 3,9$)	-3,3 ($\pm 3,6$)	0,145	-3,5 ($\pm 4,5$)	-7 ($\pm 2,6$)	0,004
p	<0,001	0,002		<0,001	<0,001	
Вариабельность дневного САД исходно	17,4 ($\pm 3,5$)	17,4 ($\pm 3,7$)	0,767	19,9 ($\pm 0,3$)	19,8 ($\pm 0,2$)	0,014
Вариабельность дневного САД в конце исследования	11,5 ($\pm 0,3$)	11,5 ($\pm 0,2$)	0,586	11,6 ($\pm 0,2$)	11,5 ($\pm 0,2$)	0,518
Δ вариабельности дневного САД	-5,9 ($\pm 3,5$)	-6,1 ($\pm 3,6$)	0,792	-8,4 ($\pm 0,5$)	-8,2 ($\pm 0,4$)	0,428
p	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	
Вариабельность дневного ДАД исходно	12,2 ($\pm 1,9$)	12,3 (± 2)	0,966	13,5 ($\pm 0,6$)	13,6 ($\pm 0,6$)	0,152
Вариабельность дневного ДАД в конце исследования	9,6 ($\pm 0,3$)	9,7 ($\pm 0,3$)	0,566	9,7 ($\pm 0,3$)	9,6 ($\pm 0,2$)	0,025
Δ вариабельности дневного ДАД	-2,6 ($\pm 1,9$)	-2,7 ($\pm 2,1$)	0,94	-3,8 ($\pm 0,7$)	-4,1 ($\pm 0,5$)	0,095
p	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	
Вариабельность ночного САД исходно	11,6 ($\pm 1,4$)	11,8 ($\pm 1,5$)	0,703	12,4 ($\pm 0,7$)	12,9 ($\pm 0,6$)	0,014
Вариабельность ночного САД в конце исследования	9,8 ($\pm 0,3$)	9,8 ($\pm 0,4$)	0,578	9,8 ($\pm 0,3$)	9,5 ($\pm 0,1$)	<0,001
Δ вариабельности ночного САД	-1,8 ($\pm 1,4$)	-2,1 ($\pm 1,3$)	0,522	-2,7 ($\pm 0,8$)	-3,4 ($\pm 0,7$)	0,001
p	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	
Вариабельность ночного ДАД исходно	9,2 ($\pm 0,7$)	9,3 ($\pm 0,7$)	0,65	9,7 ($\pm 0,6$)	9,8 ($\pm 0,3$)	0,526
Вариабельность ночного ДАД в конце исследования	8,5 ($\pm 0,3$)	8,6 ($\pm 0,2$)	0,381	8,5 ($\pm 0,2$)	8,4 ($\pm 0,2$)	0,071
Δ вариабельности ночного ДАД	-0,7 ($\pm 0,7$)	-0,8 ($\pm 0,7$)	0,802	-1,2 ($\pm 0,6$)	-1,4 ($\pm 0,4$)	0,476
p	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	

5.2. Вариабельность фармакологического ответа на блокаторы рецепторов ангиотензина II у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру Ile359Leu гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

5.2.1. Антигипертензивная эффективность ирбесартана и валсартана по данным офисного измерения артериального давления у пациентов, включенных в исследование

В таблице 23 представлены результаты оценки динамики САД, ДАД и ЧСС в зависимости от генотипа *CYP2C9* Ile359Leu.

Носительство аллеля *3 у пациентов, получавших ирбесартан, было статистически значимо ассоциировано с более выраженным снижением офисного САД при промежуточной оценке в среднем на 11,8 [95% ДИ: -16,6; -7] мм рт. ст., у пациентов, получавших валсартан, носительство данного аллеля было ассоциировано с более выраженным эффектом препарата в среднем на 10,5 [95% ДИ: -16,2; -4,9] мм рт.ст.. Эффект ирбесартана на снижение офисного САД при промежуточной оценке был на 100% [95% ДИ: 65,5; 100] опосредован концентрацией препарата ($p=0,002$), в то время как у пациентов, получавших валсартан, равновесная концентрация не являлась статистически значимым медиатором эффекта препарата ($p=0,97$). Генотип *CYP2C9* Ile359Leu не был статистически значимым предиктором эффекта через 3 месяца фармакотерапии, как при применении ирбесартана ($p=0,725$), так и при применении валсартана ($p=0,146$) (Рисунок 42).

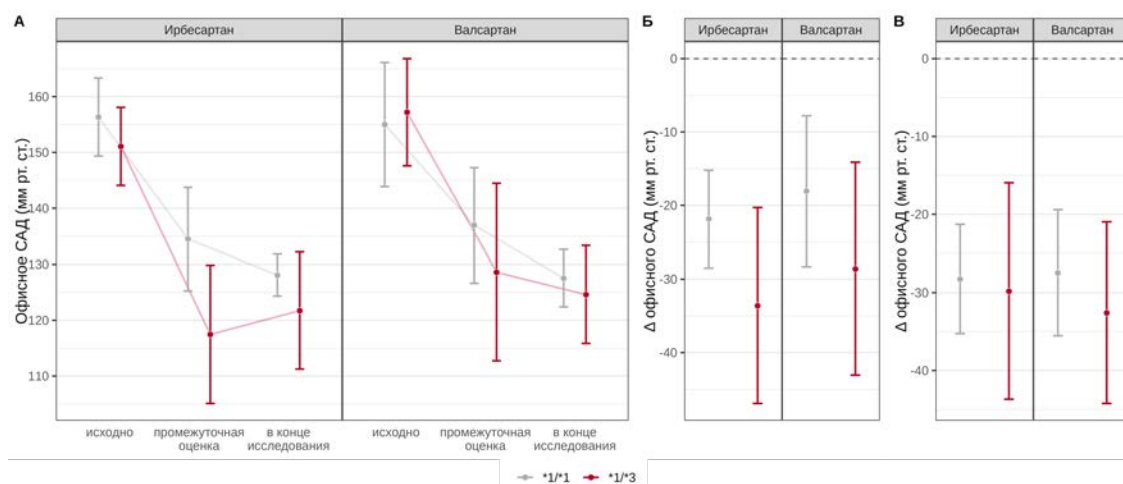


Рисунок 42 – Сравнительный анализ динамики офисного САД у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру Leu359 гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Носительство аллеля *3 у пациентов, получавших ирбесартан, было статистически значимо ассоциировано с более выраженным снижением офисного ДАД при промежуточной оценке в среднем на 7,3 [95% ДИ: -12,2; -2,4] мм рт. ст., у пациентов, получавших валсартан, носительство данного аллеля также было ассоциировано с более выраженным эффектом препарата в среднем на 9,7 [95% ДИ: -15,3; -4,1] мм рт.ст.. Эффект ирбесартана на снижение офисного САД при промежуточной оценке был на 100% [95% ДИ: 69,6; 100] опосредован концентрацией препарата ($p < 0,001$), у пациентов, получавших валсартан, равновесная концентрация не являлась статистически значимым медиатором эффекта ($p = 0,798$). Генотип *CYP2C9* Leu359 не был статистически значимым предиктором эффекта в отношении офисного ДАД при оценке на конец исследования как при применении ирбесартана ($p = 0,604$), так и при применении валсартана ($p = 0,119$) (Рисунок 43).

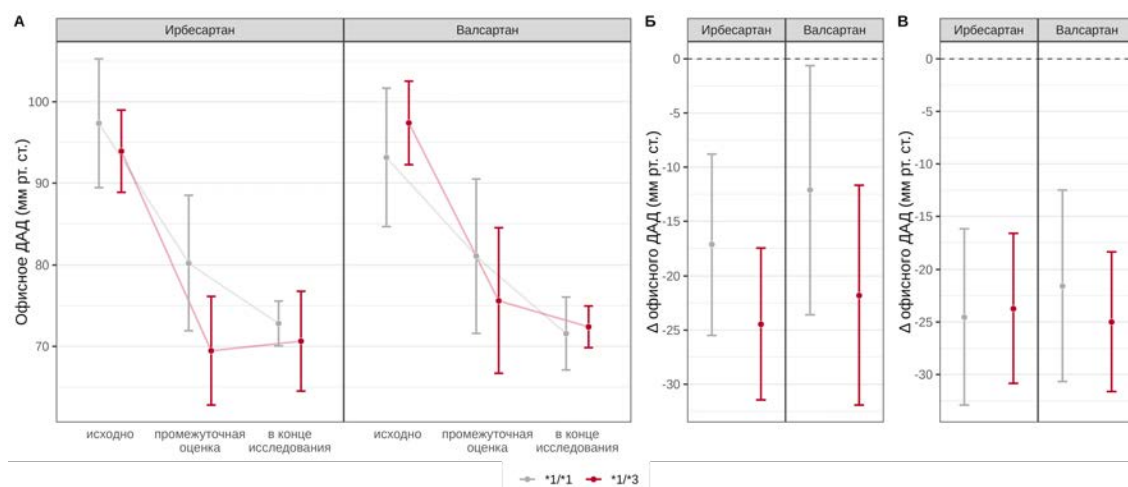


Рисунок 43 – Сравнительный анализ динамики офисного ДАД у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру Pе359Leu гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Нами не было выявлено статистически значимой ассоциации генотипа *CYP2C9* Pе359Leu с эффектом ирбесартана и валсартана на офисную ЧСС при промежуточной оценке ($p=0,188$ и $0,946$, соответственно). У пациентов, получавших валсартан носительство аллеля *3 было статистически значимым предиктором менее выраженного снижения ЧСС в среднем на $2,7$ [95% ДИ: $0; 5,3$] ударов в минуту, при этом эффект не был опосредован равновесной концентрацией препарата ($p=0,766$), статистически значимой связи генотипа с изменением офисной ЧСС в конце исследования по сравнению с исходными значениями у пациентов, получавших ирбесартан выявлено не было ($p=0,313$). Следует также отметить, что у носителей аллеля *3, получавших ирбесартан изменение ЧСС не было статистически значимым как при промежуточной оценке, так на конец исследования (Рисунок 44).

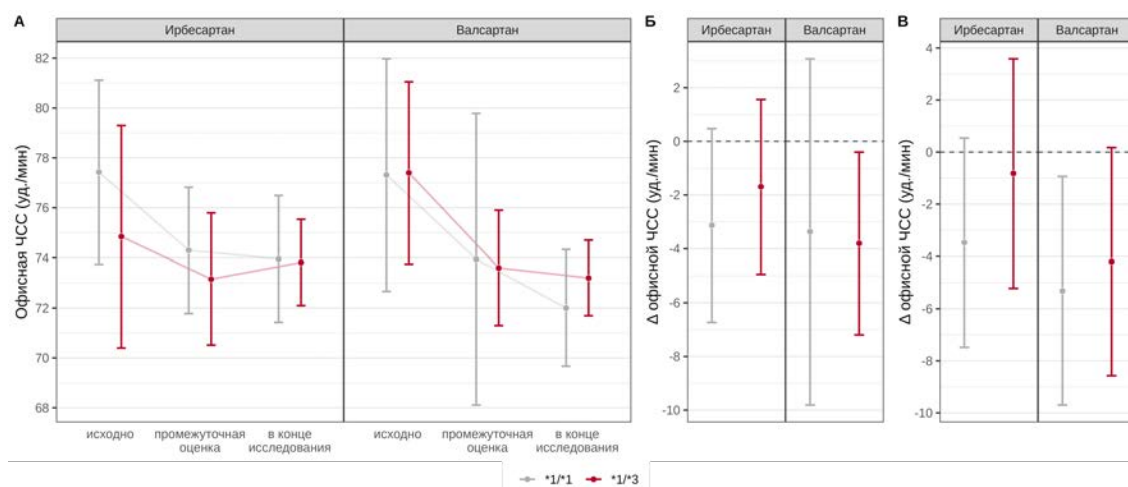


Рисунок 44 – Сравнительный анализ динамики офисной ЧСС у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру *Pe359Leu* гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Носительство аллеля *3 не было статистически значимым предиктором достижения целевого АД при промежуточной оценке как среди получавших ирбесартан ($p=0,352$), так и среди получавших валсартан ($p=0,62$) (Рисунок 45), а также сопровождалось более высокой частотой потребности в увеличении дозы препарата в обеих группах ($p=0,003$ и $0,077$, соответственно) (Рисунок 46). У пациентов, получавших валсартан и являющихся носителем аллеля *3 отмечена статистически значимо чаще отмечено недостижение целевого АД в конце исследования ($p=0,001$), среди пациентов, получавших ирбесартан статистически значимой ассоциации выявлено не было ($p=0,136$) (Рисунок 47).

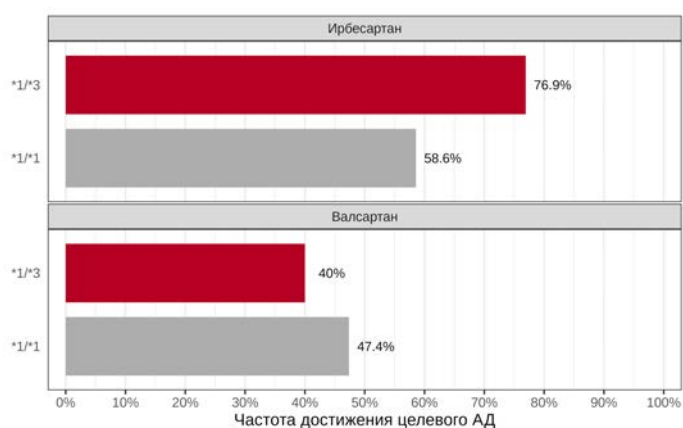


Рисунок 45 – Сравнительный анализ частоты достижения целевых цифр АД через 3 недели терапии у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру *Pe359Leu* гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

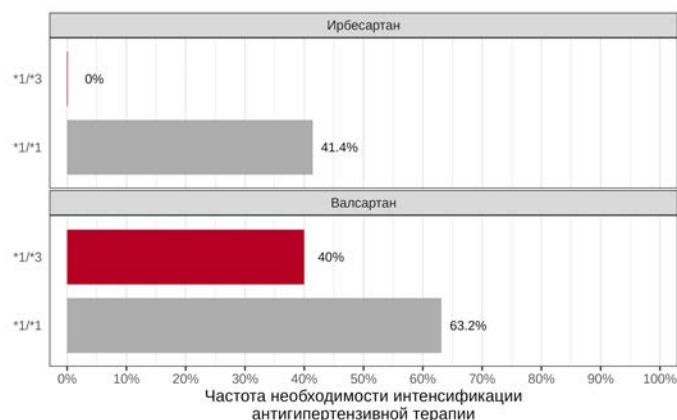


Рисунок 46 – Сравнительный анализ частоты возникновения необходимости интенсификации антигипертензивной терапии через 3 недели терапии у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру *Pe359Leu* гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

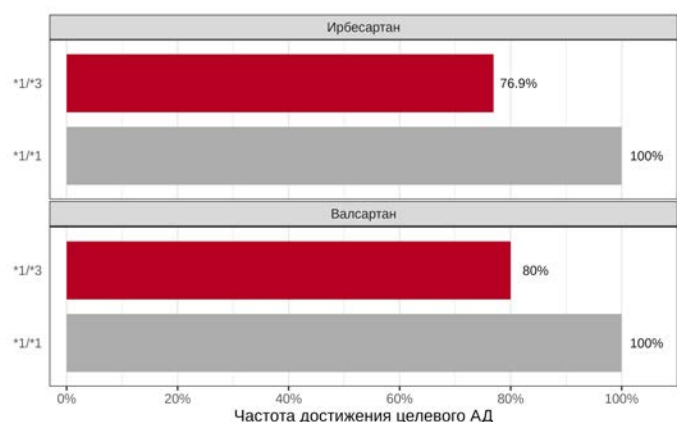


Рисунок 47 – Сравнительный анализ частоты достижения целевых цифр АД через 3 месяца терапии у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру *Pe359Leu* гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

5.2.2. Оценка динамики показателей суточного мониторингирования артериального давления через 3 месяца терапии ирбесартаном и валсартаном

Статистически значимых различий в отношении эффекта ирбесартана и валсартана на динамику среднего дневного САД в зависимости от генотипа

CYP2C9 *Pe359Leu* выявлено не было ($p=0,576$ и $0,471$, соответственно) (Рисунок 48).

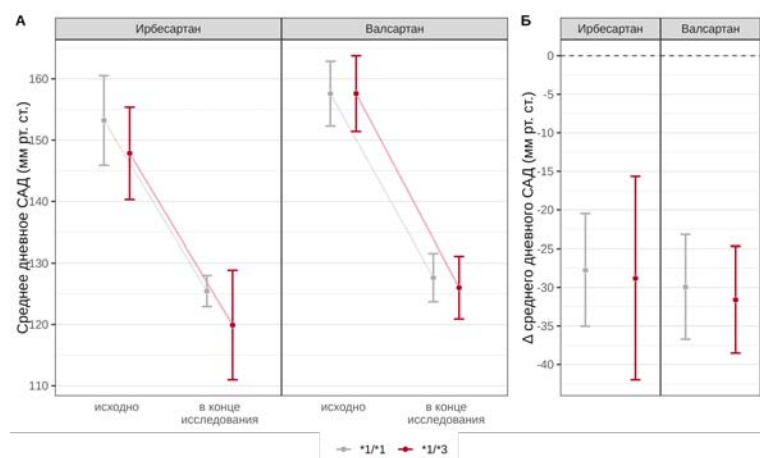


Рисунок 48 – Сравнительный анализ динамики среднего дневного САД у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру *Pe359Leu* гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

В группе пациентов, получавших ирбесартан не было выявлено статистически значимой ассоциации генотипа *CYP2C9* *Pe359Leu* с эффектом препарат в отношении изменения среднего дневного ДАД ($p=0,165$), у носителей аллеля *3, получавших валсартан, отмечалось тенденция к менее выраженному снижению дневного ДАД ($p=0,071$) (Рисунок 49).

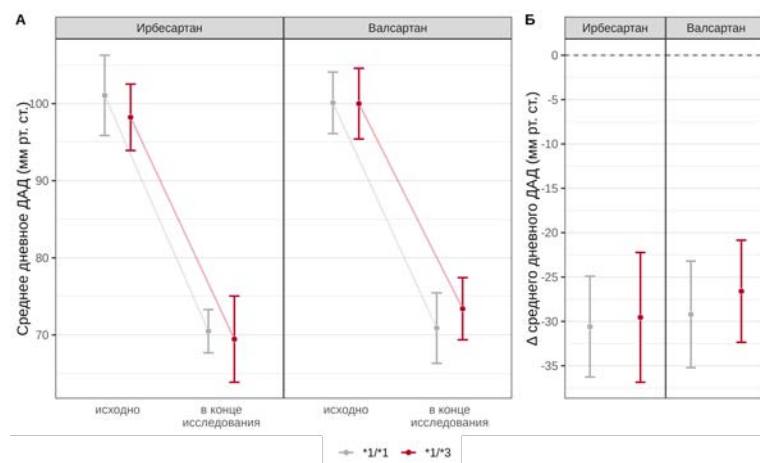


Рисунок 49 – Сравнительный анализ динамики среднего дневного ДАД у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру *Pe359Leu* гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

У носителей аллеля *3 получавших ирбесартан, отмечалось статистически значимо менее выраженное снижение дневной ЧСС в среднем на 1,9 [95% ДИ: 0,2; 3,6] уд./мин, при этом концентрация препарата не являлась статистически значимым посредником эффекта ($p=0,944$), также в данной группе было минимальное влияние препарата на ЧСС (среднее снижение составило 0 (± 2) ударов в минуту), среди пациентов, получавших валсартан не было выявлено статистически значимой ассоциации генотипа *CYP2C9* Ile359Leu с эффектом препарат в отношении изменения средней дневной ЧСС ($p=0,887$) (Рисунок 50).

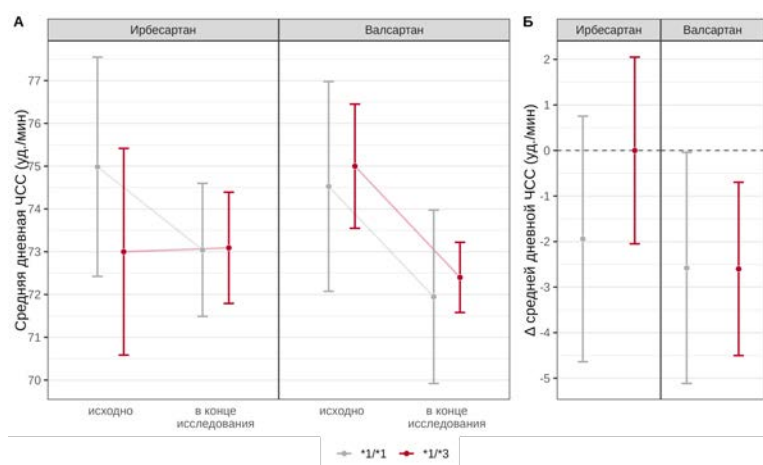


Рисунок 50 – Сравнительный анализ динамики средней дневной ЧСС у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру Ile359Leu гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Генотип *CYP2C9* Ile359Leu не являлся статистически значимым предиктором эффекта ирбесартана в отношении изменения среднего ночного САД ($p=0,679$), у пациентов, получавших валсартан, носительство аллеля *3 было статистически значимо связано с более выраженным изменением данного показателя в среднем на 5,8 [95% ДИ: -9,4; -2,2] мм рт. ст. к концу исследования, при этом концентрация препарата не являлась статистически значимым медиатором данного эффекта ($p=0,916$) (Рисунок 51).

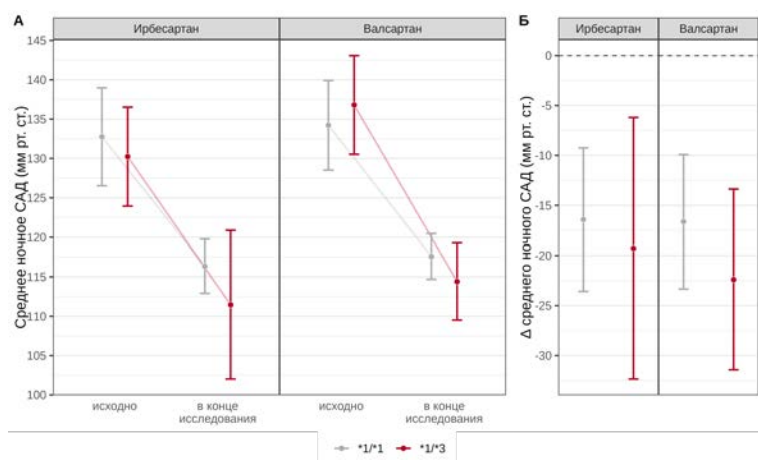


Рисунок 51 – Сравнительный анализ динамики среднего ночного САД у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру $\text{P}e359\text{Leu}$ гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Среди пациентов, получавших ирбесартан, носительство аллеля *3 было ассоциировано с менее выраженным изменением среднего ночного ДАД в среднем на 3,6 [95% ДИ: 0; 7,1] мм рт. ст. без статистически значимого посредничества концентрации препарата ($p=0,646$), среди пациентов, получавших валсартан, носительство данного аллеля было ассоциировано с более выраженным снижением данного показателя в среднем на 4,5 [95% ДИ: -7,3; -1,7] мм рт. ст. без посредничества концентрации препарата ($p=0,866$) (Рисунок 52).

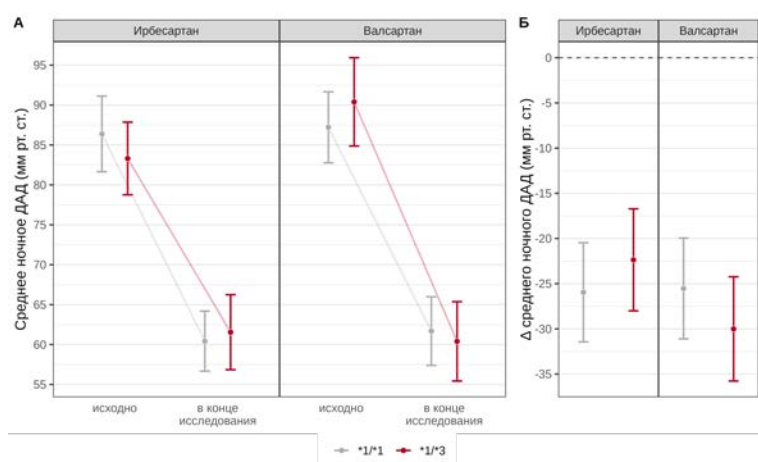


Рисунок 52 – Сравнительный анализ динамики среднего ночного ДАД у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру $\text{P}e359\text{Leu}$ гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Среди пациентов, получавших ирбесартан, носительство аллеля *3 было ассоциировано с менее выраженным изменением средней ночной ЧСС в среднем на 2,5 [95% ДИ: 0,1; 5] удара в минуту без статистически значимого посредничества концентрации препарата ($p=0,838$), среди пациентов, получавших валсартан, носительство данного аллеля было ассоциировано с более выраженным снижением данного показателя в среднем на 3,3 [95% ДИ: -5,4; -1,2] удара в минуту без посредничества концентрации препарата ($p=0,98$) (Рисунок 53).

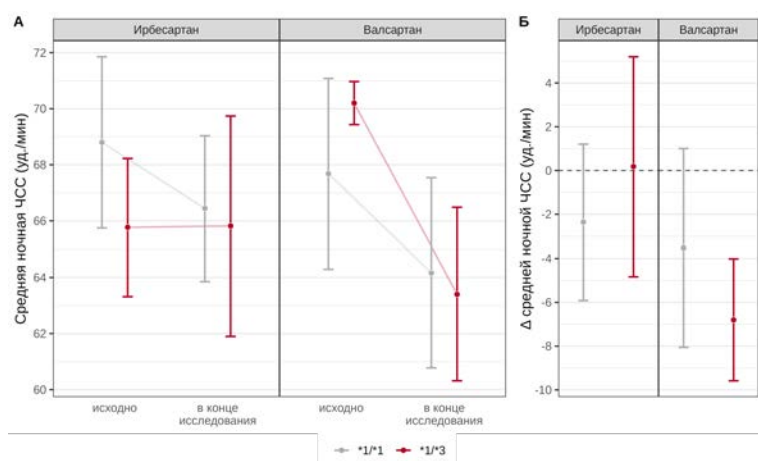


Рисунок 53 – Сравнительный анализ динамики средней ночной ЧСС у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру Pe359Leu гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Нами не было установлено статистически значимой ассоциации вариабельности САД днем с генотипом по локусу *CYP2C9* Pe359Leu среди пациентов, получавших ирбесартан ($p=0,191$), при применении валсартана отмечена тенденция к несколько более выраженному снижению вариабельности дневной САД ($p=0,067$) (Рисунок 54).

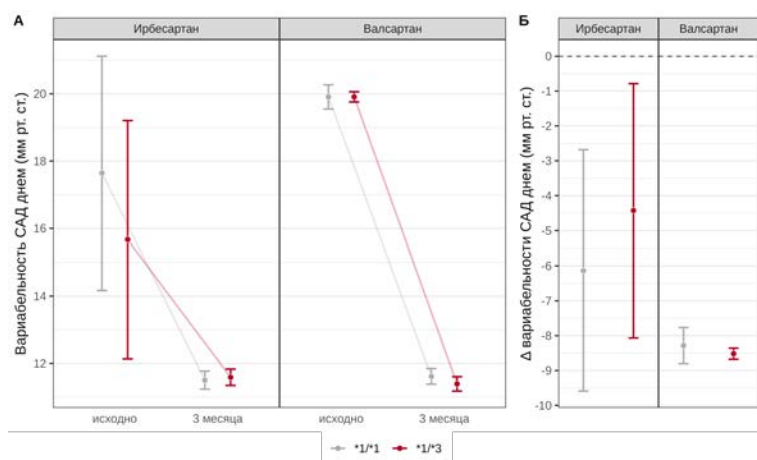


Рисунок 54 – Сравнительный анализ динамики вариабельности САД днем у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру Ile359Leu гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Статистически значимой связи генотипа *CYP2C9* Ile359Leu с вариабельностью ДАД днем при применении ирбесартана выявлено не было ($p=0,31$), при применении валсартана отмечалась тенденция к несколько более выраженному снижению вариабельности ($p=0,075$) (Рисунок 55).

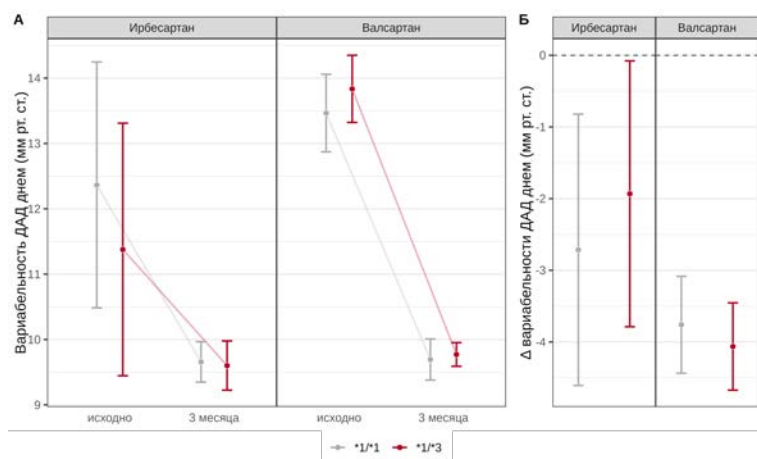


Рисунок 55 – Сравнительный анализ динамики вариабельности ДАД днем у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру Ile359Leu гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

В группе пациентов, получавших ирбесартан не было выявлено статистически значимой ассоциации генотипа *CYP2C9* Ile359Leu с вариабельностью САД ночью ($p=0,715$), у пациентов, получавших валсартан, носительство аллеля *3 было статистически значимо связано с менее выраженным

снижением вариабельности в среднем на 0,6 [95% ДИ: 0,2; 1] мм рт. ст. при отсутствии статистически значимого посредничества равновесной концентрации препарата ($p=0,482$) (Рисунок 56).

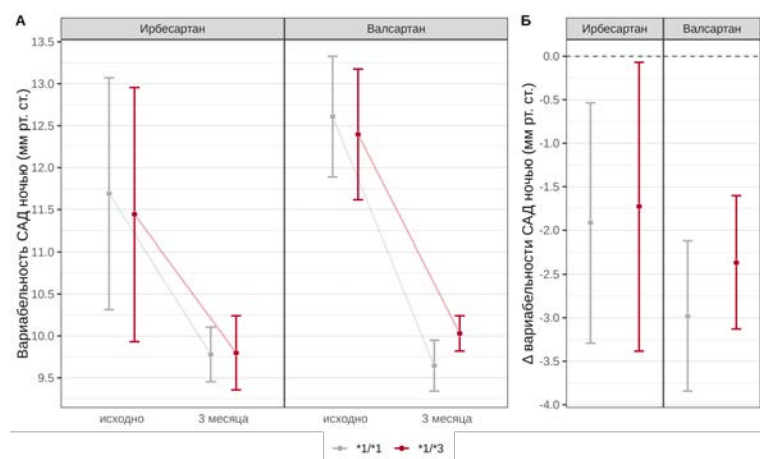


Рисунок 56 – Сравнительный анализ динамики вариабельности САД ночью у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру *Pe359Leu* гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Вариабельность ночного ДАД не была статистически значимо связана с генотипом по локусу *CYP2C9* *Pe359Leu* при применении ирбесартана ($p=0,781$) или валсартана ($p=0,94$) (Рисунок 57).

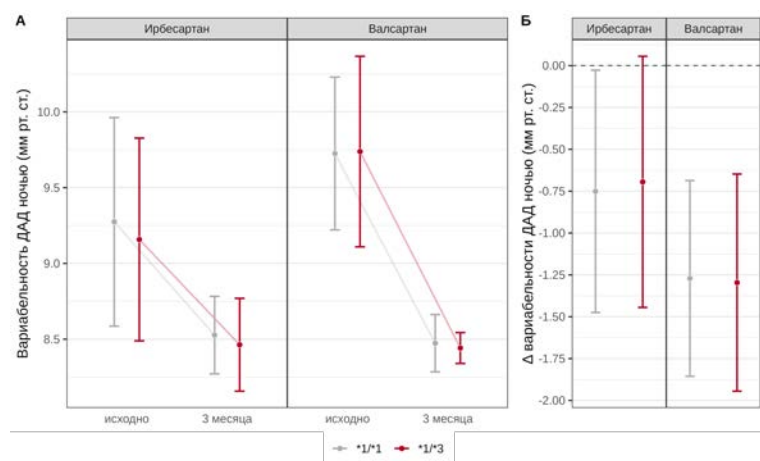


Рисунок 57 – Сравнительный анализ динамики вариабельности ДАД ночью у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру *Pe359Leu* гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

5.2.3. Оценка взаимосвязи риска развития артериальной гипотензии с различными по полиморфному маркеру *Pe359Leu* гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Частота развития артериальной гипотензии была статистически значимо ассоциирована с носительством аллеля *3 как среди пациентов, получавших ирбесартан (ОШ=47 [95% ДИ: 2,26; 976] ($p=0,003$)), так и среди получавших валсартан (ОШ=41,7 [95% ДИ: 2,14; 813] ($p=0,001$)) (Рисунок 58).

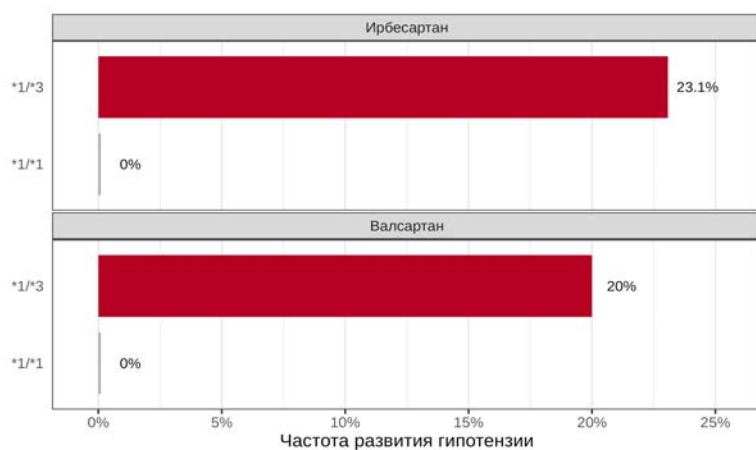


Рисунок 58 – Сравнительный анализ частоты развития артериальной гипотензии у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру *Pe359Leu* гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Таблица 23 – Показатели САД, ДАД и ЧСС у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру Ile359Leu гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Характеристика	Ирбесартан, М±SD			Валсартан, М±SD		
	*1/*1	*1/*3	p	*1/*1	*1/*3	p
Исходное офисное САД	156,3 (±7)	151,1 (±7)	0,015	155 (±11,1)	157,2 (±9,6)	0,946
Офисное САД промежуточная оценка	134,5 (±9,2)	117,5 (±12,4)	<0,001	136,9 (±10,3)	128,6 (±15,9)	0,016
Δ офисного САД промежуточная оценка	-21,9 (±6,6)	-33,6 (±13,3)	<0,001	-18,1 (±10,3)	-28,6 (±14,5)	0,003
p	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	
Офисное САД в конце исследования	128,1 (±3,7)	121,7 (±10,5)	0,004	127,5 (±5,1)	124,6 (±8,7)	0,402
Δ офисного САД в конце исследования	-28,3 (±7)	-29,8 (±13,9)	0,725	-27,5 (±8,1)	-32,6 (±11,6)	0,146
p	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	
Исходное офисное ДАД	97,4 (±7,9)	93,9 (±5,1)	0,085	93,2 (±8,5)	97,4 (±5,1)	0,018
Офисное ДАД промежуточная оценка	80,2 (±8,3)	69,5 (±6,7)	<0,001	81,1 (±9,5)	75,6 (±8,9)	0,023
Δ офисного ДАД промежуточная оценка	-17,1 (±8,3)	-24,5 (±7)	0,007	-12,1 (±11,5)	-21,8 (±10,1)	<0,001
p	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	
Офисное ДАД в конце исследования	72,8 (±2,8)	70,6 (±6,1)	0,42	71,6 (±4,5)	72,4 (±2,6)	0,653
Δ офисного ДАД в конце исследования	-24,5 (±8,4)	-23,7 (±7,1)	0,604	-21,6 (±9,1)	-25 (±6,6)	0,119
p	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	
Исходное офисная ЧСС	77,4 (±3,7)	74,8 (±4,5)	0,016	77,3 (±4,7)	77,4 (±3,6)	0,664
Офисная ЧСС промежуточная оценка	74,3 (±2,5)	73,2 (±2,6)	0,066	73,9 (±5,8)	73,6 (±2,3)	0,422
Δ офисной ЧСС промежуточная оценка	-3,1 (±3,6)	-1,7 (±3,3)	0,188	-3,4 (±6,4)	-3,8 (±3,4)	0,946
p	<0,001	0,085		<0,001	<0,001	
Офисная ЧСС в конце исследования	74 (±2,5)	73,8 (±1,7)	0,624	72 (±2,3)	73,2 (±1,5)	0,074
Δ офисной ЧСС в конце исследования	-3,5 (±4)	-0,8 (±4,4)	0,026	-5,3 (±4,4)	-4,2 (±4,4)	0,313
p	<0,001	0,551		<0,001	<0,001	

Продолжение Таблицы 23

Достижение целевого АД промежуточная оценка	41/70 (58,6%)	10/13 (76,9%)	0,352	36/76 (47,4%)	8/20 (40%)	0,62
Увеличение дозы (интенсификация АГТ)	29/70 (41,4%)	0/13 (0%)	0,003	48/76 (63,2%)	8/20 (40%)	0,077
Среднее дневное САД исходно	153,2 ($\pm 7,3$)	147,8 ($\pm 7,5$)	0,03	157,6 ($\pm 5,3$)	157,6 ($\pm 6,2$)	0,514
Среднее дневное САД в конце исследования	125,5 ($\pm 2,5$)	119,9 ($\pm 8,9$)	0,005	127,6 ($\pm 3,9$)	126 ($\pm 5,1$)	0,469
Δ среднего дневного САД	-27,8 ($\pm 7,3$)	-28,8 ($\pm 13,2$)	0,576	-29,9 ($\pm 6,8$)	-31,6 ($\pm 6,9$)	0,471
p	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	
Среднее дневное ДАД исходно	101,1 ($\pm 5,2$)	98,2 ($\pm 4,3$)	0,058	100,1 (± 4)	100 ($\pm 4,6$)	0,945
Среднее дневное ДАД в конце исследования	70,5 ($\pm 2,8$)	69,5 ($\pm 5,6$)	0,917	70,9 ($\pm 4,6$)	73,4 (± 4)	0,05
Δ среднего дневного ДАД	-30,6 ($\pm 5,7$)	-29,5 ($\pm 7,3$)	0,165	-29,2 (± 6)	-26,6 ($\pm 5,8$)	0,071
p	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	
Средняя дневная ЧСС исходно	75 ($\pm 2,6$)	73 ($\pm 2,4$)	0,015	74,5 ($\pm 2,5$)	75 ($\pm 1,5$)	0,608
Средняя дневная ЧСС в конце исследования	73 ($\pm 1,6$)	73,1 ($\pm 1,3$)	0,576	71,9 (± 2)	72,4 ($\pm 0,8$)	0,38
Δ средней дневной ЧСС	-1,9 ($\pm 2,7$)	0 (± 2)	0,011	-2,6 ($\pm 2,5$)	-2,6 ($\pm 1,9$)	0,887
p	<0,001	>0,999		<0,001	<0,001	
Среднее ночное САД исходно	132,8 ($\pm 6,2$)	130,2 ($\pm 6,3$)	0,151	134,2 ($\pm 5,7$)	136,8 ($\pm 6,3$)	0,112
Среднее ночное САД в конце исследования	116,3 ($\pm 3,4$)	111,5 ($\pm 9,4$)	0,033	117,6 ($\pm 2,9$)	114,4 ($\pm 4,9$)	0,034
Δ среднего ночное САД	-16,4 ($\pm 7,2$)	-19,3 ($\pm 13,1$)	0,679	-16,6 ($\pm 6,7$)	-22,4 (± 9)	0,017
p	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	
Среднее ночное ДАД исходно	86,4 ($\pm 4,7$)	83,3 ($\pm 4,6$)	0,057	87,2 ($\pm 4,4$)	90,4 ($\pm 5,5$)	0,011
Среднее ночное ДАД в конце исследования	60,4 ($\pm 3,8$)	61,5 ($\pm 4,7$)	0,471	61,7 ($\pm 4,3$)	60,4 (± 5)	0,466
Δ среднего ночное ДАД	-26 ($\pm 5,5$)	-22,4 ($\pm 5,6$)	0,047	-25,5 ($\pm 5,6$)	-30 ($\pm 5,8$)	0,001
p	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	

Продолжение Таблицы 23

Средняя ночная ЧСС исходно	68,8 ($\pm 3,1$)	65,8 ($\pm 2,5$)	<0,001	67,7 ($\pm 3,4$)	70,2 ($\pm 0,8$)	<0,001
Средняя ночная ЧСС в конце исследования	66,4 ($\pm 2,6$)	65,8 ($\pm 3,9$)	0,474	64,2 ($\pm 3,4$)	63,4 ($\pm 3,1$)	0,345
Δ средней ночной ЧСС	-2,4 ($\pm 3,6$)	0,2 (± 5)	0,041	-3,5 ($\pm 4,5$)	-6,8 ($\pm 2,8$)	0,007
p	<0,001	0,907		<0,001	<0,001	
Вариабельность дневного САД исходно	17,6 ($\pm 3,5$)	15,7 ($\pm 3,5$)	0,16	19,9 ($\pm 0,4$)	19,9 ($\pm 0,2$)	0,815
Вариабельность дневного САД в конце исследования	11,5 ($\pm 0,3$)	11,6 ($\pm 0,2$)	0,374	11,6 ($\pm 0,2$)	11,4 ($\pm 0,2$)	0,001
Δ вариабельности дневного САД	-6,1 ($\pm 3,5$)	-4,4 ($\pm 3,6$)	0,191	-8,3 ($\pm 0,5$)	-8,5 ($\pm 0,2$)	0,067
p	<0,001	0,007		<0,001	<0,001	
Вариабельность дневного ДАД исходно	12,4 ($\pm 1,9$)	11,4 ($\pm 1,9$)	0,164	13,5 ($\pm 0,6$)	13,8 ($\pm 0,5$)	0,017
Вариабельность дневного ДАД в конце исследования	9,7 ($\pm 0,3$)	9,6 ($\pm 0,4$)	0,639	9,7 ($\pm 0,3$)	9,8 ($\pm 0,2$)	0,097
Δ вариабельности дневного ДАД	-2,7 ($\pm 1,9$)	-1,9 ($\pm 1,9$)	0,31	-3,8 ($\pm 0,7$)	-4,1 ($\pm 0,6$)	0,075
p	<0,001	0,014		<0,001	<0,001	
Вариабельность ночного САД исходно	11,7 ($\pm 1,4$)	11,4 ($\pm 1,5$)	0,698	12,6 ($\pm 0,7$)	12,4 ($\pm 0,8$)	0,341
Вариабельность ночного САД в конце исследования	9,8 ($\pm 0,3$)	9,8 ($\pm 0,4$)	0,699	9,6 ($\pm 0,3$)	10 ($\pm 0,2$)	<0,001
Δ вариабельности ночного САД	-1,9 ($\pm 1,4$)	-1,7 ($\pm 1,7$)	0,715	-3 ($\pm 0,9$)	-2,4 ($\pm 0,8$)	0,009
p	<0,001	0,014		<0,001	<0,001	
Вариабельность ночного ДАД исходно	9,3 ($\pm 0,7$)	9,2 ($\pm 0,7$)	0,411	9,7 ($\pm 0,5$)	9,7 ($\pm 0,6$)	0,815
Вариабельность ночного ДАД в конце исследования	8,5 ($\pm 0,3$)	8,5 ($\pm 0,3$)	0,495	8,5 ($\pm 0,2$)	8,4 ($\pm 0,1$)	0,249
Δ вариабельности ночного ДАД	-0,8 ($\pm 0,7$)	-0,7 ($\pm 0,7$)	0,781	-1,3 ($\pm 0,6$)	-1,3 ($\pm 0,6$)	0,94
p	<0,001	0,024		<0,001	<0,001	

5.3. Вариабельность фармакологического ответа на блокаторы рецепторов ангиотензина II у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру A1166C гена *AGTR1* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

5.3.1. Антигипертензивная эффективность ирбесартана и валсартана по данным офисного измерения артериального давления у пациентов, включенных в исследование

В таблице 24 представлены результаты оценки динамики САД, ДАД и ЧСС в зависимости от генотипа *AGTR1* A1166C.

Статистически значимой ассоциации генотипа *AGTR1* A1166C с изменением офисного САД при промежуточном исследовании выявлено не было как в группе пациентов, получавших ирбесартан ($p=0,086$), так и в группе пациентов, получавших валсартан ($p=0,343$), однако, отмечена тенденция, что у пациентов с генотипом AC по сравнению с генотипом AA при применении ирбесартана наблюдалось менее выраженное снижение САД (в среднем на 4,3 [95% ДИ: -0,6; 9,1] мм рт. ст.). Статистически значимой ассоциации генотипа *AGTR1* A1166C с изменением офисного САД на конец исследования не было выявлено в обеих группах ($p=0,959$ и $0,913$, соответственно) (Рисунок 59).

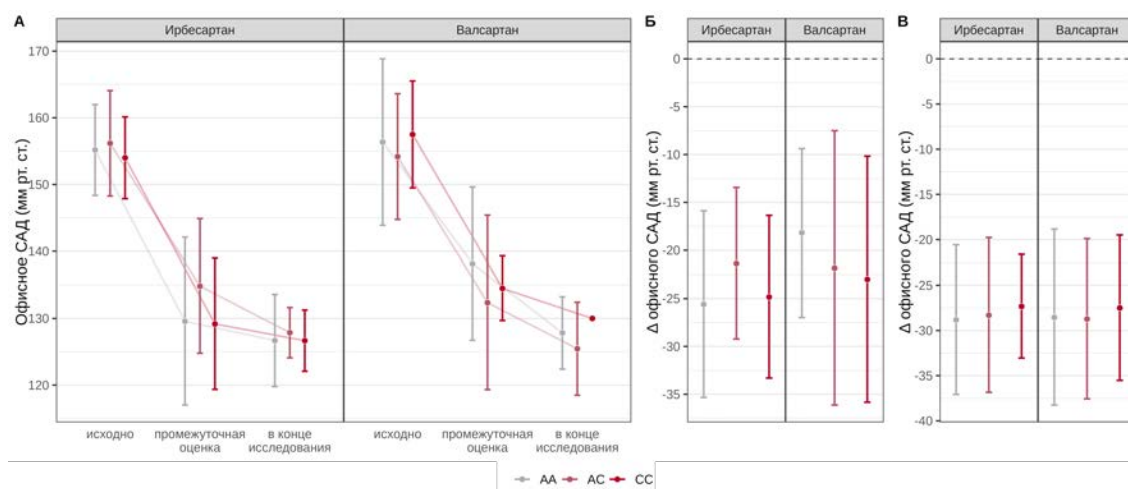


Рисунок 59 – Сравнительный анализ динамики офисного САД у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру A1166C гена *AGTR1* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

У пациентов, получавших ирбесартан и имевших генотип АС снижение офисного ДАД на промежуточном этапе было менее выражено в среднем на 5,2 [95% ДИ: 0,7; 9,7] мм рт. ст. по сравнению с генотипом А/А ($p=0,019$), у пациентов с генотипом С/С также отмечено менее выраженное снижение ДАД (в среднем на 4,2 [95% ДИ: -4,4; 12,8] мм рт. ст.), однако данное различие не было статистически значимым ($p=0,48$), равновесная концентрация препарата не являлась статистически значимым медиатором эффекта генотипа ($p=0,134$). У пациентов, получавших валсартан статистически значимой ассоциации генотипа *AGTR1* A1166C не установлено ($p=0,885$). На конец исследования не обнаружено статистически значимой связи генотипа по данному локусу с изменением офисного ДАД у пациентов, получавших ирбесартан, однако, среди получавших валсартан гетерозигот изменение офисного ДАД было статистически значимо менее выражено по сравнению с генотипом АА в среднем на 5,4 [95% ДИ: 1,1; 9,6] мм рт. ст. ($p=0,009$), также отмечено менее выраженное в среднем на 5,6 [95% ДИ: -2; 13,3] мм рт. ст., однако, не являющееся статистически значимым, снижение у гетерозигот по сравнению с генотипом С/С ($p=0,192$) (Рисунок 60).

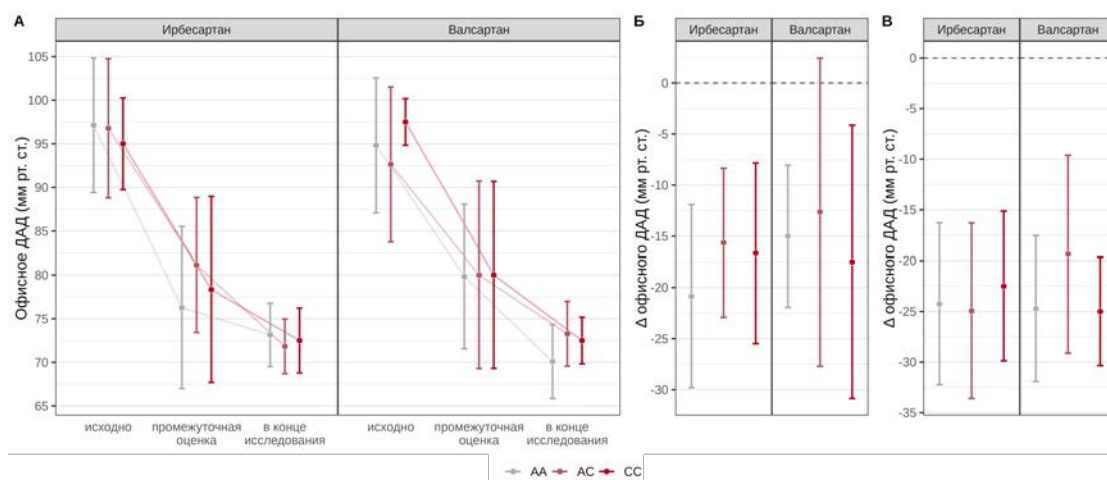


Рисунок 60 – Сравнительный анализ динамики офисного ДАД у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру A1166C гена *AGTR1* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Статистически значимой связи генотипа *AGTR1* A1166C с изменением на фоне лечения офисной ЧСС как на промежуточном этапе, так и в конце исследования, среди пациентов, получавших ирбесартан, не установлено ($p=0,986$ и $0,625$, соответственно). У пациентов, получавших валсартан, у гетерозигот A/C по сравнению с генотипом A/A отмечалось более выраженное снижение ЧСС в среднем на $4,8$ [95% ДИ: $-7,6$; -2] ударов в минуту при промежуточной оценке ($p<0,001$) и на 3 [95% ДИ: $-5,1$; $-0,9$] удара в минуту на конец исследования ($p=0,003$), при этом, интересно, что не было выявлено опосредованности эффекта генотипа равновесной концентрацией при промежуточном исследовании ($p=0,458$), но на конец исследования равновесная концентрация валсартана была статистически значимым медиатором генотипа, с которым ассоциировано 39% [95% ДИ: 8 ; 100] его эффекта ($p=0,006$) (Рисунок 61).

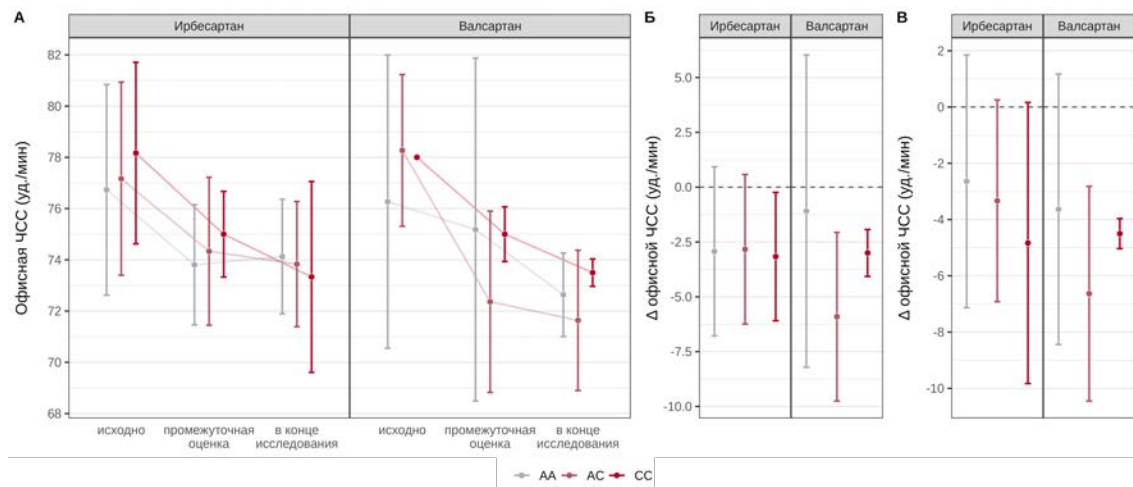


Рисунок 61 – Сравнительный анализ динамики офисной ЧСС у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру A1166C гена *AGTR1* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Как среди пациентов, получавших ирбесартан, так и среди, получавших валсартан не было выявлено статистически значимой ассоциации генотипа *AGTR1* A1166C с частотой достижения целевого АД на промежуточном этапе ($p=0,391$ и $0,262$, соответственно) (Рисунок 62) и в конце исследования ($p>0,999$ и $0,179$, соответственно) (Рисунок 64), а также с частотой интенсификации терапии ($p=0,102$ и $0,671$, соответственно) (Рисунок 63).

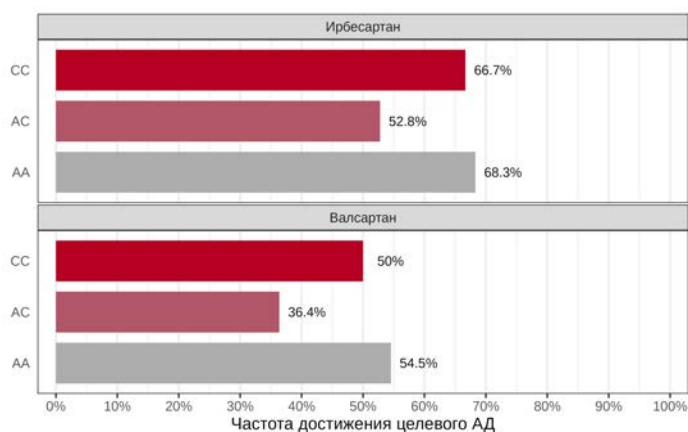


Рисунок 62 – Сравнительный анализ частоты достижения целевых цифр АД через 3 недели терапии у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру A1166C гена *AGTR1* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

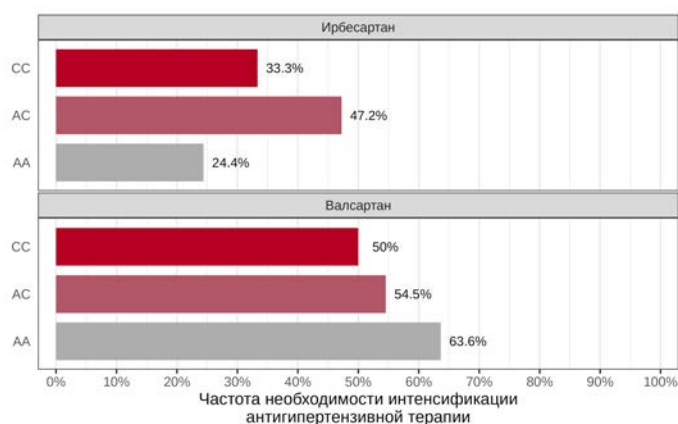


Рисунок 63 – Сравнительный анализ частоты возникновения необходимости интенсификации антигипертензивной терапии через 3 недели терапии у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру A1166C гена *AGTR1* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

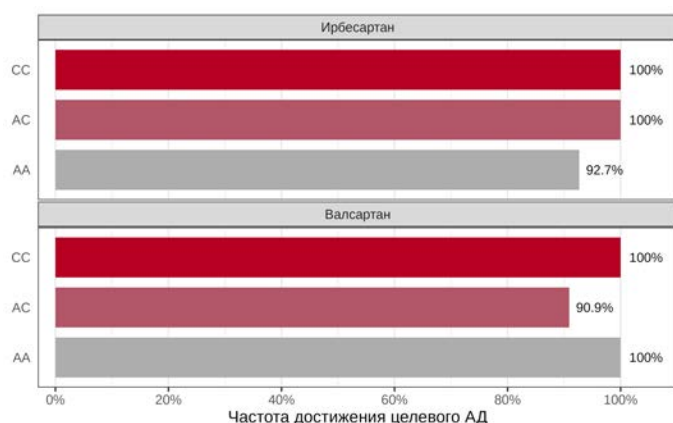


Рисунок 64 – Сравнительный анализ частоты достижения целевых цифр АД через 3 месяца терапии у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру A1166C гена *AGTR1* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

5.3.2. Оценка динамики показателей суточного мониторинга артериального давления через 3 месяца терапии ирбесартаном и валсартаном

Статистически значимых различий в отношении эффекта ирбесартана на среднюю дневную САД в зависимости от генотипа *AGTR1* A1166C выявлено не было ($p=0,782$). Среди гетерозигот, получавших валсартан отмечалось статистически значимо более выраженное снижение дневного САД в среднем 7

[95% ДИ: -10; -4] мм рт. ст. по сравнению с гомозиготами А/А ($p < 0,001$), при этом 72,3% [95% ДИ: 38,3; 90,4] эффекта генотипа было опосредовано концентрацией препарата ($p = 0,002$) (Рисунок 65).

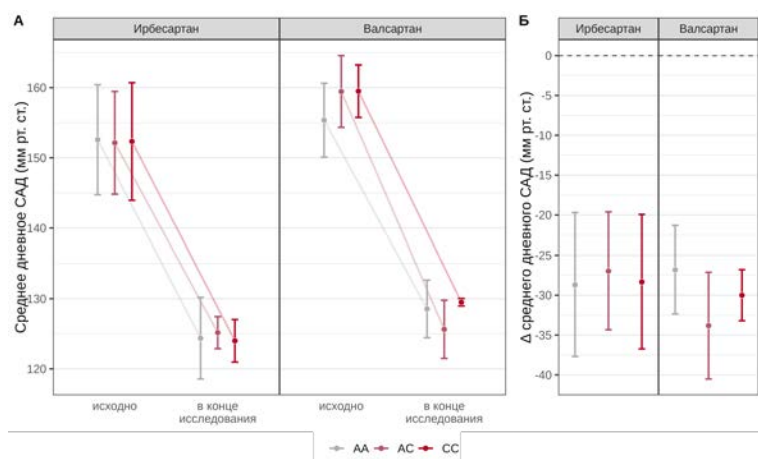


Рисунок 65 – Сравнительный анализ динамики среднего дневного САД у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру A1166C гена *AGTR1* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Статистически значимых различий в отношении эффекта ирбесартана на среднюю дневную ДАД в зависимости от генотипа *AGTR1* A1166C выявлено не было ($p = 0,942$). У пациентов, получавших валсартан, отмечено статистически значимо менее выраженное снижение ДАД в среднем на 6 [95% ДИ: 0,6; 11,4] мм рт. ст. ($p = 0,024$) по сравнению с гомозиготами АА, а также несколько менее выраженное снижение ДАД (в среднем на 4,2 [95% ДИ: -1,2; 9,5] мм рт. ст. ($p = 0,156$) по сравнению с гетерозиготами, концентрация не являлась статистически значимым медиатором эффекта ($p = 0,426$) (Рисунок 66).

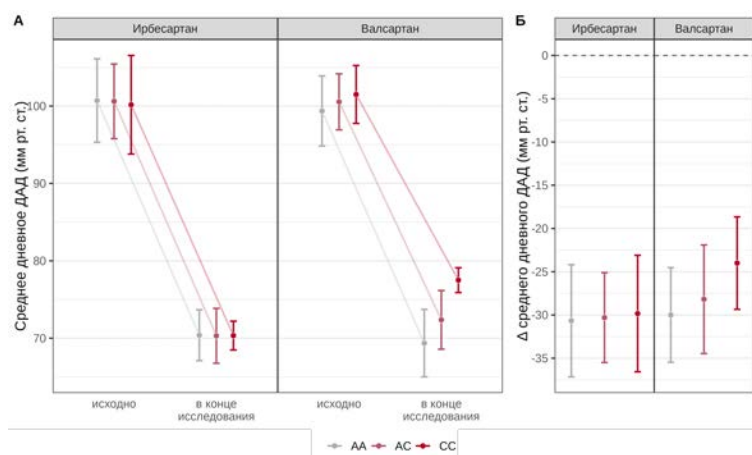


Рисунок 66 – Сравнительный анализ динамики среднего дневного ДД у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру A1166C гена *AGTR1* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Как среди пациентов, получавших ирбесартана, так и среди получавших валсартан пациенты с генотипом C/C имели статистически значимо более выраженное снижение ЧСС в среднем на 2,8 [95% ДИ: -5,6; -0,1] удара в минуту, $p=0,043$ и 2,4 [95% ДИ: -4,6; -0,3] удара в минуту, $p=0,024$, соответственно, при этом концентрация не была статистически значимым медиатором эффекта ($p=0,57$ и $0,992$, соответственно) (Рисунок 67).

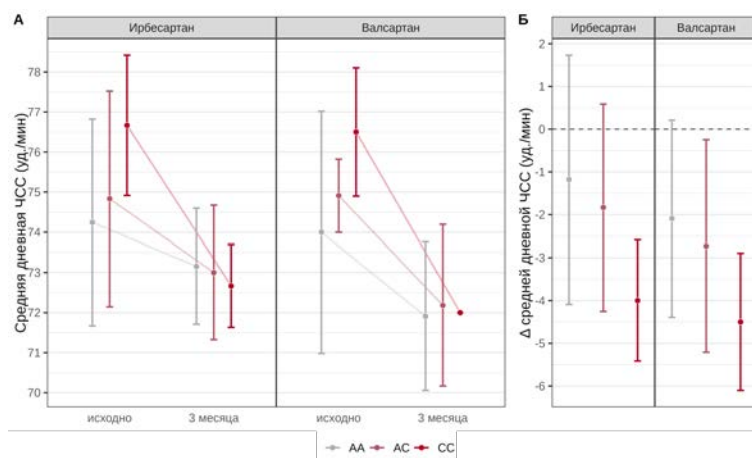


Рисунок 67 – Сравнительный анализ динамики средней дневной ЧСС у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру A1166C гена *AGTR1* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Статистически значимых различий в отношении эффекта ирбесартана на среднее ночное САД в зависимости от генотипа *AGTR1* A1166C выявлено не было

($p=0,915$). Среди гетерозигот, получавших валсартан отмечалось статистически значимо более выраженное снижение дневного САД в среднем $-8,1$ [95% ДИ: $-11,4$; $-4,8$] мм рт. ст. по сравнению с гомозиготами А/А ($p<0,001$) и на $5,5$ [95% ДИ: $-11,5$; $0,5$] мм рт. ст. по сравнению с гомозиготами С/С ($p=0,08$), при этом 73,7% [95% ДИ: 91: 100] эффекта генотипа было опосредовано концентрацией препарата ($p<0,001$) (Рисунок 68).

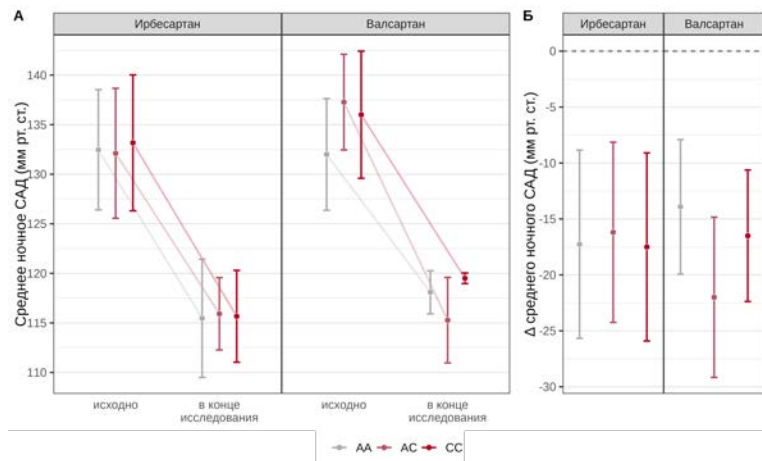


Рисунок 68 – Сравнительный анализ динамики среднего ночного САД у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру A1166C гена *AGTR1* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Статистически значимой ассоциации изменения среднего ночного ДАД на фоне лечения не было установлено как среди пациентов, принимающих ирбесартан ($p=0,701$), так и среди пациентов, принимающих валсартан ($p=0,114$) (Рисунок 69).

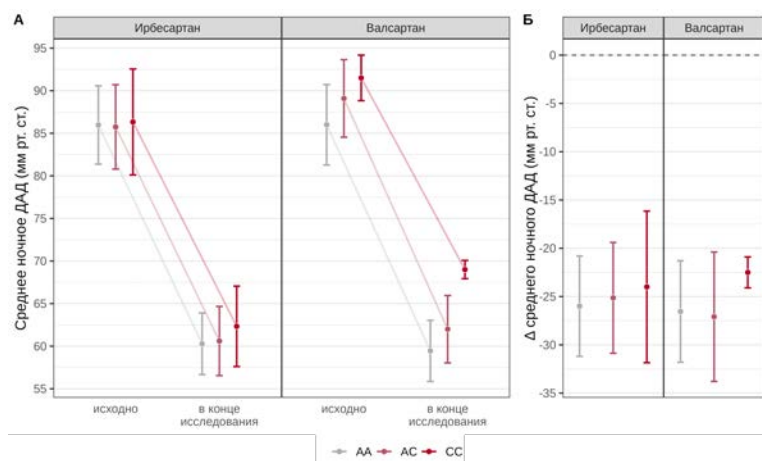


Рисунок 69 – Сравнительный анализ динамики среднего ночного ДАД у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру A1166C гена *AGTR1* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Статистически значимых различий в отношении эффекта ирбесартана на среднюю дневную ЧСС в зависимости от генотипа *AGTR1* A1166C выявлено не было ($p=0,852$). У гетерозигот, получавших валсартан, отмечено статистически значимо более выраженное снижение ЧСС в среднем на 3 [95% ДИ: -5,1; -0,9] удара в минут ($p=0,003$) по сравнению с гомозиготами AA и несколько более выраженное снижение ЧСС в среднем на 2,8 [95% ДИ: -6,7; 1] ударов в минуту по сравнению с гомозиготами C/C ($p=0,195$), концентрация не являлась статистически значимым медиатором эффекта ($p=0,39$) (Рисунок 70).

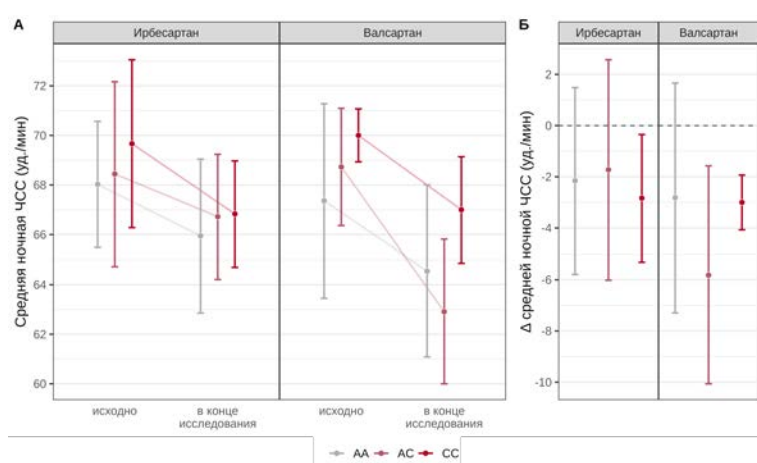


Рисунок 70 – Сравнительный анализ динамики средней ночной ЧСС у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру A1166C гена *AGTR1* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Нами не было установлено статистически значимой ассоциации вариабельности САД днем с генотипом по локусу *AGTR1* A1166C как среди пациентов, получавших ирбесартан ($p=0,902$), так и среди получавших валсартан ($p=0,243$) (Рисунок 71).

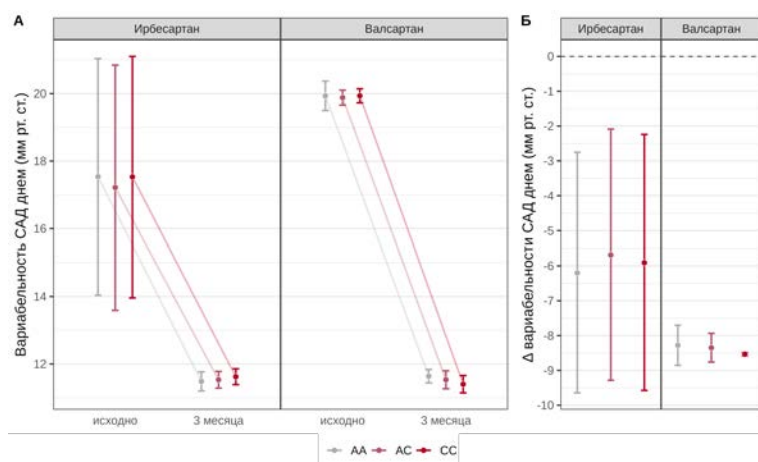


Рисунок 71 – Сравнительный анализ динамики вариабельности САД днем у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру A1166C гена *AGTR1* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Статистически значимой связи генотипа *AGTR1* A1166C с вариабельностью ДАД днем при применении ирбесартана выявлено не было ($p=0,801$), при применении валсартана отмечено статистически более выраженное снижение вариабельности у гомозигот C/C в среднем на 0,6 [95% ДИ: -1,2; 0] мм рт. ст. по сравнению с гомозиготами A/A ($p=0,061$) и в среднем на 0,7 [95% ДИ: -1,3; -0,1] мм рт. ст. по сравнению с гетерозиготами ($p=0,024$), статистически значимой опосредованности эффекта равновесной концентрацией препарата не установлено ($p=0,748$) (Рисунок 72).

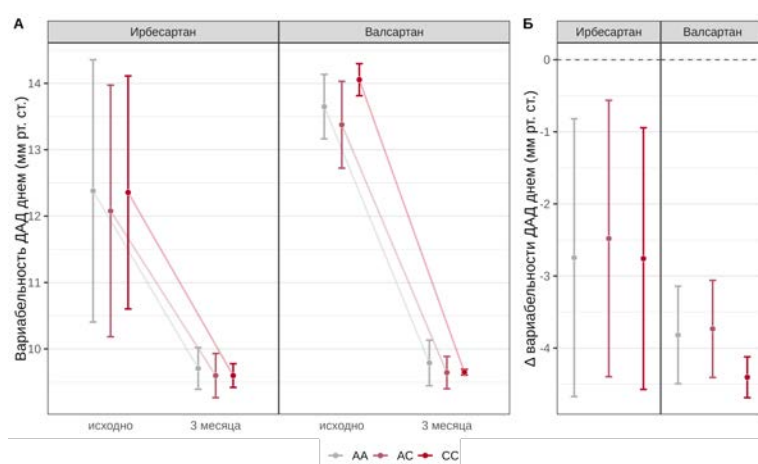


Рисунок 72 – Сравнительный анализ динамики вариабельности ДАД днем у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру A1166C гена *AGTR1* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Среди пациентов, получавших ирбесартан не было выявлено статистически значимой ассоциации генотипа *AGTR1* A1166C с вариабельностью ночного САД ($p=0,619$). Среди гетерозигот, получавших валсартан было отмечено статистически значимо более выраженное снижение вариабельности ночного САД в среднем на 1 [95% ДИ: -1,4; -0,6] мм рт. ст. по сравнению с гомозиготами А/А ($p<0,001$) и на 1 [95% ДИ: -1,6; -0,3] мм рт. ст. по сравнению с гомозиготами С/С ($p=0,002$), при этом эффект генотипа был на 15,5% [95% ДИ: 3,4; 40,9] обусловлен концентраций препарата ($p=0,002$) (Рисунок 73).

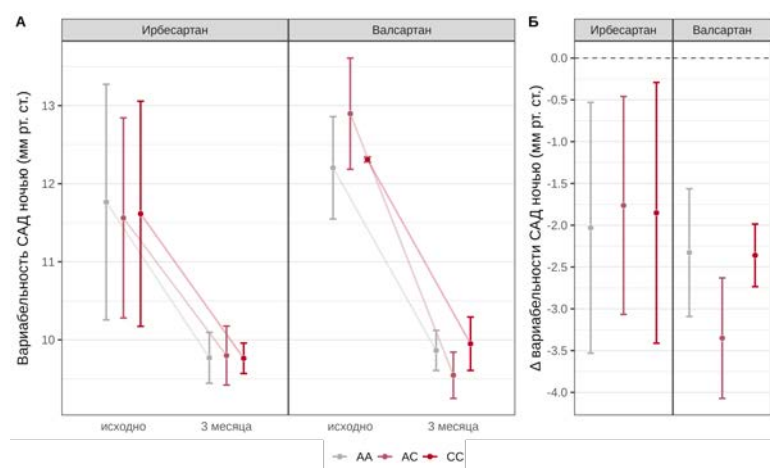


Рисунок 73 – Сравнительный анализ динамики вариабельности САД ночью у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру A1166C гена *AGTR1* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Среди пациентов, получавших ирбесартан не было выявлено статистически значимой ассоциации генотипа *AGTR1* A1166C с вариабельностью ночного ДАД ($p=0,568$). Среди гетерозигот, получавших валсартан было отмечено статистически значимо более выраженное снижение вариабельности ночного ДАД в среднем на 0,7 [95% ДИ: -1; -0,5] мм рт. ст. по сравнению с гомозиготами А/А ($p<0,001$) и на 0,5 [95% ДИ: -0,9; -0,1] мм рт. ст. по сравнению с гомозиготами С/С ($p=0,019$), при этом концентрация препарата не являлась статистически значимым посредником данного эффекта ($p=0,922$) (Рисунок 74).

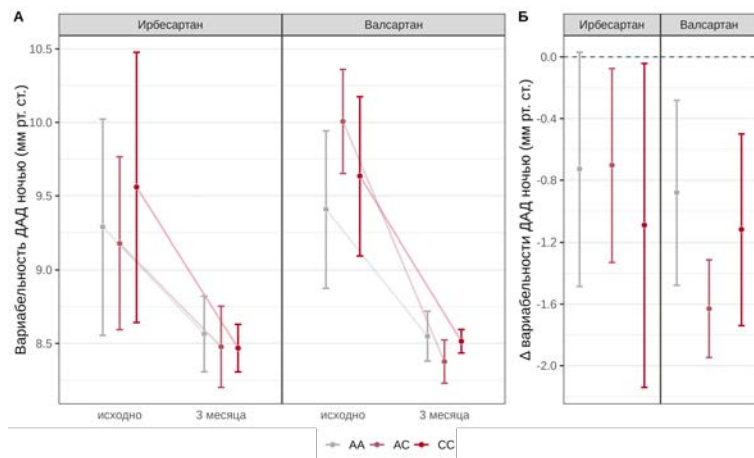


Рисунок 74 – Сравнительный анализ динамики варибельности ДАД ночью у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру A1166C гена *AGTR1* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

5.3.3. Оценка взаимосвязи риска развития артериальной гипотензии с различными по полиморфному маркеру A1166C гена *AGTR1* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Не было выявлено статистически значимой связи частоты развития артериальной гипотензии с генотипом *AGTR1* A1166C как среди пациентов, получавших ирбесартан ($p=0,398$), так и среди получавших валсартан ($p=0,179$).

Таблица 24 – Показатели САД, ДАД и ЧСС у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру A1166C гена *AGTR1* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Характеристика	Ирбесартан, М±SD				Валсартан, М±SD			
	A/A	A/C	C/C	p	A/A	A/C	C/C	p
Исходное офисное САД	155,2 (±6,8)	156,2 (±7,9)	154 (±6,1)	0,674	156,4 (±12,5)	154,2 (±9,4)	157,5 (±8)	0,493
Офисное САД промежуточная оценка	129,6 (±12,6)	134,8 (±10,1)	129,2 (±9,8)	0,276	138,2 (±11,5)	132,4 (±13)	134,5 (±4,8)	0,057
Δ офисного САД промежуточная оценка	-25,6 (±9,7)	-21,3 (±7,9)	-24,8 (±8,5)	0,086	-18,2 (±8,8)	-21,8 (±14,3)	-23 (±12,8)	0,343
p	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	
Офисное САД в конце исследования	126,7 (±6,9)	127,9 (±3,8)	126,7 (±4,6)	0,912	127,8 (±5,4)	125,5 (±7)	130 (±0)	0,113
Δ офисного САД в конце исследования	-28,8 (±8,2)	-28,3 (±8,5)	-27,3 (±5,7)	0,959	-28,5 (±9,7)	-28,7 (±8,8)	-27,5 (±8)	0,913
p	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	
Исходное офисное ДАД	97,1 (±7,7)	96,8 (±8)	95 (±5,3)	0,792	94,8 (±7,7)	92,6 (±8,9)	97,5 (±2,7)	0,145
Офисное ДАД промежуточная оценка	76,3 (±9,3)	81,1 (±7,7)	78,3 (±10,6)	0,015	79,8 (±8,3)	80 (±10,7)	80 (±10,7)	0,994
Δ офисного ДАД промежуточная оценка	-20,9 (±8,9)	-15,6 (±7,3)	-16,7 (±8,8)	0,013	-15 (±6,9)	-12,6 (±15,1)	-17,5 (±13,4)	0,885
p	<0,001	<0,001	0,006		<0,001	<0,001	0,008	
Офисное ДАД в конце исследования	73,2 (±3,6)	71,8 (±3,1)	72,5 (±3,7)	0,162	70,1 (±4,2)	73,3 (±3,7)	72,5 (±2,7)	0,018
Δ офисного ДАД в конце исследования	-24,3 (±8)	-24,9 (±8,7)	-22,5 (±7,4)	0,632	-24,7 (±7,2)	-19,4 (±9,8)	-25 (±5,3)	0,004

Продолжение Таблицы 24

Р	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	
Исходное офисная ЧСС	76,7 ($\pm 4,1$)	77,2 ($\pm 3,8$)	78,2 ($\pm 3,5$)	0,721	76,3 ($\pm 5,7$)	78,3 (± 3)	78 (± 0)	0,109
Офисная ЧСС промежуточная оценка	73,8 ($\pm 2,3$)	74,3 ($\pm 2,9$)	75 ($\pm 1,7$)	0,284	75,2 ($\pm 6,7$)	72,4 ($\pm 3,5$)	75 ($\pm 1,1$)	0,025
Δ офисной ЧСС промежуточная оценка	-2,9 ($\pm 3,9$)	-2,8 ($\pm 3,4$)	-3,2 ($\pm 2,9$)	0,986	-1,1 ($\pm 7,1$)	-5,9 ($\pm 3,8$)	-3 ($\pm 1,1$)	<0,001
р	<0,001	<0,001	0,045		0,315	<0,001	<0,001	
Офисная ЧСС в конце исследования	74,1 ($\pm 2,2$)	73,8 ($\pm 2,4$)	73,3 ($\pm 3,7$)	0,531	72,6 ($\pm 1,6$)	71,6 ($\pm 2,7$)	73,5 ($\pm 0,5$)	0,014
Δ офисной ЧСС в конце исследования	-2,6 ($\pm 4,5$)	-3,3 ($\pm 3,6$)	-4,8 (± 5)	0,625	-3,6 ($\pm 4,8$)	-6,6 ($\pm 3,8$)	-4,5 ($\pm 0,5$)	0,007
р	<0,001	<0,001	0,064		<0,001	<0,001	<0,001	
Достижение целевого АД промежуточная оценка	28/41 (68,3%)	19/36 (52,8%)	4/6 (66,7%)	0,391	24/44 (54,5%)	16/44 (36,4%)	4/8 (50%)	0,262
Увеличение дозы (интенсификация АГТ)	10/41 (24,4%)	17/36 (47,2%)	2/6 (33,3%)	0,102	28/44 (63,6%)	24/44 (54,5%)	4/8 (50%)	0,671
Среднее дневное САД исходно	152,6 ($\pm 7,8$)	152,1 ($\pm 7,3$)	152,3 ($\pm 8,4$)	0,93	155,4 ($\pm 5,3$)	159,5 ($\pm 5,1$)	159,5 ($\pm 3,7$)	<0,001
Среднее дневное САД в конце исследования	124,4 ($\pm 5,8$)	125,2 ($\pm 2,3$)	124 (± 3)	0,712	128,5 ($\pm 4,1$)	125,6 ($\pm 4,1$)	129,5 ($\pm 0,5$)	<0,001
Δ среднего дневного САД	-28,7 (± 9)	-27 ($\pm 7,4$)	-28,3 ($\pm 8,4$)	0,782	-26,8 ($\pm 5,5$)	-33,8 ($\pm 6,7$)	-30 ($\pm 3,2$)	<0,001
р	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	
Среднее дневное ДАД исходно	100,7 ($\pm 5,4$)	100,6 ($\pm 4,8$)	100,2 ($\pm 6,4$)	0,868	99,4 ($\pm 4,5$)	100,5 ($\pm 3,6$)	101,5 ($\pm 3,7$)	0,326

Продолжение Таблицы 24

Среднее дневное ДАД в конце исследования	70,4 ($\pm 3,3$)	70,3 ($\pm 3,5$)	70,3 ($\pm 1,9$)	0,916	69,4 ($\pm 4,4$)	72,4 ($\pm 3,8$)	77,5 ($\pm 1,6$)	<0,001
Δ среднего дневного ДАД	-30,7 ($\pm 6,5$)	-30,3 ($\pm 5,2$)	-29,8 ($\pm 6,7$)	0,942	-30 ($\pm 5,5$)	-28,2 ($\pm 6,3$)	-24 ($\pm 5,3$)	0,009
p	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	
Средняя дневная ЧСС исходно	74,2 ($\pm 2,6$)	74,8 ($\pm 2,7$)	76,7 ($\pm 1,8$)	0,048	74 (± 3)	74,9 ($\pm 0,9$)	76,5 ($\pm 1,6$)	0,011
Средняя дневная ЧСС в конце исследования	73,2 ($\pm 1,4$)	73 ($\pm 1,7$)	72,7 (± 1)	0,655	71,9 ($\pm 1,9$)	72,2 (± 2)	72 (± 0)	0,738
Δ средней дневной ЧСС	-1,2 ($\pm 2,9$)	-1,8 ($\pm 2,4$)	-4 ($\pm 1,4$)	0,03	-2,1 ($\pm 2,3$)	-2,7 ($\pm 2,5$)	-4,5 ($\pm 1,6$)	0,028
p	0,016	<0,001	<0,001		0,016	<0,001	<0,001	
Среднее ночное САД исходно	132,5 ($\pm 6,1$)	132,1 ($\pm 6,6$)	133,2 ($\pm 6,9$)	0,98	132 ($\pm 5,6$)	137,3 ($\pm 4,8$)	136 ($\pm 6,4$)	<0,001
Среднее ночное САД в конце исследования	115,5 (± 6)	115,9 ($\pm 3,7$)	115,7 ($\pm 4,6$)	0,957	118,1 ($\pm 2,2$)	115,3 ($\pm 4,3$)	119,5 ($\pm 0,5$)	0,002
Δ среднего ночное САД	-17,3 ($\pm 8,4$)	-16,2 ($\pm 8,1$)	-17,5 ($\pm 8,4$)	0,915	-13,9 (± 6)	-22 ($\pm 7,2$)	-16,5 ($\pm 5,9$)	<0,001
p	<0,001	<0,001	0,004		<0,001	<0,001	<0,001	
Среднее ночное ДАД исходно	86 ($\pm 4,6$)	85,8 (± 5)	86,3 ($\pm 6,2$)	0,862	86 ($\pm 4,7$)	89,1 ($\pm 4,6$)	91,5 ($\pm 2,7$)	0,003
Среднее ночное ДАД в конце исследования	60,3 ($\pm 3,6$)	60,6 ($\pm 4,1$)	62,3 ($\pm 4,7$)	0,599	59,5 ($\pm 3,6$)	62 (± 4)	69 ($\pm 1,1$)	<0,001
Δ среднего ночное ДАД	-26 ($\pm 5,2$)	-25,1 ($\pm 5,7$)	-24 ($\pm 7,8$)	0,701	-26,5 ($\pm 5,3$)	-27,1 ($\pm 6,7$)	-22,5 ($\pm 1,6$)	0,114
p	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	
Средняя ночная ЧСС исходно	68 ($\pm 2,5$)	68,4 ($\pm 3,7$)	69,7 ($\pm 3,4$)	0,238	67,4 ($\pm 3,9$)	68,7 ($\pm 2,4$)	70 ($\pm 1,1$)	0,027
Средняя ночная ЧСС в конце исследования	65,9 ($\pm 3,1$)	66,7 ($\pm 2,5$)	66,8 ($\pm 2,1$)	0,451	64,5 ($\pm 3,5$)	62,9 ($\pm 2,9$)	67 ($\pm 2,1$)	<0,001

Продолжение Таблицы 24

Δ средней ночной ЧСС	-2,2 (±3,6)	-1,7 (±4,3)	-2,8 (±2,5)	0,852	-2,8 (±4,5)	-5,8 (±4,2)	-3 (±1,1)	0,003
р	<0,001	0,022	0,038		<0,001	<0,001	<0,001	
Вариабельность дневного САД исходно	17,5 (±3,5)	17,2 (±3,6)	17,5 (±3,6)	0,972	19,9 (±0,4)	19,9 (±0,2)	19,9 (±0,2)	0,827
Вариабельность дневного САД в конце исследования	11,5 (±0,3)	11,5 (±0,2)	11,6 (±0,2)	0,371	11,6 (±0,2)	11,5 (±0,3)	11,4 (±0,3)	0,093
Δ variability дневного САД	-6,2 (±3,4)	-5,7 (±3,6)	-5,9 (±3,7)	0,902	-8,3 (±0,6)	-8,3 (±0,4)	-8,5 (±0)	0,243
р	<0,001	<0,001	0,011		<0,001	<0,001	<0,001	
Вариабельность дневного ДАД исходно	12,4 (±2)	12,1 (±1,9)	12,4 (±1,8)	0,702	13,6 (±0,5)	13,4 (±0,7)	14,1 (±0,2)	0,025
Вариабельность дневного ДАД в конце исследования	9,7 (±0,3)	9,6 (±0,3)	9,6 (±0,2)	0,412	9,8 (±0,3)	9,6 (±0,2)	9,7 (±0)	0,146
Δ variability дневного ДАД	-2,7 (±1,9)	-2,5 (±1,9)	-2,8 (±1,8)	0,801	-3,8 (±0,7)	-3,7 (±0,7)	-4,4 (±0,3)	0,05
р	<0,001	<0,001	0,014		<0,001	<0,001	<0,001	
Вариабельность ночного САД исходно	11,8 (±1,5)	11,6 (±1,3)	11,6 (±1,4)	0,868	12,2 (±0,7)	12,9 (±0,7)	12,3 (±0)	<0,001
Вариабельность ночного САД в конце исследования	9,8 (±0,3)	9,8 (±0,4)	9,8 (±0,2)	0,806	9,9 (±0,3)	9,5 (±0,3)	10 (±0,3)	<0,001
Δ variability ночного САД	-2 (±1,5)	-1,8 (±1,3)	-1,9 (±1,6)	0,619	-2,3 (±0,8)	-3,4 (±0,7)	-2,4 (±0,4)	<0,001
р	<0,001	<0,001	0,033		<0,001	<0,001	<0,001	

Продолжение Таблицы 24

[illegible]

5.4. Вариабельность фармакологического ответа на блокаторы рецепторов ангиотензина II у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру M235T гена *AGT* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

5.4.1. Антигипертензивная эффективность ирбесартана и валсартана по данным офисного измерения артериального давления у пациентов, включенных в исследование

В таблице 25 представлены результаты оценки динамики САД, ДАД и ЧСС в зависимости от генотипа *AGT* M235T.

Статистически значимой ассоциации генотипа *AGT* M235T с изменением офисного САД среди пациентов, получавших ирбесартан, установлено не было как при оценке на промежуточном этапе ($p=0,312$), так и в конце исследования ($p=0,097$). Среди пациентов, получавших валсартан, при промежуточной оценке гомозиготы СС имели статистически значимо более выраженное изменение офисного САД в среднем на 15,2 [95% ДИ: -22,3; -8,1] мм рт. ст. по сравнению с гетерозиготами ($p<0,001$) и на 7,3 [95% ДИ: -15,7; 1,2] мм рт. ст. по сравнению с гомозиготами Т/Т ($p=0,107$), гомозиготы Т/Т характеризовались более выраженным снижением САД в среднем на 7,9 [95% ДИ: -14,4; -1,4] мм рт. ст. по сравнению с гетерозиготами ($p=0,012$), при этом концентрация препарата не являлась статистически значимым медиатором эффекта ($p=0,428$). В конце исследования гетерозиготы, получавшие валсартан, имели статистически значимо менее выраженное снижение САД по сравнению с гомозиготами С/С в среднем на 9,8 [95% ДИ: 4,4; 15,2] мм рт. ст. ($p<0,001$) и на 8,2 [95% ДИ: 3,2; 13,2] мм рт. ст. по сравнению с гомозиготами Т/Т ($p<0,001$), при этом эффект был на 88% [95% ДИ: 98,6; 100] опосредован концентрацией препарата ($p=0,006$) (Рисунок 75).

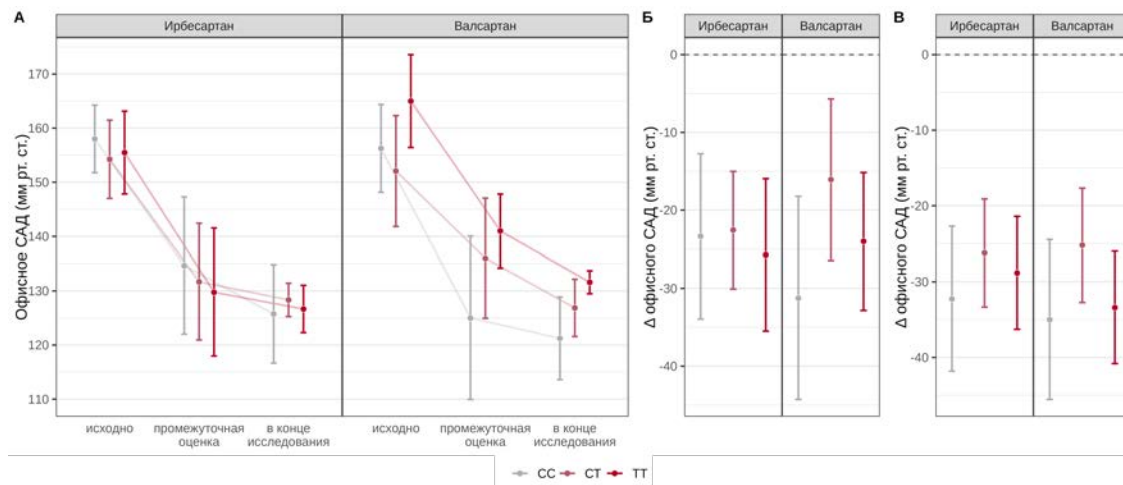


Рисунок 75 – Сравнительный анализ динамики офисного САД у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру M235T гена *AGT* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Среди пациентов, получавших ирбесартан, не было установлено статистически значимой ассоциации генотипа *AGT* M235T с изменением офисного ДАД на промежуточном этапе ($p=0,734$) и в конце исследования ($p=0,297$). На промежуточном этапе исследования гетерозиготы характеризовались статистически значимо менее выраженным снижением офисного ДАД в среднем на 10,4 [95% ДИ: 3,2; 17,6] мм рт. ст. по сравнению с гомозиготами C/C ($p=0,003$) и на 10,9 [95% ДИ: 4,2 ; 17,5] мм рт. ст. по сравнению с гомозиготами T/T ($p<0,001$), при этом эффект генотипа был на 14,2% [95% ДИ: 2,6; 33,7] мм рт. ст. обусловлен концентрацией препарата ($p=0,004$). В конце исследования гетерозиготы характеризовались статистически значимо менее выраженным снижением ДАД (в среднем на 6,9 [95% ДИ: 1,7; 12] мм рт. ст.) только по сравнению с гомозиготами T/T ($p=0,006$), при этом концентрация препарата не была статистически значимым медиатором эффекта ($p=0,85$) (Рисунок 76).

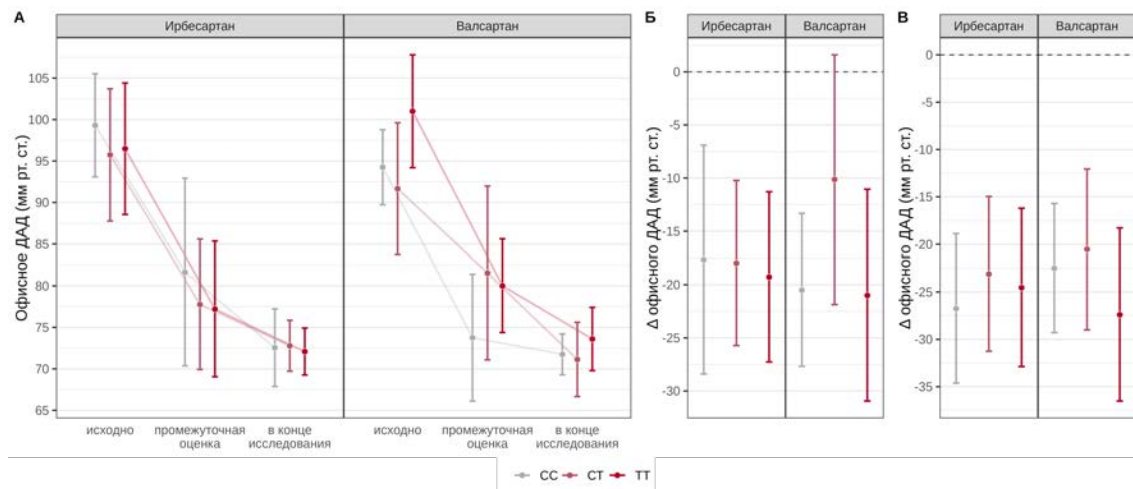


Рисунок 76 – Сравнительный анализ динамики офисного ДАД у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру M235T гена *AGT* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Статистически значимой связи генотипа *AGT* M235T с изменением на фоне лечения офисной ЧСС как на промежуточном этапе, так и в конце исследования, среди пациентов, получавших валсартан, не установлено ($p=0,878$ и $0,429$, соответственно). Гетерозиготы и гомозиготы C/C характеризовались более выраженным снижением офисной ЧСС по сравнению с гомозиготами T/T как на промежуточном этапе (в среднем на $3,3$ [95% ДИ: $-5,6$; $-1,1$] мм рт. ст., $p=0,001$ и на $2,6$ [95% ДИ: -5 ; $-0,2$] мм рт. ст., $p=0,034$, соответственно), так и в конце исследования (в среднем на $3,6$ [95% ДИ: $-6,2$; $-1,1$] мм рт. ст., $p=0,003$ и на $2,7$ [95% ДИ: $-5,5$; $0,1$] мм рт. ст., $p=0,067$), при этом концентрация не являлась статистически значимым посредником эффекта ($p=0,574$ и $p=0,51$, соответственно) (Рисунок 77).

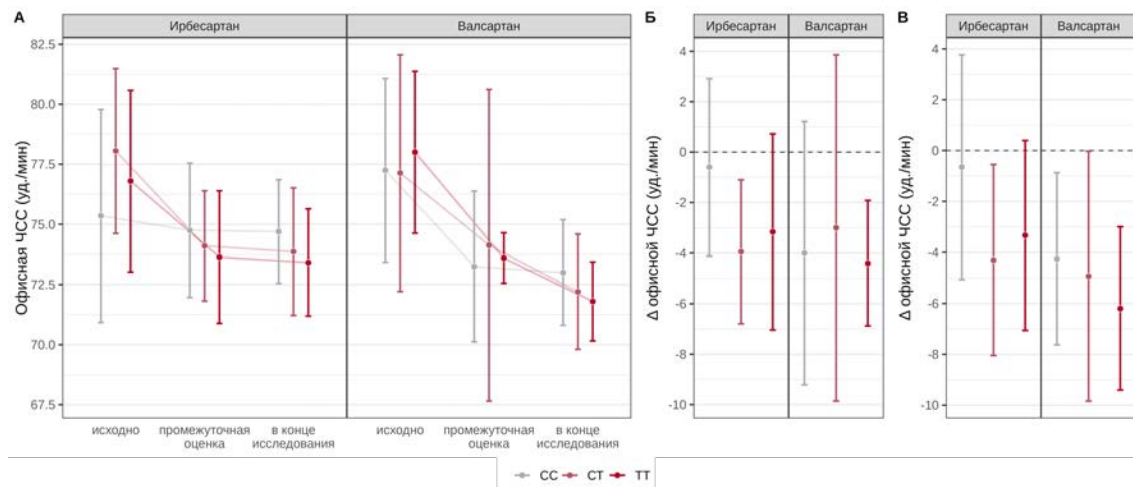


Рисунок 77 – Сравнительный анализ динамики офисной ЧСС у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру M235T гена *AGT* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Гомозиготы С/С, получавшие валсартан, имели статистически значимо более высокую частоту достижения целевого АД при промежуточной оценке по сравнению с гомозиготами Т/Т ($p=0,006$) (Рисунок 78) и статистически значимо меньшую частоту потребности увеличения дозы препарата по сравнению с гетерозиготами и гомозиготами Т/Т ($p=0,047$ и $p=0,006$, соответственно) (Рисунок 79), частота же достижения целевого АД в конце исследования у данных пациентов была наиболее низкой ($p<0,001$) (Рисунок 80). Среди пациентов, получавших ирбесартан статистически значимой ассоциации генотипа *AGT* M235T с данными показателями выявлено не было.

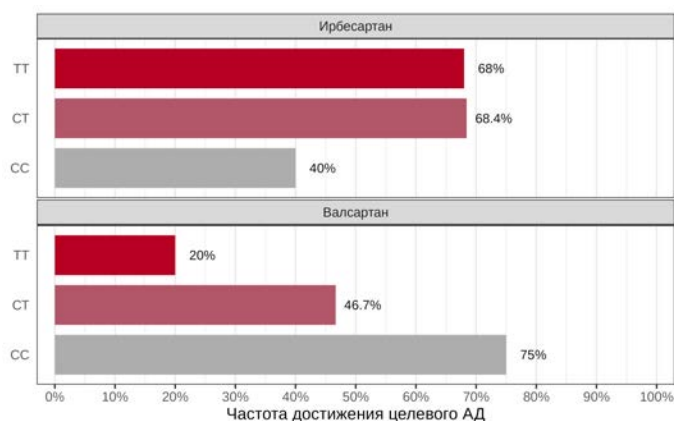


Рисунок 78 – Сравнительный анализ частоты достижения целевых цифр АД через 3 недели терапии у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру M235T гена *AGT* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

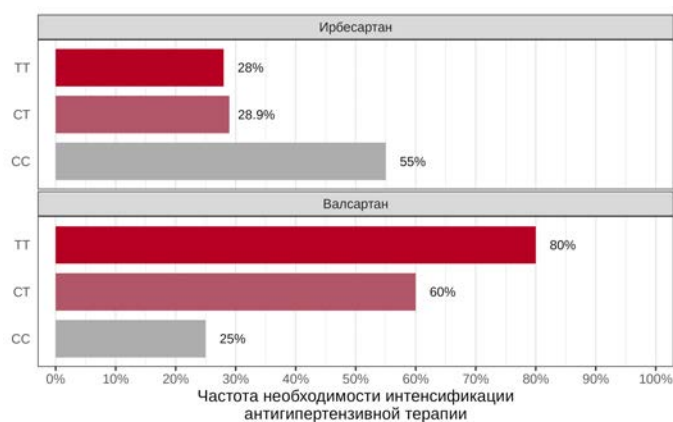


Рисунок 79 – Сравнительный анализ частоты возникновения необходимости интенсификации антигипертензивной терапии через 3 недели терапии у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру M235T гена *AGT* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

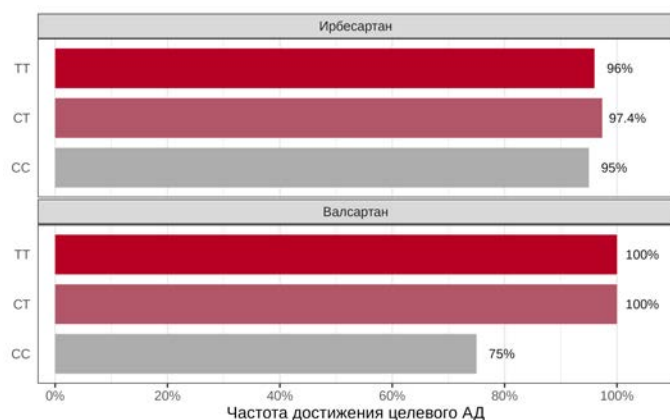


Рисунок 80 – Сравнительный анализ частоты достижения целевых цифр АД через 3 месяца терапии у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру M235T гена *AGT* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

5.4.2. Оценка динамики показателей суточного мониторингирования артериального давления через 3 месяца терапии ирбесартаном и валсартаном

Статистически значимых различий в отношении эффекта ирбесартана на среднее дневное САД в зависимости от генотипа *AGT* M235T выявлено не было ($p=0,156$). Гетерозиготы и гомозиготы Т/Т, получавшие валсартан, характеризовались меньшим снижением среднего дневного САД по сравнению с

гомозиготами С/С в среднем на 8,2 [95% ДИ: 4,1; 12,3] мм рт. ст. ($p<0,001$) и на 6,4 [95% ДИ: 1,4; 11,3] мм рт. ст. ($p=0,008$), соответственно, концентрация препарата на была статистически значимым медиатором данного эффекта ($p=0,812$) (Рисунок 81).

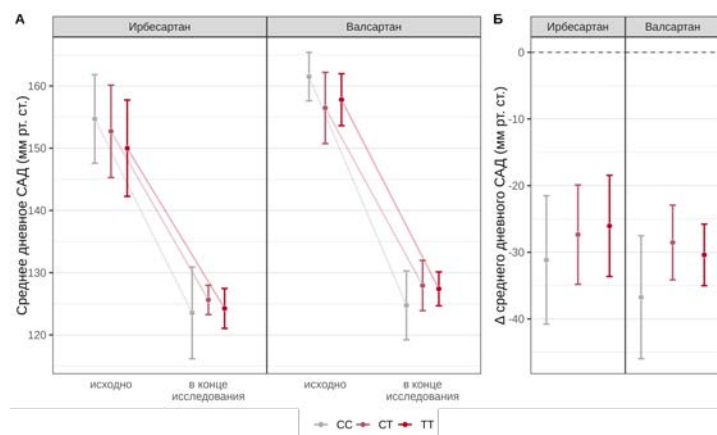


Рисунок 81 – Сравнительный анализ динамики среднего дневного САД у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру M235T гена *AGT* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Статистически значимых различий в отношении эффекта ирбесартана на среднее дневное ДАД в зависимости от генотипа *AGT* M235T выявлено не было ($p=0,198$). У гомозигот Т/Т, получавших валсартан, отмечена тенденция к меньшему снижению дневного ДАД в среднем на 4,7 [95% ДИ: -0,1; 9,4] мм рт. ст. ($p=0,055$) по сравнению с гомозиготами С/С, концентрация не являлась статистически значимым медиатором эффекта ($p=0,124$) (Рисунок 82).

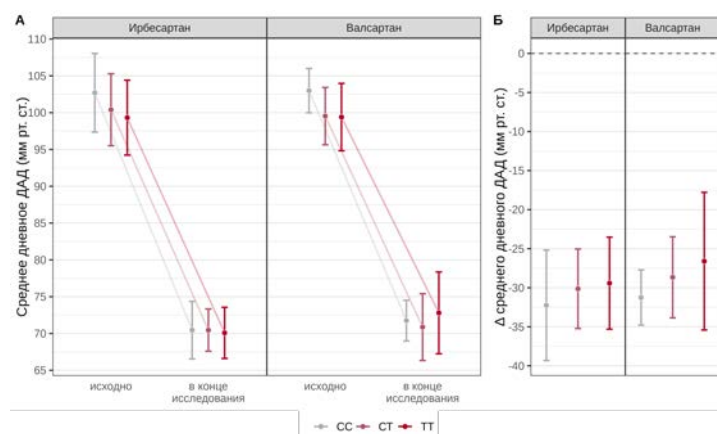


Рисунок 82 – Сравнительный анализ динамики среднего дневного ДАД у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру M235T гена *AGT* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Гетерозиготы по локусу *AGT* M235T, получавшие ирбесартан, имели более выраженное снижение дневного ЧСС в среднем на 2,2 [95% ДИ: -3,9; -0,5] ударов в минуту по сравнению с гомозиготами С/С ($p=0,008$) и на 1,4 [95% ДИ: -3; 0,2] гомозиготами Т/Т ($p=0,086$) без участия концентрации препарата в качестве посредника эффекта ($p=0,786$). Среди пациентов, получавших валсартан, нами не было установлено статистически значимой связи эффекта на среднее дневное ЧСС с генотипом *AGT* M235T ($p=0,278$) (Рисунок 83).

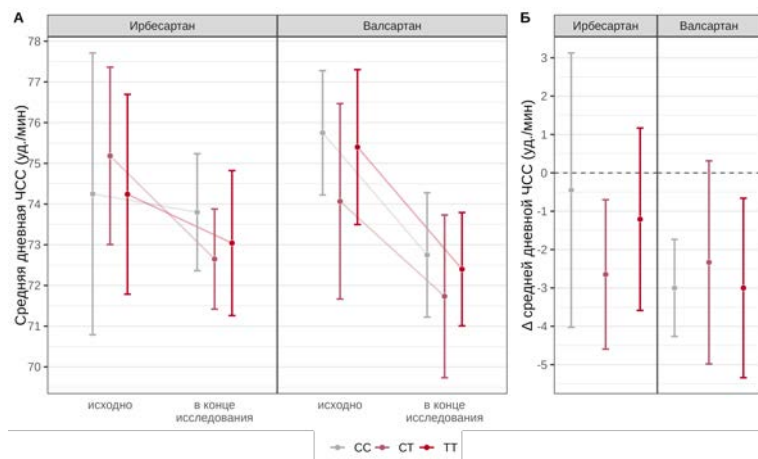


Рисунок 83 – Сравнительный анализ динамики средней дневной ЧСС у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру M235T гена *AGT* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Статистически значимых различий в отношении эффекта ирбесартана на среднее ночное САД в зависимости от генотипа *AGT* M235T выявлено не было ($p=0,919$). Среди гомозигот С/С, получавших валсартан отмечалось статистически значимо более выраженное снижение ночного САД в среднем -5,9 [95% ДИ: -10,8; -1] мм рт. ст. по сравнению с гетерозиготами ($p=0,015$) и на 6 [95% ДИ: 11,8; 0,1] мм рт. ст. по сравнению с гомозиготами Т/Т ($p=0,046$), при этом концентрация препарата не была статистически значимым медиатором данного эффекта ($p=0,828$) (Рисунок 84).

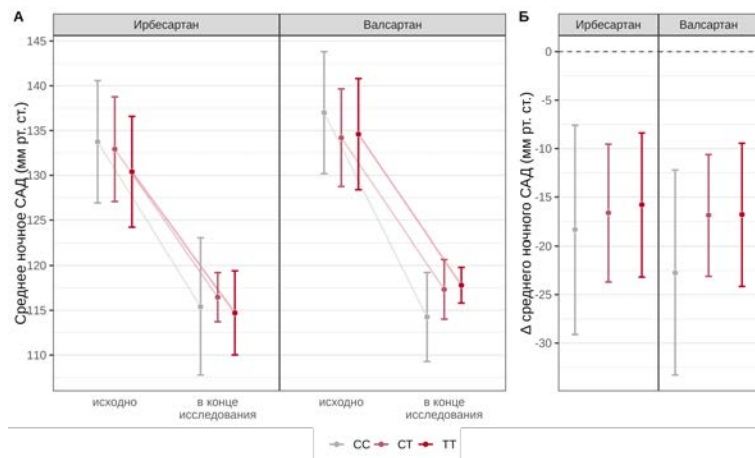


Рисунок 84 – Сравнительный анализ динамики среднего ночного САД у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру M235T гена *AGT* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Статистически значимой ассоциации изменения среднего ночного ДАД на фоне лечения с генотипом *AGT* M235T среди пациентов, принимающих ирбесартан, не было установлено ($p=0,9$). Гетерозиготы по данному локусу имели статистически значимо менее выраженное снижение ночного ДАД, среди пациентов, принимающих валсартан, в среднем на 5,7 [95% ДИ: 2; 9,4] мм рт. ст. по сравнению с гомозиготами C/C ($p=0,001$) и на 3,4 [95% ДИ: 0; 6,8] мм рт. ст. по сравнению с гомозиготами T/T ($p=0,048$), концентрация препарата не была статистически значимым медиатором данного эффекта ($p=0,138$) (Рисунок 85).

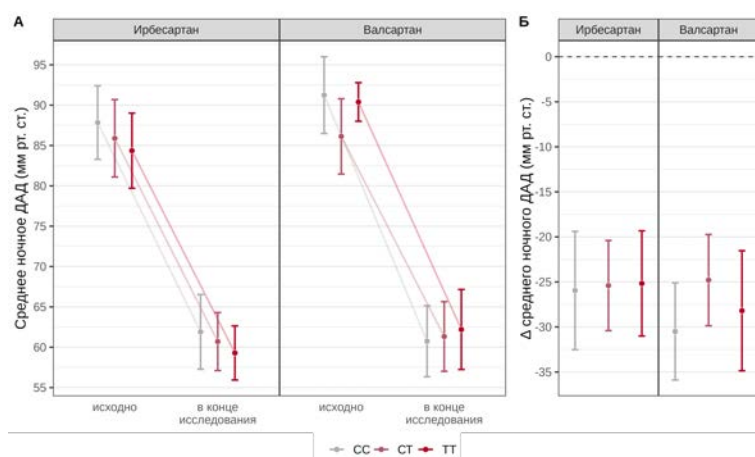


Рисунок 85 – Сравнительный анализ динамики среднего ночного ДАД у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру M235T гена *AGT* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Статистически значимых различий в отношении эффекта как ирбесартана, так и валсартана на среднюю дневную ЧСС в зависимости от генотипа *AGT* M235T выявлено не было ($p=0,371$ и $0,922$, соответственно) (Рисунок 86).

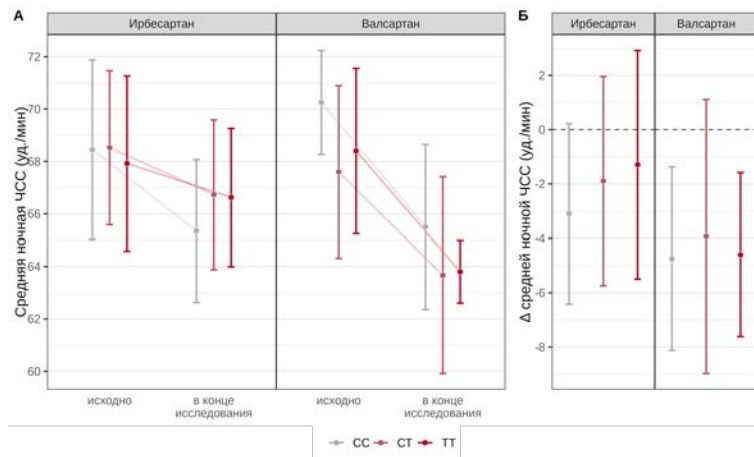


Рисунок 86 – Сравнительный анализ динамики средней ночной ЧСС у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру M235T гена *AGT* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Нами не было установлено статистически значимой ассоциации вариабельности САД днем с генотипом по локусу *AGT* M235T как среди пациентов, получавших ирбесартан ($p=0,732$), так и среди получавших валсартан ($p=0,357$) (Рисунок 87).

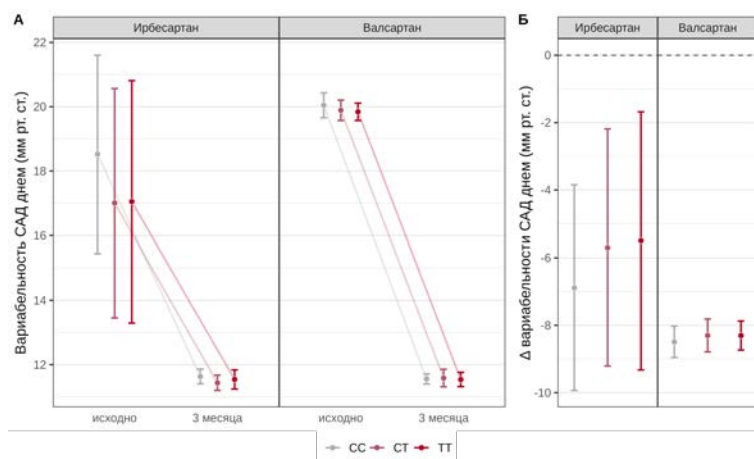


Рисунок 87 – Сравнительный анализ динамики вариабельности САД днем у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру M235T гена *AGT* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Не было выявлено статистически значимой связи вариабельности ДАД днем с генотипом по локусу *AGT* M235T как среди пациентов, получавших ирбесартан ($p=0,328$), так и среди получавших валсартан ($p=0,546$) (Рисунок 88).

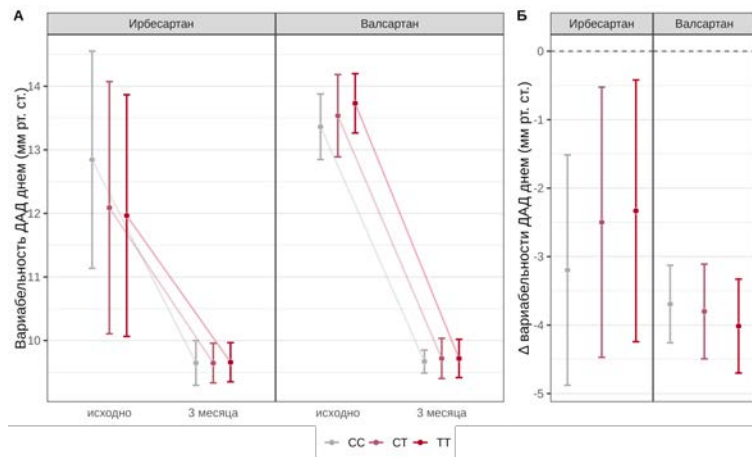


Рисунок 88 – Сравнительный анализ динамики вариабельности ДАД днем у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру M235T гена *AGT* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Не было выявлено статистически значимой связи вариабельности САД ночью с генотипом по локусу *AGT* M235T как среди пациентов, получавших ирбесартан ($p=0,4$), так и среди получавших валсартан ($p=0,281$) (Рисунок 89).

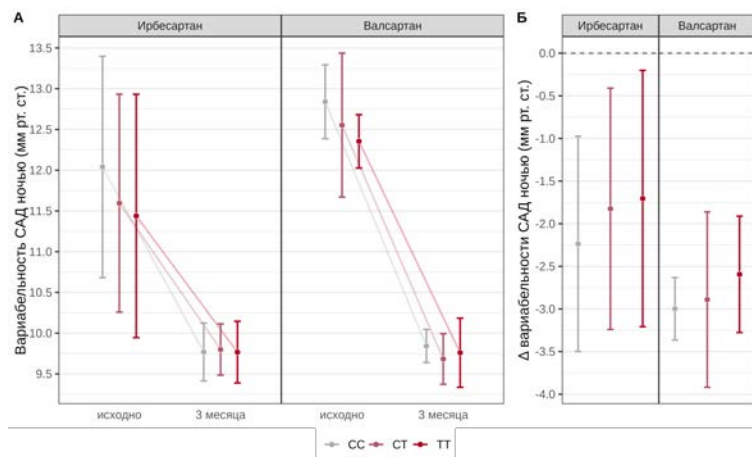


Рисунок 89 – Сравнительный анализ динамики вариабельности САД ночью у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру M235T гена *AGT* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Не было выявлено статистически значимой связи вариабельности ДАД ночью с генотипом по локусу *AGT* M235T как среди пациентов, получавших ирбесартан ($p=0,34$), так и среди получавших валсартан ($p=0,262$) (Рисунок 90).

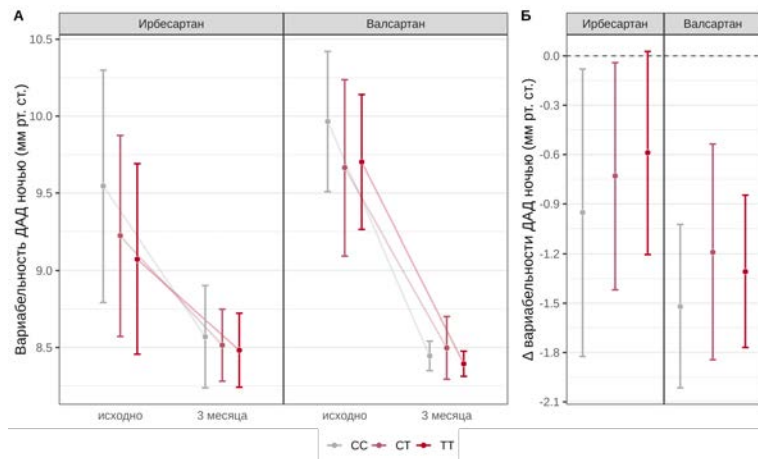


Рисунок 90 – Сравнительный анализ динамики вариабельности ДАД ночью у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру M235T гена *AGT* в группах пациентов ирбесартана и валсартана.

5.4.3. Оценка взаимосвязи риска развития артериальной гипотензии с различными по полиморфному маркеру M235T гена *AGT* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Не было выявлено статистически значимой связи частоты развития артериальной гипотензии с генотипом *AGT* M235T среди пациентов, получавших ирбесартан ($p>0,999$), среди гомозигот C/C, получавших валсартан отмечена наибольшая частота развития артериальной гипотензии ($p<0,001$).

Таблица 25 – Показатели САД, ДАД и ЧСС у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру M235T гена *AGT* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Характеристика	Ирбесартан, М±SD				Валсартан, М±SD			
	C/C	C/T	T/T	p	C/C	C/T	T/T	p
Исходное офисное САД	158 (±6,2)	154,2 (±7,2)	155,5 (±7,6)	0,185	156,3 (±8,1)	152,1 (±10,2)	165 (±8,6)	<0,001
Офисное САД промежуточная оценка	134,7 (±12,6)	131,7 (±10,7)	129,8 (±11,8)	0,467	125 (±15,1)	136 (±11,1)	141 (±6,8)	0,005
Δ офисного САД промежуточная оценка	-23,4 (±10,6)	-22,6 (±7,5)	-25,7 (±9,8)	0,312	-31,3 (±13)	-16,1 (±10,4)	-24 (±8,8)	<0,001
p	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	
Офисное САД в конце исследования	125,8 (±9,1)	128,4 (±3,1)	126,7 (±4,4)	0,18	121,3 (±7,6)	126,9 (±5,3)	131,6 (±2,1)	<0,001
Δ офисного САД в конце исследования	-32,3 (±9,6)	-26,2 (±7,1)	-28,8 (±7,4)	0,097	-35 (±10,6)	-25,2 (±7,5)	-33,4 (±7,4)	<0,001
p	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	
Исходное офисное ДАД	99,3 (±6,2)	95,7 (±8)	96,5 (±7,9)	0,279	94,3 (±4,5)	91,7 (±7,9)	101 (±6,8)	<0,001
Офисное ДАД промежуточная оценка	81,7 (±11,3)	77,8 (±7,8)	77,2 (±8,2)	0,232	73,8 (±7,6)	81,5 (±10,4)	80 (±5,6)	0,021
Δ офисного ДАД промежуточная оценка	-17,7 (±10,7)	-18 (±7,7)	-19,3 (±8)	0,734	-20,5 (±7,2)	-10,1 (±11,7)	-21 (±9,9)	<0,001
p	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	
Офисное ДАД в конце исследования	72,6 (±4,7)	72,8 (±3,1)	72,1 (±2,8)	0,616	71,8 (±2,5)	71,1 (±4,5)	73,6 (±3,8)	0,141
Δ офисного ДАД в конце исследования	-26,8 (±7,9)	-23,1 (±8,1)	-24,5 (±8,3)	0,297	-22,5 (±6,8)	-20,5 (±8,5)	-27,4 (±9,1)	0,018

Продолжение Таблицы 25

Р	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	
Исходное офисная ЧСС	75,4 (±4,4)	78,1 (±3,4)	76,8 (±3,8)	0,068	77,3 (±3,8)	77,1 (±4,9)	78 (±3,4)	0,61
Офисная ЧСС промежуточная оценка	74,8 (±2,8)	74,1 (±2,3)	73,6 (±2,8)	0,287	73,3 (±3,1)	74,1 (±6,5)	73,6 (±1)	0,721
Δ офисной ЧСС промежуточная оценка	-0,6 (±3,5)	-3,9 (±2,8)	-3,2 (±3,9)	0,003	-4 (±5,2)	-3 (±6,9)	-4,4 (±2,5)	0,878
р	0,455	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	
Офисная ЧСС в конце исследования	74,7 (±2,2)	73,9 (±2,6)	73,4 (±2,2)	0,208	73 (±2,2)	72,2 (±2,4)	71,8 (±1,6)	0,083
Δ офисной ЧСС в конце исследования	-0,7 (±4,4)	-4,3 (±3,7)	-3,3 (±3,7)	0,013	-4,3 (±3,4)	-4,9 (±4,9)	-6,2 (±3,2)	0,429
р	0,518	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	
Достижение целевого АД промежуточная оценка	8/20 (40%)	26/38 (68,4%)	17/25 (68%)	0,085	12/16 (75%)	28/60 (46,7%)	4/20 (20%)	0,004
Увеличение дозы (интенсификация АГТ)	11/20 (55%)	11/38 (28,9%)	7/25 (28%)	0,122	4/16 (25%)	36/60 (60%)	16/20 (80%)	0,005
Среднее дневное САД исходно	154,7 (±7,1)	152,7 (±7,4)	150 (±7,7)	0,063	161,5 (±3,9)	156,5 (±5,7)	157,8 (±4,2)	0,006
Среднее дневное САД в конце исследования	123,6 (±7,4)	125,6 (±2,4)	124,3 (±3,2)	0,208	124,8 (±5,5)	127,9 (±4)	127,4 (±2,7)	0,119
Δ среднего дневного САД	-31,2 (±9,6)	-27,4 (±7,5)	-26 (±7,6)	0,156	-36,8 (±9,2)	-28,5 (±5,6)	-30,4 (±4,6)	0,009
р	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	
Среднее дневное ДАД исходно	102,7 (±5,3)	100,4 (±4,9)	99,3 (±5,1)	0,025	103 (±3)	99,5 (±3,9)	99,4 (±4,6)	0,007

Продолжение Таблицы 25

Среднее дневное ДАД в конце исследования	70,5 (±3,9)	70,5 (±2,9)	70,1 (±3,5)	0,751	71,8 (±2,8)	70,9 (±4,5)	72,8 (±5,6)	0,421
Δ среднего дневного ДАД	-32,3 (±7,1)	-30,1 (±5,1)	-29,4 (±5,9)	0,198	-31,3 (±3,5)	-28,7 (±5,2)	-26,6 (±8,8)	0,043
р	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	
Средняя дневная ЧСС исходно	74,3 (±3,5)	75,2 (±2,2)	74,2 (±2,5)	0,422	75,8 (±1,5)	74,1 (±2,4)	75,4 (±1,9)	0,024
Средняя дневная ЧСС в конце исследования	73,8 (±1,4)	72,6 (±1,2)	73 (±1,8)	0,027	72,8 (±1,5)	71,7 (±2)	72,4 (±1,4)	0,242
Δ средней дневной ЧСС	-0,5 (±3,6)	-2,6 (±1,9)	-1,2 (±2,4)	0,019	-3 (±1,3)	-2,3 (±2,6)	-3 (±2,3)	0,278
р	0,58	<0,001	0,02		<0,001	<0,001	<0,001	
Среднее ночное САД исходно	133,8 (±6,8)	132,9 (±5,8)	130,4 (±6,2)	0,208	137 (±6,8)	134,2 (±5,5)	134,6 (±6,2)	0,252
Среднее ночное САД в конце исследования	115,4 (±7,6)	116,5 (±2,7)	114,7 (±4,7)	0,378	114,3 (±5)	117,3 (±3,3)	117,8 (±2)	0,16
Δ среднего ночное САД	-18,4 (±10,8)	-16,6 (±7,1)	-15,8 (±7,4)	0,919	-22,8 (±10,5)	-16,9 (±6,2)	-16,8 (±7,4)	0,021
р	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	
Среднее ночное ДАД исходно	87,9 (±4,6)	85,9 (±4,8)	84,4 (±4,7)	0,024	91,3 (±4,8)	86,1 (±4,7)	90,4 (±2,4)	<0,001
Среднее ночное ДАД в конце исследования	61,9 (±4,6)	60,7 (±3,6)	59,3 (±3,4)	0,058	60,8 (±4,4)	61,3 (±4,3)	62,2 (±5)	0,499
Δ среднего ночное ДАД	-26 (±6,6)	-25,4 (±5)	-25,2 (±5,8)	0,9	-30,5 (±5,4)	-24,8 (±5,1)	-28,2 (±6,7)	0,004
р	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	
Средняя ночная ЧСС исходно	68,5 (±3,4)	68,5 (±2,9)	67,9 (±3,3)	0,895	70,3 (±2)	67,6 (±3,3)	68,4 (±3,2)	0,014

Продолжение Таблицы 25

Средняя ночная ЧСС в конце исследования	65,4 ($\pm 2,7$)	66,7 ($\pm 2,9$)	66,6 ($\pm 2,6$)	0,163	65,5 ($\pm 3,1$)	63,7 ($\pm 3,7$)	63,8 ($\pm 1,2$)	0,146
Δ средней ночной ЧСС	-3,1 ($\pm 3,3$)	-1,9 ($\pm 3,8$)	-1,3 ($\pm 4,2$)	0,371	-4,8 ($\pm 3,4$)	-3,9 (± 5)	-4,6 (± 3)	0,922
p	<0,001	0,005	0,146		<0,001	<0,001	<0,001	
Вариабельность дневного САД исходно	18,5 ($\pm 3,1$)	17 ($\pm 3,6$)	17,1 ($\pm 3,8$)	0,267	20 ($\pm 0,4$)	19,9 ($\pm 0,3$)	19,8 ($\pm 0,3$)	0,625
Вариабельность дневного САД в конце исследования	11,6 ($\pm 0,2$)	11,4 ($\pm 0,2$)	11,5 ($\pm 0,3$)	0,029	11,6 ($\pm 0,2$)	11,6 ($\pm 0,3$)	11,5 ($\pm 0,2$)	0,64
Δ вариабельности дневного САД	-6,9 (± 3)	-5,7 ($\pm 3,5$)	-5,5 ($\pm 3,8$)	0,732	-8,5 ($\pm 0,5$)	-8,3 ($\pm 0,5$)	-8,3 ($\pm 0,4$)	0,357
p	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	
Вариабельность дневного ДАД исходно	12,8 ($\pm 1,7$)	12,1 (± 2)	12 ($\pm 1,9$)	0,341	13,4 ($\pm 0,5$)	13,5 ($\pm 0,6$)	13,7 ($\pm 0,5$)	0,261
Вариабельность дневного ДАД в конце исследования	9,6 ($\pm 0,4$)	9,6 ($\pm 0,3$)	9,7 ($\pm 0,3$)	0,971	9,7 ($\pm 0,2$)	9,7 ($\pm 0,3$)	9,7 ($\pm 0,3$)	0,987
Δ вариабельности дневного ДАД	-3,2 ($\pm 1,7$)	-2,5 (± 2)	-2,3 ($\pm 1,9$)	0,328	-3,7 ($\pm 0,6$)	-3,8 ($\pm 0,7$)	-4 ($\pm 0,7$)	0,546
p	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	
Вариабельность ночного САД исходно	12 ($\pm 1,4$)	11,6 ($\pm 1,3$)	11,4 ($\pm 1,5$)	0,416	12,8 ($\pm 0,5$)	12,6 ($\pm 0,9$)	12,4 ($\pm 0,3$)	0,091
Вариабельность ночного САД в конце исследования	9,8 ($\pm 0,4$)	9,8 ($\pm 0,3$)	9,8 ($\pm 0,4$)	0,956	9,8 ($\pm 0,2$)	9,7 ($\pm 0,3$)	9,8 ($\pm 0,4$)	0,119
Δ вариабельности ночного САД	-2,2 ($\pm 1,3$)	-1,8 ($\pm 1,4$)	-1,7 ($\pm 1,5$)	0,4	-3 ($\pm 0,4$)	-2,9 (± 1)	-2,6 ($\pm 0,7$)	0,281
p	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	

Продолжение Таблицы 25

[illegible]

5.5. Вариабельность фармакологического ответа на блокаторы рецепторов ангиотензина II у пациентов с различными генотипами по I/D полиморфизму гена *ACE* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

5.5.1. Антигипертензивная эффективность ирбесартана и валсартана по данным офисного измерения артериального давления у пациентов, включенных в исследование

В таблице 26 представлены результаты оценки динамики САД, ДАД и ЧСС в зависимости от генотипа *ACE* (I/D).

Статистически значимой ассоциации генотипа *ACE* с изменением офисного САД среди пациентов, получавших валсартан, установлено не было как при оценке на промежуточном этапе ($p=0,18$), так и в конце исследования ($p=0,803$). Среди пациентов, получавших ирбесартан, при промежуточной оценке гомозиготы I/I имели статистически значимо более выраженное изменение офисного САД в среднем на 6,3 [95% ДИ: -11,7; -0,8] мм рт. ст. по сравнению с гетерозиготами ($p=0,02$) и на 6,5 [95% ДИ: 12,8; -0,3] мм рт. ст. по сравнению с гомозиготами D/D ($p=0,038$), концентрация препарата не являлась статистически значимым медиатором эффекта ($p=0,752$). Статистически значимой связи генотипа *ACE* с эффектом ирбесартана на офисное САД на конец исследования не установлено ($p=0,225$) (Рисунок 91).

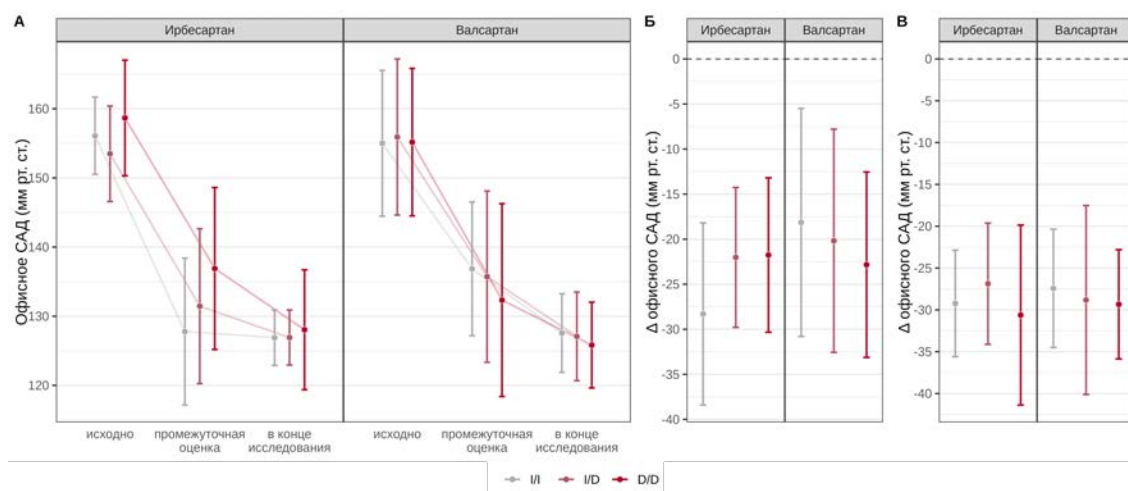


Рисунок 91 – Сравнительный анализ динамики офисного САД у пациентов с различными генотипами по I/D полиморфизму гена *ACE* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

При промежуточной оценке среди гомозигот D/D, получавших ирбесартан, наблюдалось статистически значимо менее выражено в среднем на 6,6 [95% ДИ: 0,6; 12,6] мм рт. ст. снижение офисного ДАД по сравнению с гомозиготами I/I ($p=0,027$), эффект не был опосредован равновесной концентрацией препарата ($p=0,174$). Гомозиготы D/D по локусу *ACE*, принимавшие валсартан, при промежуточной оценке имели более выраженное снижение ДАД по сравнению с гетерозиготами на 10,1 [95% ДИ: -17,7; -2,6] мм рт. ст. ($p=0,005$) и на 6,4 [95% ДИ: -13,2; 0,5] по сравнению с гомозиготами I/I ($p=0,075$), данный эффект также не был опосредован концентрацией ($p=0,698$). Статистически значимой ассоциации изменения ДАД на конец исследования с генотипом *ACE* не выявлено ($p=0,203$), гомозиготы D/D, принимавшие валсартан, имели более выраженное снижение ДАД по сравнению с гомозиготами I/I на 10 [95% ДИ: -15,3; -4,7] мм рт. ст. ($p<0,001$) и на 5,7 [95% ДИ: -10,6; -0,9] мм рт. ст. по сравнению с гетерозиготами ($p=0,015$), гетерозиготы также характеризовались более выраженным снижением по сравнению с гомозиготами I/I в среднем на 4,2 [95% ДИ: -8,8; 0,4] мм рт. ст. ($p=0,015$), данный эффект не был опосредован концентрацией ($p=0,622$) (Рисунок 92).

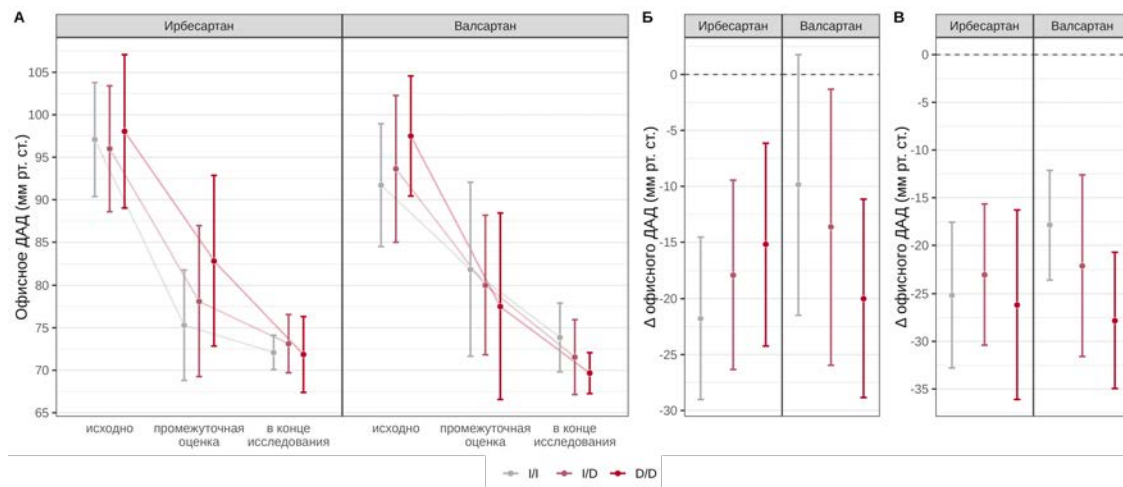


Рисунок 92 – Сравнительный анализ динамики офисного ДАД у пациентов с различными генотипами по I/D полиморфизму гена *ACE* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Статистически значимой связи генотипа *ACE* с изменением на фоне лечения офисной ЧСС среди пациентов, принимавших ирбесартан как на промежуточном этапе, так и в конце исследования, не установлено ($p=0,707$ и $0,706$, соответственно). Среди пациентов, принимавших валсартан также не было выявлено статистически значимой связи с генотипом на промежуточном этапе ($p=0,103$), однако, в конце исследования гомозиготы D/D, принимавшие препарат, имели менее выраженное снижение ЧСС по сравнению с гомозиготами I/I на $3,6$ [95% ДИ: $0,9$; $6,4$] ударов в минуту в среднем. ($p=0,007$), при этом данный эффект не опосредовался концентрацией ($p=0,558$) (Рисунок 93).

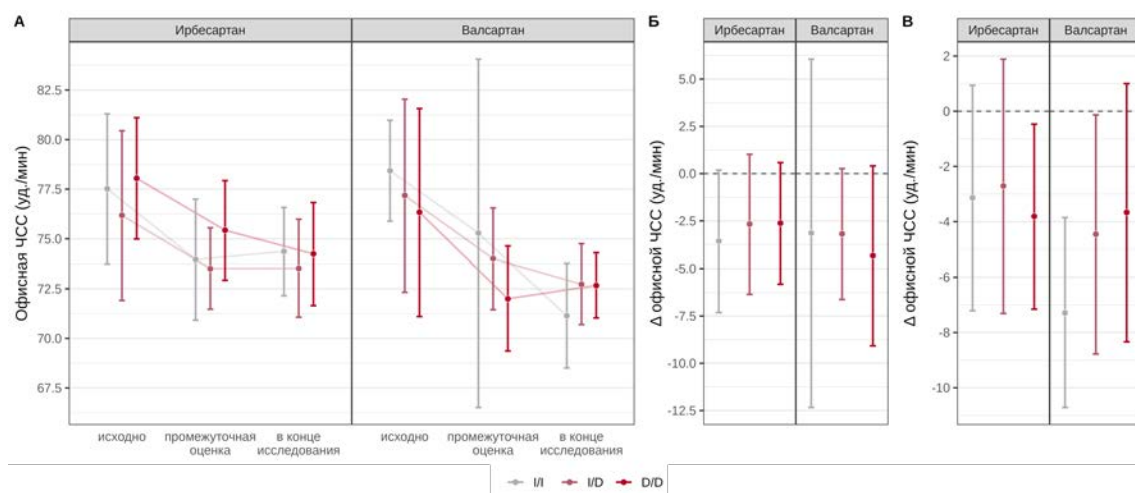


Рисунок 93 – Сравнительный анализ динамики офисной ЧСС у пациентов с различными генотипами по I/D полиморфизму гена *ACE* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Среди пациентов, принимавших ирбесартан, генотип D/D характеризовался наименьшей частотой достижения целевого АД при промежуточной оценке ($p=0,011$ и $0,042$ по сравнению с гомозиготами I/I и гетерозиготами соответственно) (Рисунок 94) и наибольшей частотой потребности в увеличении дозы препарата ($p=0,011$ и $0,058$ по сравнению с гомозиготами I/I и гетерозиготами соответственно) (Рисунок 95). Среди пациентов, принимавших валсартан, генотип D/D характеризовался более высокой частотой достижения целевого АД при промежуточной оценке по сравнению гетерозиготами ($p=0,05$) и наименьшей потребностью в увеличении дозы препарата ($p=0,021$ и $0,05$ по сравнению с гомозиготами I/I и гетерозиготами соответственно). Достижение целевого АД в конце исследования не было статистически значимо ассоциировано с генотипом *ACE* при применении ирбесартана ($p=0,259$) и валсартана ($p=0,149$) (Рисунок 96).

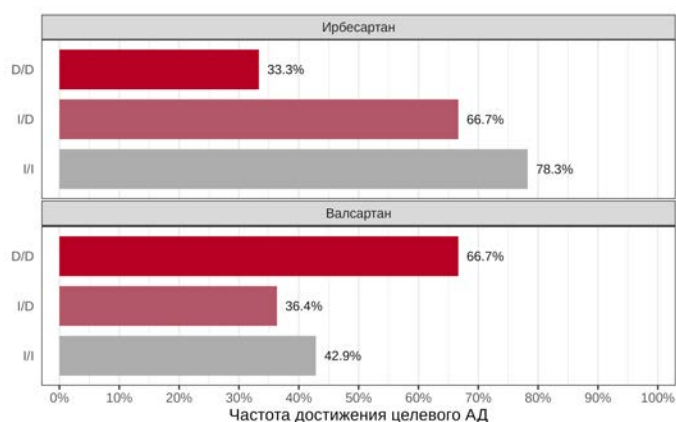


Рисунок 94 – Сравнительный анализ частоты достижения целевых цифр АД через 3 недели терапии у пациентов с различными генотипами по I/D полиморфизму гена *ACE* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

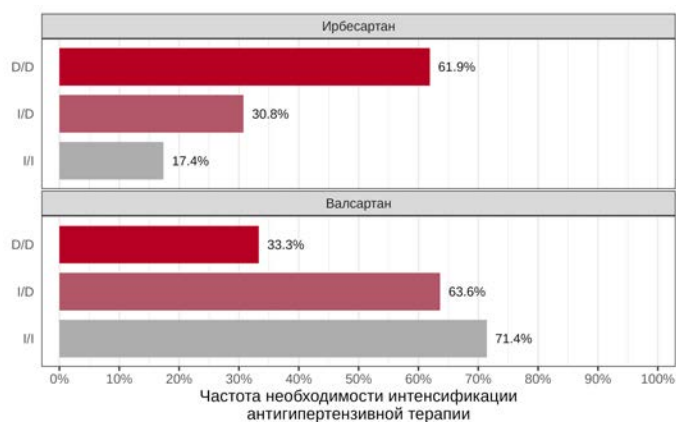


Рисунок 95 – Сравнительный анализ частоты возникновения необходимости интенсификации антигипертензивной терапии через 3 недели терапии у пациентов с различными генотипами по I/D полиморфизму гена *ACE* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

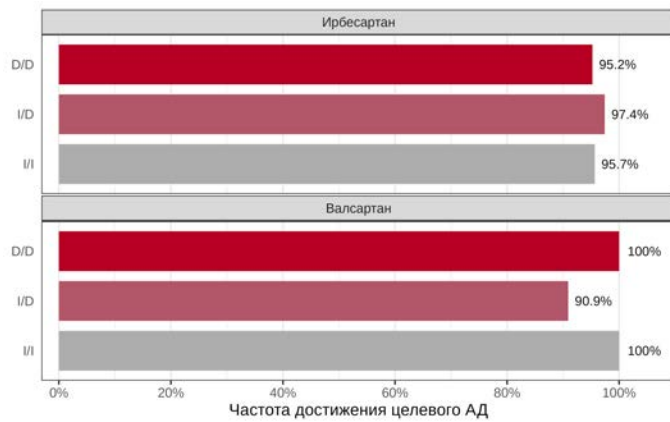


Рисунок 96 – Сравнительный анализ частоты достижения целевых цифр АД через 3 месяца терапии у пациентов с различными генотипами по I/D полиморфизму гена *ACE* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

5.5.2. Оценка динамики показателей суточного мониторинрования артериального давления через 3 месяца терапии ирбесартаном и валсартаном

Статистически значимых различий в отношении эффектов ирбесартана и валсартана на среднюю дневную САД в зависимости от генотипа *ACE* выявлено не было ($p=0,455$ и $0,694$, соответственно) (Рисунок 97).

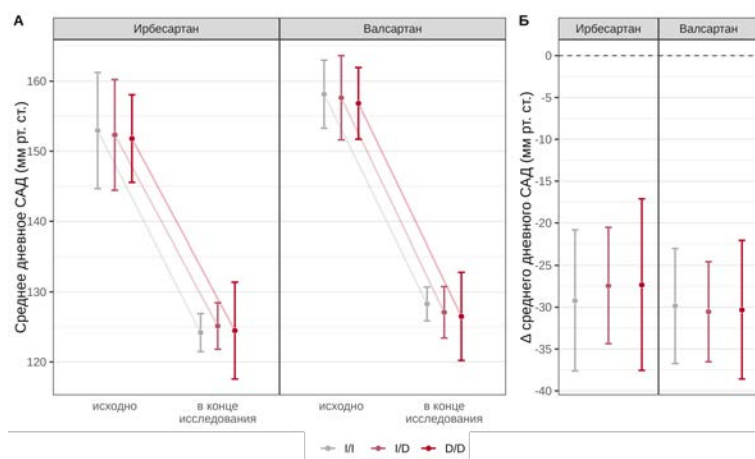


Рисунок 97 – Сравнительный анализ динамики среднего дневного САД у пациентов с различными генотипами по I/D полиморфизму гена *ACE* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Статистически значимых различий в отношении эффекта ирбесартана на среднюю дневную ДАД в зависимости от генотипа *ACE* выявлено не было ($p=0,455$). Гетерозиготы, получавшие валсартан имели статистически значимо более высокое снижение среднего дневного ДАД в среднем на 4,8 [95% ДИ: -8,1; -1,5] мм рт. ст. по сравнению с гомозиготами I/I ($p=0,002$), эффект не был опосредован с равновесной концентрацией препарата ($p=0,712$) (Рисунок 98).

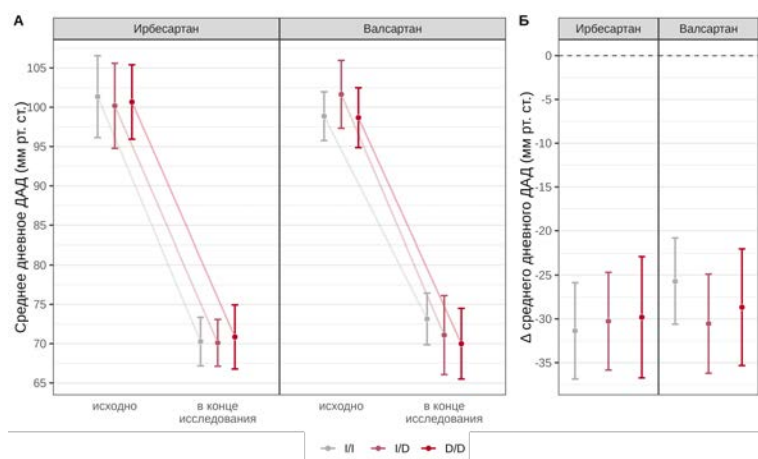


Рисунок 98 – Сравнительный анализ динамики среднего дневного ДАД у пациентов с различными генотипами по I/D полиморфизму гена *ACE* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Статистически значимых различий в отношении эффектов ирбесартана и валсартана на среднюю дневную ЧСС в зависимости от генотипа *ACE* выявлено не было ($p=0,688$ и $0,268$, соответственно) (Рисунок 99).

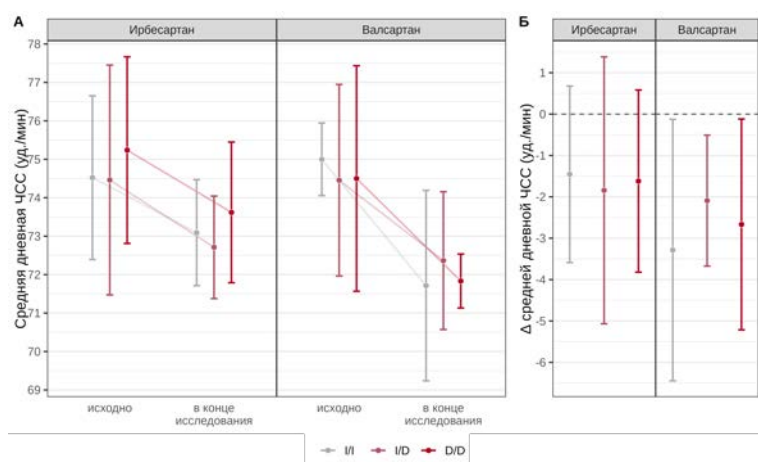


Рисунок 99 – Сравнительный анализ динамики средней дневной ЧСС у пациентов с различными генотипами по I/D полиморфизму гена *ACE* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Статистически значимых различий в отношении эффектов ирбесартана и валсартана на среднее ночное САД в зависимости от генотипа *ACE* выявлено не было ($p=0,105$ и $0,256$, соответственно) (Рисунок 100).

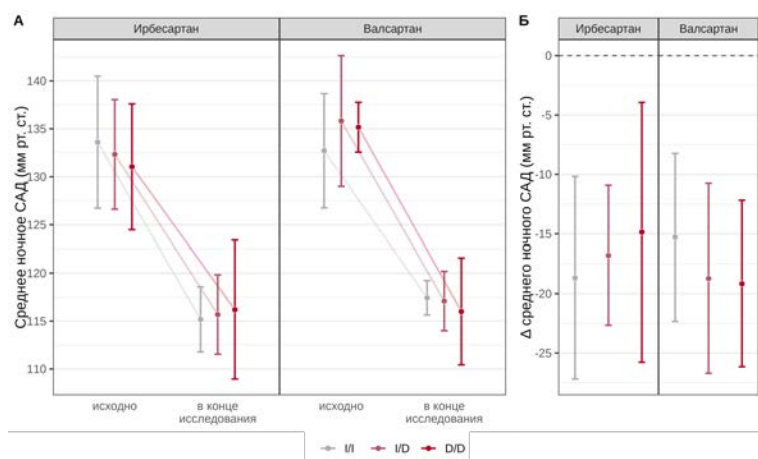


Рисунок 100 – Сравнительный анализ динамики среднего ночного САД у пациентов с различными генотипами по I/D полиморфизму гена *ACE* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Была отмечена тенденция к более выраженному снижению среднего ночного ДАД у гомозигот D/D, получавших ирбесартан по сравнению с гетерозиготами в среднем на $3,3$ [95% ДИ: $-6,9$; $0,2$] мм рт. ст. ($p=0,071$) и гетерозигот, получавших валсартан по сравнению с гомозиготами I/I в среднем на $3,4$ [95% ДИ: $-6,7$; $0,1$] мм рт. ст. ($p=0,064$), причем указанные эффекты не были опосредованы концентрацией препаратов ($p=0,726$ и $0,58$, соответственно) (Рисунок 101).

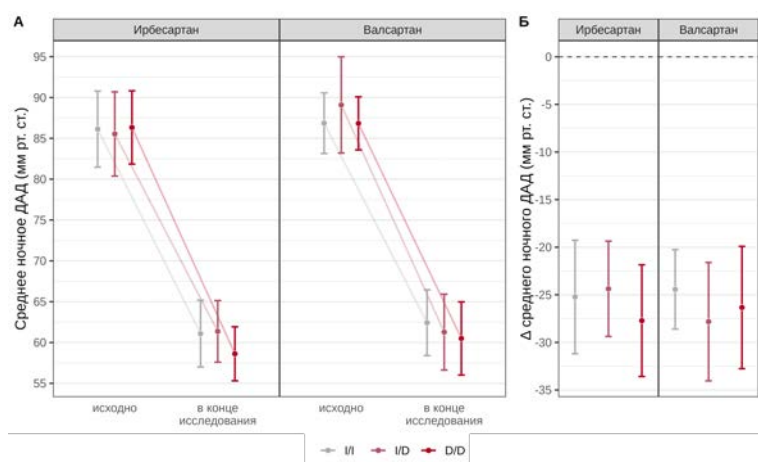


Рисунок 101 – Сравнительный анализ динамики среднего ночного ДАД у пациентов с различными генотипами по I/D полиморфизму гена *ACE* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Статистически значимых различий в отношении эффектов ирбесартана и валсартана на среднюю дневную ЧСС в зависимости от генотипа *ACE* выявлено не было ($p=0,593$ и $0,095$, соответственно) (Рисунок 102).

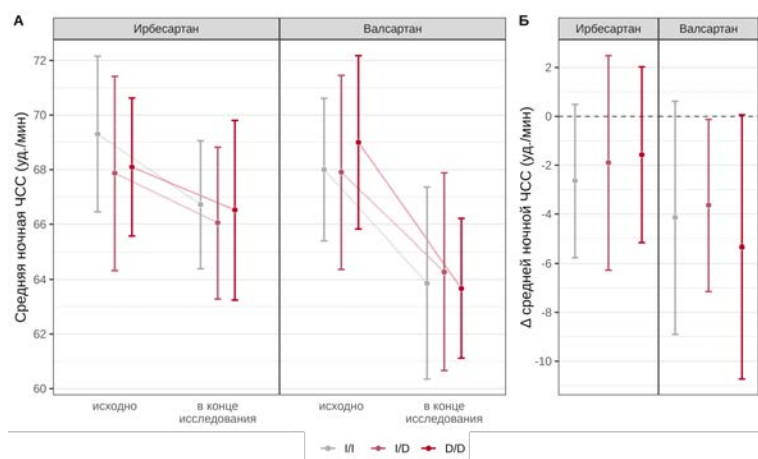


Рисунок 102 – Сравнительный анализ динамики средней ночной ЧСС у пациентов с различными генотипами по I/D полиморфизму гена *ACE* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Нами не было установлено статистически значимой ассоциации вариабельности САД днем с генотипом по локусу *ACE* среди пациентов, получавших ирбесартан ($p=0,842$). Гетерозиготы, получавшие валсартан характеризовались более выраженным уменьшением вариабельности дневного САД в среднем на $0,3$ [95% ДИ: $-0,6$; 0] мм рт. ст. по сравнению с гомозиготами I/I ($p=0,042$), также отмечена тенденция к более выраженному уменьшению данного показателя у гомозигот D/D в среднем на $0,3$ [95% ДИ: $-0,6$; $0,1$] мм рт. ст. по сравнению с гомозиготами I/I ($p=0,123$), данные эффекты не были опосредованы равновесной концентраций валсартана ($p=0,932$) (Рисунок 103).

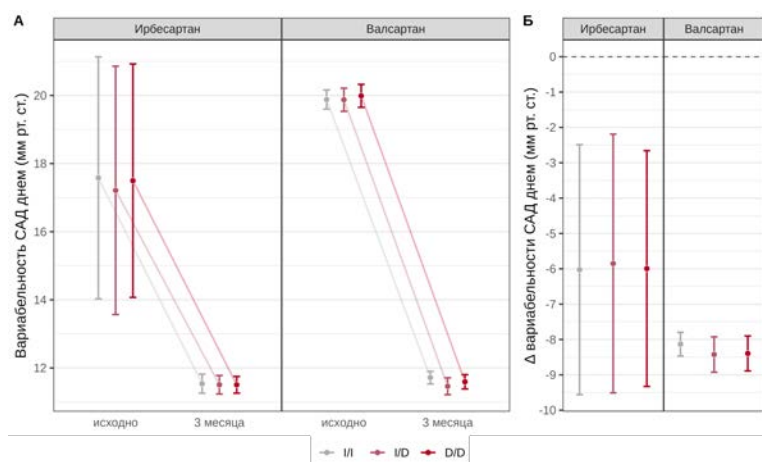


Рисунок 103 – Сравнительный анализ динамики вариабельности САД днем у пациентов с различными генотипами по I/D полиморфизму гена *ACE* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Не было выявлено статистически значимой связи вариабельности ДАД днем с генотипом по локусу *ACE* среди пациентов, получавших ирбесартан ($p=0,586$). У гомозиготы D/D и гетерозигот, получавших валсартан, было отмечено статистически значимо более выраженно уменьшение вариабельности ДАД днем по сравнению с гомозиготами I/I в среднем на 0,5 [95% ДИ: -0,9; 0] мм рт. ст. ($p=0,029$) и на 0,7 [95% ДИ: -1,1; -0,4] мм рт. ст. ($p<0,001$), соответственно, данный эффект не был опосредован концентрацией препарата ($p=0,888$) (Рисунок 104).

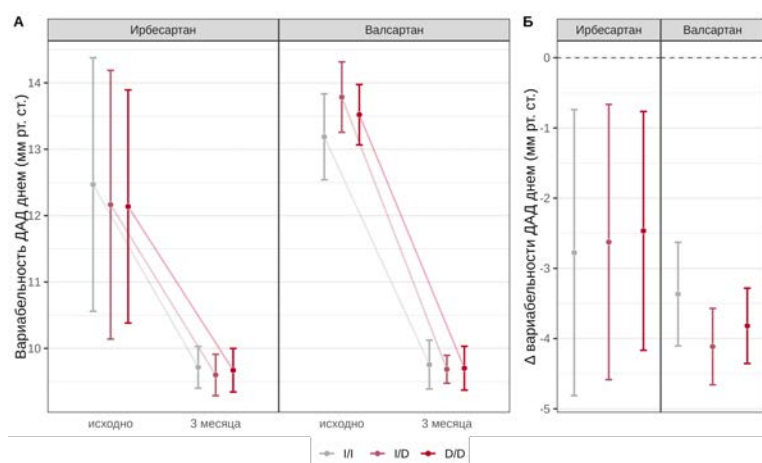


Рисунок 104 – Сравнительный анализ динамики вариабельности ДАД днем у пациентов с различными генотипами по I/D полиморфизму гена *ACE* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Не было выявлено статистически значимой связи вариабельности САД ночью с генотипом по локусу *ACE* среди пациентов, получавших ирбесартан ($p=0,87$). Гомозиготы D/D, получавшие валсартан, по сравнению с гомозиготами I/I имели на 0,7 [95% ДИ: 0,1; 1,3] мм рт. ст. менее выраженный эффект препарата в отношении вариабельности ночного САД ($p=0,019$), при этом концентрация препарат не являлась статистически значимым посредником ($p=0,89$) (Рисунок 105).

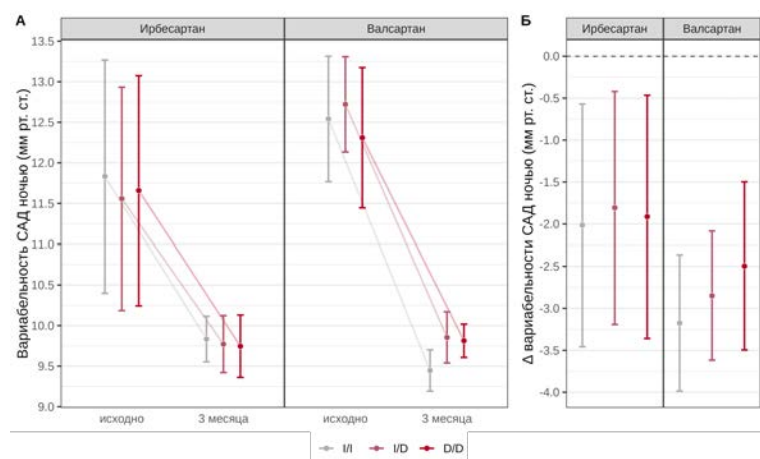


Рисунок 105 – Сравнительный анализ динамики вариабельности САД ночью у пациентов с различными генотипами по I/D полиморфизму гена *ACE* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Не было выявлено статистически значимой связи вариабельности ДАД ночью с генотипом по локусу *ACE* как среди пациентов, получавших ирбесартан ($p=0,748$), так и среди получавших валсартан ($p=0,755$) (Рисунок 106).

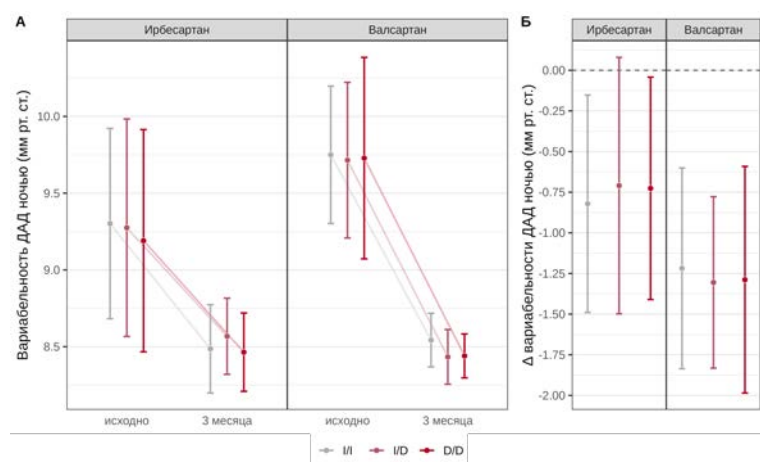


Рисунок 106 – Сравнительный анализ динамики вариабельности ДАД ночью у пациентов с различными генотипами по I/D полиморфизму гена *ACE* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

5.5.3. Оценка взаимосвязи риска развития артериальной гипотензии с различными по I/D полиморфизму гена *ACE* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Не было выявлено статистически значимой связи частоты развития артериальной гипотензии с генотипом *ACE* среди пациентов, получавших ирбесартан ($p>0,999$) или валсартан ($p=0,149$).

Таблица 26 – Показатели САД, ДАД и ЧСС у пациентов с различными генотипами по I/D полиморфизму гена *ACE* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Характеристика	Ирбесартан, М±SD				Валсартан, М±SD			
	I/I	I/D	D/D	p	I/I	I/D	D/D	p
Исходное офисное САД	156,1 (±5,6)	153,5 (±6,9)	158,7 (±8,4)	0,028	155 (±10,5)	155,9 (±11,3)	155,2 (±10,7)	0,703
Офисное САД промежуточная оценка	127,8 (±10,6)	131,5 (±11,2)	136,9 (±11,7)	0,055	136,9 (±9,7)	135,7 (±12,4)	132,3 (±13,9)	0,285
Δ офисного САД промежуточная оценка	-28,3 (±10,1)	-22 (±7,8)	-21,8 (±8,6)	0,004	-18,1 (±12,7)	-20,2 (±12,4)	-22,8 (±10,3)	0,18
p	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	
Офисное САД в конце исследования	126,9 (±4)	126,9 (±4)	128 (±8,7)	0,105	127,6 (±5,7)	127,1 (±6,4)	125,8 (±6,2)	0,496
Δ офисного САД в конце исследования	-29,2 (±6,4)	-26,9 (±7,2)	-30,6 (±10,8)	0,225	-27,4 (±7,1)	-28,8 (±11,3)	-29,3 (±6,5)	0,803
p	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	
Исходное офисное ДАД	97,1 (±6,7)	96 (±7,4)	98 (±9)	0,452	91,7 (±7,2)	93,6 (±8,6)	97,5 (±7,1)	0,049
Офисное ДАД промежуточная оценка	75,3 (±6,5)	78,1 (±8,8)	82,9 (±10)	0,008	81,9 (±10,2)	80 (±8,2)	77,5 (±10,9)	0,192
Δ офисного ДАД промежуточная оценка	-21,8 (±7,2)	-17,9 (±8,4)	-15,2 (±9)	0,019	-9,9 (±11,6)	-13,6 (±12,3)	-20 (±8,8)	0,011
p	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Офисное ДАД в конце исследования	72,1 (±2)	73,1 (±3,4)	71,9 (±4,5)	0,167	73,9 (±4,1)	71,5 (±4,4)	69,7 (±2,4)	0,001
Δ офисного ДАД в конце исследования	-25,2 (±7,6)	-23 (±7,4)	-26,2 (±9,9)	0,203	-17,9 (±5,7)	-22,1 (±9,5)	-27,8 (±7,1)	<0,001

Продолжение Таблицы 26

Р	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	
Исходное офисная ЧСС	77,5 (±3,8)	76,2 (±4,3)	78 (±3,1)	0,234	78,4 (±2,5)	77,2 (±4,9)	76,3 (±5,2)	0,164
Офисная ЧСС промежуточная оценка	74 (±3)	73,5 (±2)	75,4 (±2,5)	0,018	75,3 (±8,8)	74 (±2,6)	72 (±2,6)	0,009
Δ офисной ЧСС промежуточная оценка	-3,6 (±3,8)	-2,7 (±3,7)	-2,6 (±3,2)	0,707	-3,1 (±9,2)	-3,2 (±3,4)	-4,3 (±4,7)	0,103
р	<0,001	<0,001	0,001		0,082	<0,001	<0,001	
Офисная ЧСС в конце исследования	74,4 (±2,2)	73,5 (±2,5)	74,2 (±2,6)	0,724	71,1 (±2,6)	72,7 (±2)	72,7 (±1,6)	0,016
Δ офисной ЧСС в конце исследования	-3,1 (±4,1)	-2,7 (±4,6)	-3,8 (±3,3)	0,706	-7,3 (±3,4)	-4,5 (±4,3)	-3,7 (±4,7)	0,007
р	0,002	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	
Достижение целевого АД промежуточная оценка	18/23 (78,3%)	26/39 (66,7%)	7/21 (33,3%)	0,007	12/28 (42,9%)	16/44 (36,4%)	16/24 (66,7%)	0,053
Увеличение дозы (интенсификация АГТ)	4/23 (17,4%)	12/39 (30,8%)	13/21 (61,9%)	0,007	20/28 (71,4%)	28/44 (63,6%)	8/24 (33,3%)	0,015
Среднее дневное САД исходно	153 (±8,3)	152,3 (±7,9)	151,8 (±6,3)	0,71	158,1 (±4,9)	157,6 (±6)	156,8 (±5,1)	0,384
Среднее дневное САД в конце исследования	124,2 (±2,7)	125,1 (±3,3)	124,5 (±6,9)	0,132	128,3 (±2,4)	127,1 (±3,7)	126,5 (±6,3)	0,465
Δ среднего дневного САД	-29,2 (±8,4)	-27,4 (±6,9)	-27,3 (±10,2)	0,455	-29,9 (±6,9)	-30,5 (±6)	-30,3 (±8,2)	0,694
р	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	
Среднее дневное ДАД исходно	101,3 (±5,2)	100,2 (±5,4)	100,7 (±4,7)	0,733	98,9 (±3,1)	101,6 (±4,3)	98,7 (±3,8)	0,003

Продолжение Таблицы 26

Среднее дневное ДАД в конце исследования	70,3 ($\pm 3,1$)	70,1 (± 3)	70,9 ($\pm 4,1$)	0,519	73,1 ($\pm 3,3$)	71,1 (± 5)	70 ($\pm 4,5$)	0,012
Δ среднего дневного ДАД	-31,4 ($\pm 5,5$)	-30,3 ($\pm 5,6$)	-29,8 ($\pm 6,9$)	0,455	-25,7 ($\pm 4,9$)	-30,5 ($\pm 5,7$)	-28,7 ($\pm 6,7$)	0,002
p	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	
Средняя дневная ЧСС исходно	74,5 ($\pm 2,1$)	74,5 (± 3)	75,2 ($\pm 2,4$)	0,756	75 ($\pm 0,9$)	74,5 ($\pm 2,5$)	74,5 ($\pm 2,9$)	0,483
Средняя дневная ЧСС в конце исследования	73,1 ($\pm 1,4$)	72,7 ($\pm 1,3$)	73,6 ($\pm 1,8$)	0,268	71,7 ($\pm 2,5$)	72,4 ($\pm 1,8$)	71,8 ($\pm 0,7$)	0,123
Δ средней дневной ЧСС	-1,5 ($\pm 2,1$)	-1,8 ($\pm 3,2$)	-1,6 ($\pm 2,2$)	0,688	-3,3 ($\pm 3,2$)	-2,1 ($\pm 1,6$)	-2,7 ($\pm 2,5$)	0,268
p	0,004	0,001	0,003		<0,001	<0,001	<0,001	
Среднее ночное САД исходно	133,6 ($\pm 6,9$)	132,3 ($\pm 5,7$)	131 ($\pm 6,6$)	0,37	132,7 (± 6)	135,8 ($\pm 6,8$)	135,2 ($\pm 2,6$)	0,148
Среднее ночное САД в конце исследования	115,2 ($\pm 3,4$)	115,7 ($\pm 4,1$)	116,2 ($\pm 7,2$)	0,082	117,4 ($\pm 1,8$)	117,1 ($\pm 3,1$)	116 ($\pm 5,6$)	0,872
Δ среднего ночное САД	-18,7 ($\pm 8,5$)	-16,8 ($\pm 5,9$)	-14,9 ($\pm 10,9$)	0,105	-15,3 (± 7)	-18,7 (± 8)	-19,2 (± 7)	0,256
p	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	
Среднее ночное ДАД исходно	86,1 ($\pm 4,7$)	85,5 ($\pm 5,2$)	86,3 ($\pm 4,5$)	0,919	86,9 ($\pm 3,7$)	89,1 ($\pm 5,9$)	86,8 ($\pm 3,3$)	0,015
Среднее ночное ДАД в конце исследования	61,1 ($\pm 4,1$)	61,4 ($\pm 3,8$)	58,6 ($\pm 3,3$)	0,026	62,4 (± 4)	61,3 ($\pm 4,6$)	60,5 ($\pm 4,5$)	0,163
Δ среднего ночное ДАД	-25,2 (± 6)	-24,4 (± 5)	-27,7 ($\pm 5,9$)	0,052	-24,4 ($\pm 4,2$)	-27,8 ($\pm 6,2$)	-26,3 ($\pm 6,4$)	0,075
p	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	
Средняя ночная ЧСС исходно	69,3 ($\pm 2,9$)	67,9 ($\pm 3,5$)	68,1 ($\pm 2,5$)	0,19	68 ($\pm 2,6$)	67,9 ($\pm 3,5$)	69 ($\pm 3,2$)	0,186

Продолжение Таблицы 26

Средняя ночная ЧСС в конце исследования	66,7 ($\pm 2,3$)	66,1 ($\pm 2,8$)	66,5 ($\pm 3,3$)	0,483	63,9 ($\pm 3,5$)	64,3 ($\pm 3,6$)	63,7 ($\pm 2,5$)	0,636
Δ средней ночной ЧСС	-2,6 ($\pm 3,1$)	-1,9 ($\pm 4,4$)	-1,6 ($\pm 3,6$)	0,593	-4,1 ($\pm 4,8$)	-3,6 ($\pm 3,5$)	-5,3 ($\pm 5,4$)	0,095
p	<0,001	0,011	0,059		<0,001	<0,001	<0,001	
Вариабельность дневного САД исходно	17,6 ($\pm 3,6$)	17,2 ($\pm 3,6$)	17,5 ($\pm 3,4$)	0,846	19,9 ($\pm 0,3$)	19,9 ($\pm 0,3$)	20 ($\pm 0,3$)	0,215
Вариабельность дневного САД в конце исследования	11,5 ($\pm 0,3$)	11,5 ($\pm 0,3$)	11,5 ($\pm 0,2$)	0,901	11,7 ($\pm 0,2$)	11,5 ($\pm 0,2$)	11,6 ($\pm 0,2$)	<0,001
Δ вариабельности дневного САД	-6 ($\pm 3,5$)	-5,8 ($\pm 3,7$)	-6 ($\pm 3,3$)	0,842	-8,1 ($\pm 0,3$)	-8,4 ($\pm 0,5$)	-8,4 ($\pm 0,5$)	0,013
p	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	
Вариабельность дневного ДАД исходно	12,5 ($\pm 1,9$)	12,2 (± 2)	12,1 ($\pm 1,8$)	0,48	13,2 ($\pm 0,6$)	13,8 ($\pm 0,5$)	13,5 ($\pm 0,5$)	0,002
Вариабельность дневного ДАД в конце исследования	9,7 ($\pm 0,3$)	9,6 ($\pm 0,3$)	9,7 ($\pm 0,3$)	0,573	9,8 ($\pm 0,4$)	9,7 ($\pm 0,2$)	9,7 ($\pm 0,3$)	0,768
Δ вариабельности дневного ДАД	-2,8 (± 2)	-2,6 (± 2)	-2,5 ($\pm 1,7$)	0,586	-3,4 ($\pm 0,7$)	-4,1 ($\pm 0,5$)	-3,8 ($\pm 0,5$)	<0,001
p	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	
Вариабельность ночного САД исходно	11,8 ($\pm 1,4$)	11,6 ($\pm 1,4$)	11,7 ($\pm 1,4$)	0,842	12,5 ($\pm 0,8$)	12,7 ($\pm 0,6$)	12,3 ($\pm 0,9$)	0,076
Вариабельность ночного САД в конце исследования	9,8 ($\pm 0,3$)	9,8 ($\pm 0,4$)	9,7 ($\pm 0,4$)	0,737	9,4 ($\pm 0,3$)	9,9 ($\pm 0,3$)	9,8 ($\pm 0,2$)	<0,001
Δ вариабельности ночного САД	-2 ($\pm 1,4$)	-1,8 ($\pm 1,4$)	-1,9 ($\pm 1,4$)	0,87	-3,2 ($\pm 0,8$)	-2,9 ($\pm 0,8$)	-2,5 (± 1)	0,018
p	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	

Продолжение Таблицы 26

[illegible]

5.6. Вариабельность фармакологического ответа на блокаторы рецепторов ангиотензина II у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру С-344Т гена *CYP11B2* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

5.6.1. Антигипертензивная эффективность ирбесартана и валсартана по данным офисного измерения артериального давления у пациентов, включенных в исследование

В таблице 27 представлены результаты оценки динамики САД, ДАД и ЧСС в зависимости от генотипа *CYP11B2* С-344Т.

Гомозиготы Т/Т по локусу *CYP11B2* С-344Т, принимавшие ирбесартан характеризовались статистически значимо менее выраженным снижением офисного САД при промежуточном исследовании в среднем на 5,5 [95% ДИ: 0,2; 10,9] мм рт. ст. ($p=0,042$), данный эффект не был опосредован концентрацией препарата ($p=0,708$). На момент промежуточного исследования, гетерозиготы, принимавшие валсартан имели статистически значимо более выраженное снижение САД в среднем на 15,7 [95% ДИ: -21,9; -9,5] мм рт. ст. по сравнению с гомозиготами С/С ($p<0,001$) и на 7,5 [95% ДИ: -13,4; -1,6] мм рт. ст. по сравнению с гомозиготами Т/Т ($p=0,009$), гомозиготы ТТ характеризовались более выраженным снижением САД в среднем на 8,2 [95% ДИ: -15; -1,4] мм рт. ст. по сравнению с гомозиготами С/С ($p=0,014$), данный эффект не был опосредован концентрацией ($p=0,538$). Статистически значимой ассоциации генотипа *CYP11B2* С-344Т с эффектом ирбесартана на офисное САД в конце исследования выявлено не было ($p=0,287$). Гетерозиготы и гомозиготы Т/Т, принимавшие валсартан характеризовались более большим снижением офисного САД в конце исследования в среднем на 6 [95% ДИ: -11,3; -0,6] мм рт. ст. ($p=0,026$) и на 4,5 [95% ДИ: -10,4; 1,4] мм рт. ст. ($p=0,167$) по

сравнению с гомозиготами СС, данный эффект не был опосредован концентрацией ($p=0,574$) (Рисунок 107).

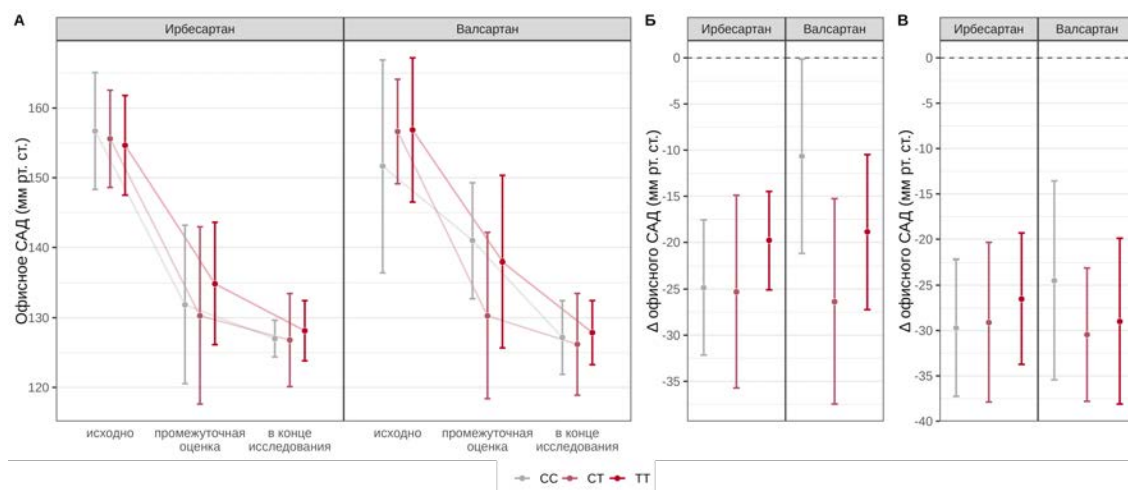


Рисунок 107 – Сравнительный анализ динамики офисного САД у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру С-344Т гена *CYP11B2* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

При промежуточной оценке среди гомозигот Т/Т, получавших ирбесартан, наблюдалось статистически значимо менее выражено в среднем на 5,6 [95% ДИ: 0,5; 10,6] мм рт. ст. снижение офисного ДАД по сравнению с гетерозиготами С/Т ($p=0,027$), эффект не был опосредован равновесной концентрацией препарата ($p=0,5$). Статистически значимой ассоциации эффекта препаратов в отношении офисного ДАД с генотипом не выявлено ($p=0,583$ и $0,271$, соответственно) (Рисунок 108).

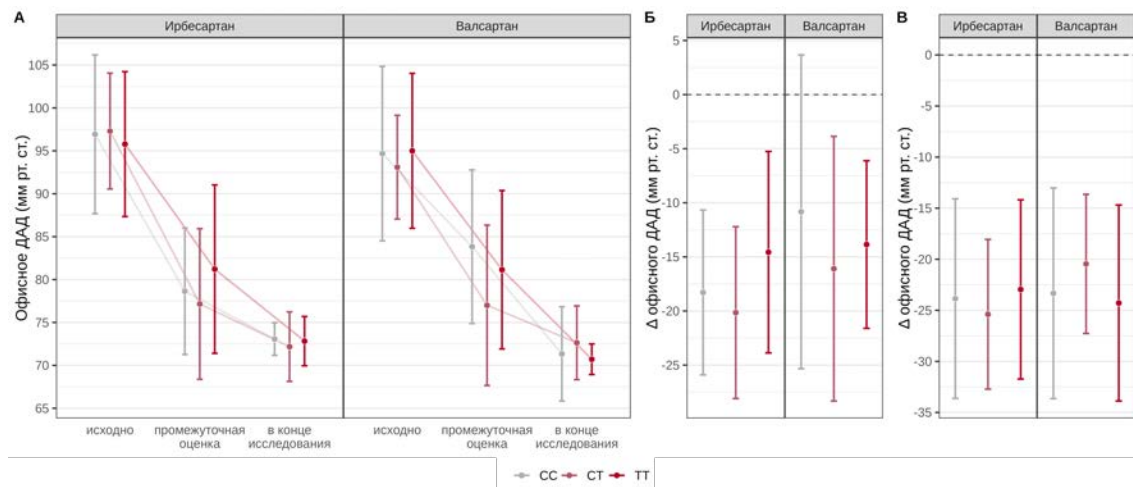


Рисунок 108 – Сравнительный анализ динамики офисного ДАД у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру C-344T гена *CYP11B2* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Статистически значимой связи генотипа *CYP11B2* C-344T с изменением на фоне лечения офисной ЧСС среди пациентов, принимавших ирбесартан как на промежуточном этапе, так и в конце исследования, не установлено ($p=0,412$ и $0,819$, соответственно). Среди пациентов, принимавших валсартан также не было выявлено статистически значимой связи с генотипом в конце исследования ($p=0,525$), однако, на промежуточном этапе гомозиготы T/T, принимавшие препарат, имели тенденцию к более выраженному снижению ЧСС по сравнению с гетерозиготами на $4,1$ [95% ДИ: $-7,4$; $-0,8$] ударов в минуту в среднем. ($p=0,007$), при этом данный эффект не был опосредован концентрацией ($p=0,558$) (Рисунок 109).

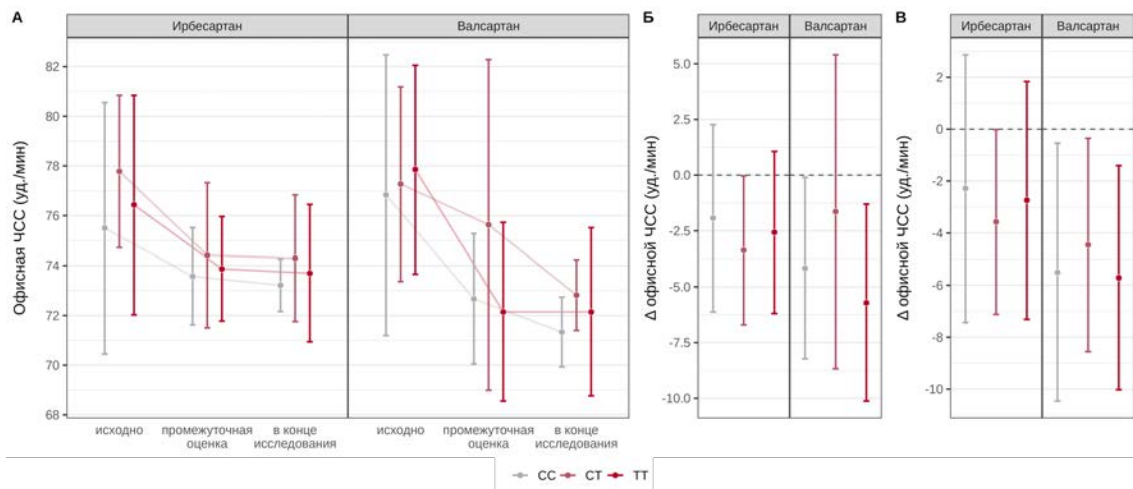


Рисунок 109 – Сравнительный анализ динамики офисной ЧСС у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру C-344T гена *CYP11B2* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Нами не было выявлено статистически значимой ассоциации частоты достижения целевого АД при промежуточной оценке и необходимости увеличения дозы у пациентов, принимавших ирбесартан ($p=0,53$ и $0,262$), соответственно (Рисунок 110). Среди пациентов, принимавших валсартан, генотип T/T характеризовался более высокой частотой достижения целевого АД при промежуточной оценке по сравнению с генотипами C/C ($p<0,001$) и C/T ($p=0,084$), генотип C/C также характеризовался более высокой частотой по сравнению с гетерозиготами ($p=0,059$). Генотип C/C также характеризовался наибольшей частотой необходимости интенсификации антигипертензивной терапии ($p=0,009$) (Рисунок 111). Достижение целевого АД в конце исследования не было статистически значимо ассоциировано с генотипом *CYP11B2* C-344T при применении ирбесартана ($p>0,999$) и валсартана ($p=0,149$) (Рисунок 112).

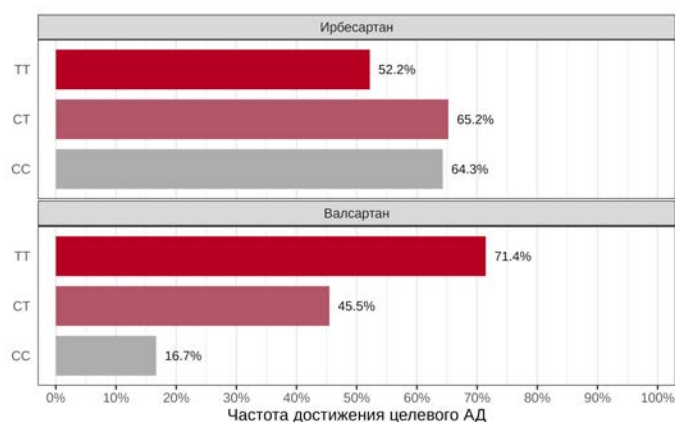


Рисунок 110 – Сравнительный анализ частоты достижения целевых цифр АД через 3 недели терапии у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру С-344Т гена *CYP11B2* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

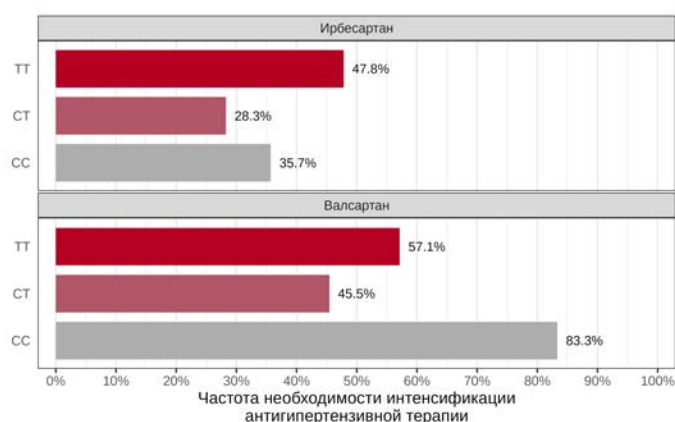


Рисунок 111 – Сравнительный анализ частоты возникновения необходимости интенсификации антигипертензивной терапии через 3 недели терапии у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру С-344Т гена *CYP11B2* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

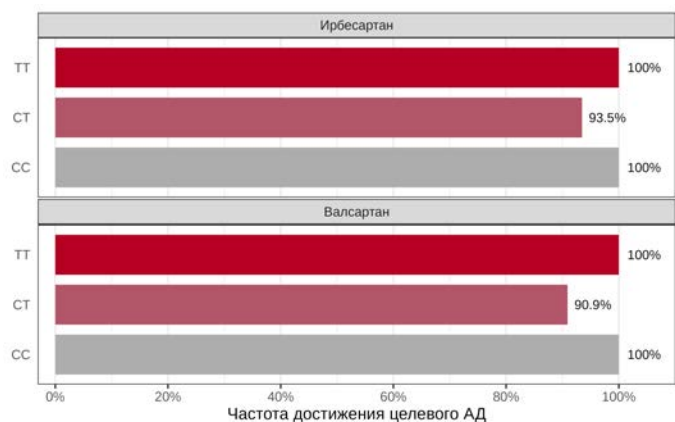


Рисунок 112 – Сравнительный анализ частоты достижения целевых цифр АД через 3 месяца терапии у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру С-344Т гена *CYP11B2* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

5.6.2. Оценка динамики показателей суточного мониторинга артериального давления через 3 месяца терапии ирбесартаном и валсартаном

Статистически значимых различий в отношении эффекта ирбесартана на среднюю дневную САД в зависимости от генотипа *CYP11B2* С-344Т выявлено не было ($p=0,879$). Гомозиготы Т/Т, получавшие валсартан, характеризовались менее выраженным снижением дневной САД в среднем на 4 [95% ДИ: -0,3; 8,3] мм рт. ст. по сравнению с гомозиготами С/С ($p=0,075$) и на 5 [95% ДИ: 1,3; 8,7] мм рт. ст. по сравнению с гетерозиготами ($p=0,006$), данный эффект не был опосредован концентрацией препарата ($p=0,868$) (Рисунок 113).

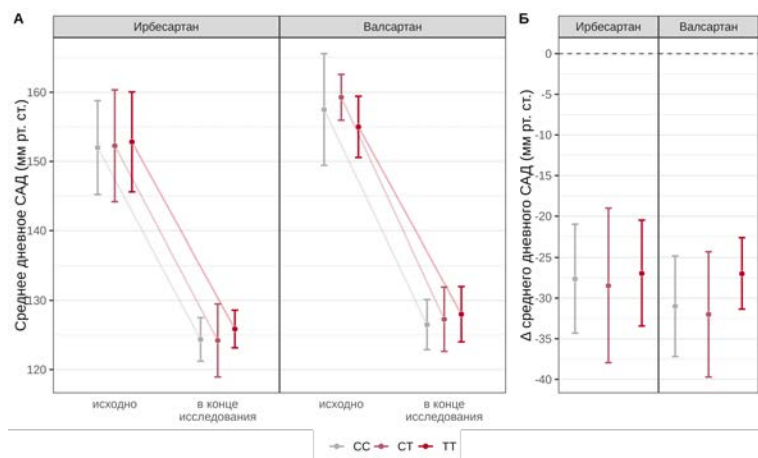


Рисунок 113 — Сравнительный анализ динамики среднего дневного САД у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру С-344Т гена *CYP11B2* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Статистически значимых различий в отношении эффектов ирбесартана и валсартана на среднюю дневную ДАД в зависимости от генотипа *CYP11B2* С-344Т выявлено не было ($p=0,706$ и $0,174$, соответственно) (Рисунок 114).

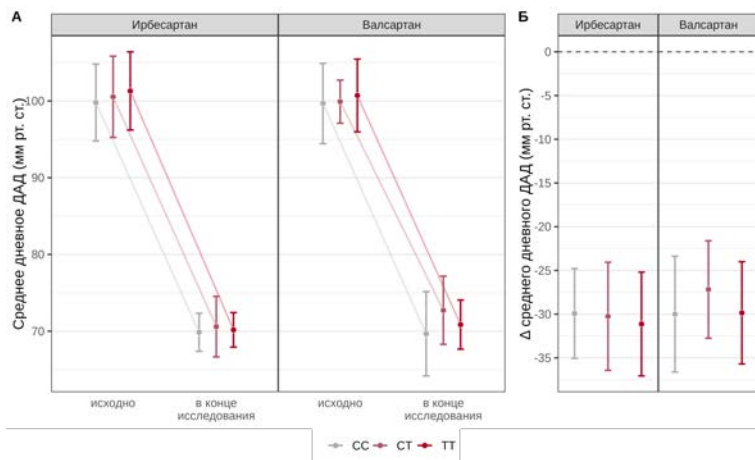


Рисунок 114 – Сравнительный анализ динамики среднего дневного ДАД у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру С-344Т гена *CYP11B2* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Была выявлена тенденция к несколько более выраженному уменьшению дневной ЧСС у гетерозигот по локусу *CYP11B2* С-344Т, принимавших ирбесартан в среднем на 1,9 [95% ДИ: -3,8; 0,1] ударов в минуту по сравнению с гомозиготами С/С ($p=0,059$), данный эффект не был опосредован концентрацией препарата ($p=0,484$). Гетерозиготы С/Т, принимавшие валсартан, характеризовались менее выраженным уменьшением ЧСС в среднем на 1,4 [95% ДИ: 0; 2,7] по сравнению с гомозиготами Т/Т ($p=0,045$), при этом концентрация препарата также не была статистически значимым медиатором эффекта ($p=0,736$) (Рисунок 115).

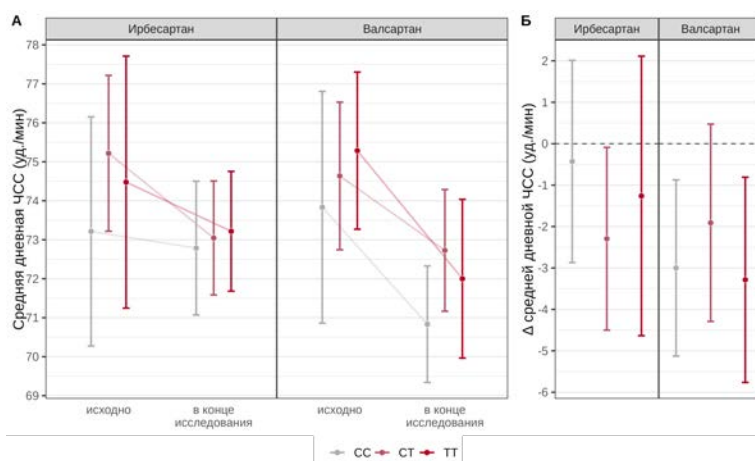


Рисунок 115 – Сравнительный анализ динамики средней дневной ЧСС у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру С-344Т гена *CYP11B2* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Статистически значимых различий в отношении эффектов ирбесартана и валсартана на среднее ночное САД в зависимости от генотипа *CYP11B2* С-344Т выявлено не было ($p=0,359$ и $0,461$, соответственно) (Рисунок 116).

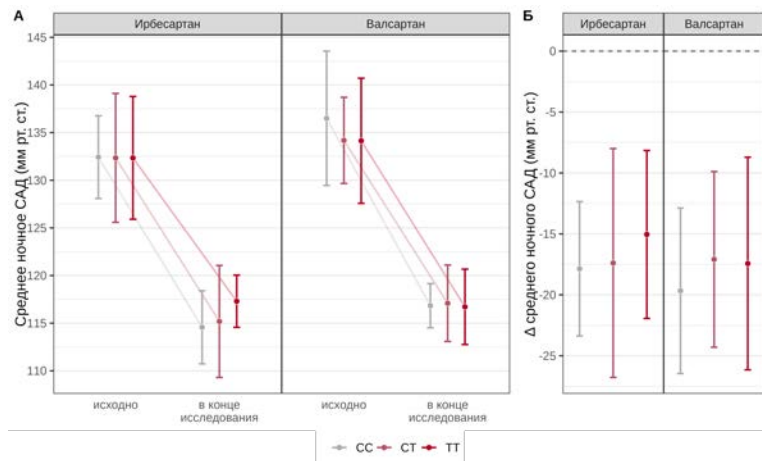


Рисунок 116 – Сравнительный анализ динамики среднего ночного САД у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру С-344Т гена *CYP11B2* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Статистически значимой зависимости эффекта ирбесартана на среднее ночное ДАД с генотипом по локусу *CYP11B2* С-344Т выявлено не было ($p=0,848$). Гомозиготы ТТ, принимавшие валсартан, характеризовались более выраженным снижением ночного ДАД в среднем на $4,2$ [95% ДИ: $-7,4$; $-0,9$] мм рт. ст. по сравнению с гетерозиготами ($p=0,008$), данный эффект не был опосредован концентрацией препарата ($p=0,7$) (Рисунок 117).

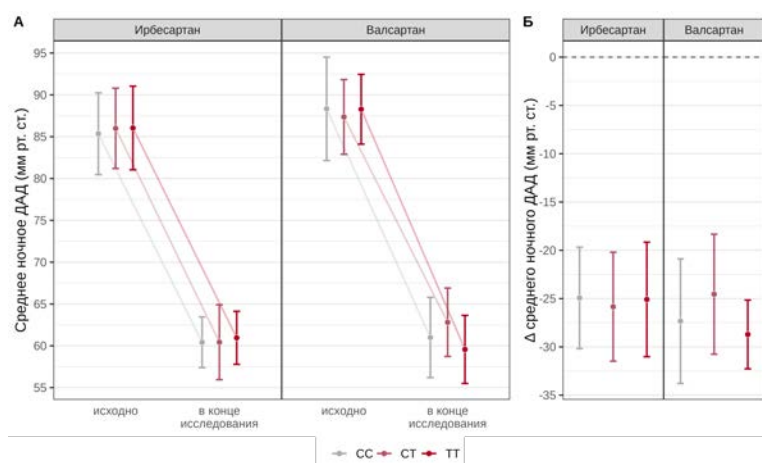


Рисунок 117 – Сравнительный анализ динамики среднего ночного ДАД у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру С-344Т гена *CYP11B2* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Статистически значимых различий в отношении эффектов ирбесартана и валсартана на среднюю дневную ЧСС в зависимости от генотипа *CYP11B2* C-344T выявлено не было ($p=0,742$ и $0,408$, соответственно) (Рисунок 118).

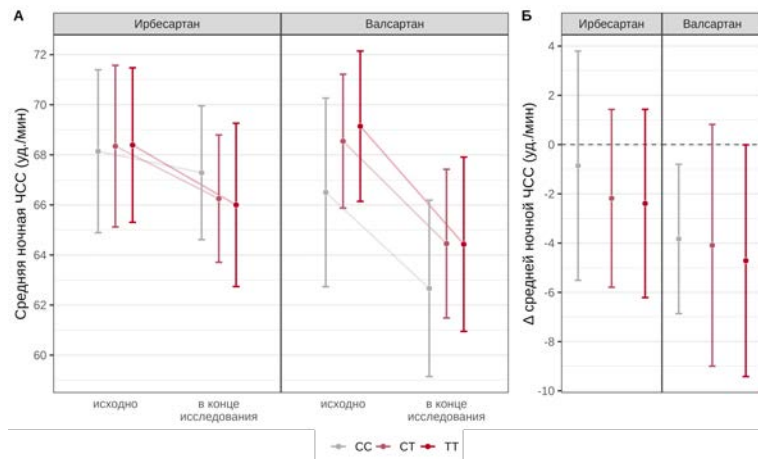


Рисунок 118 – Сравнительный анализ динамики средней ночной ЧСС у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру C-344T гена *CYP11B2* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Нами не было установлено статистически значимой ассоциации вариабельности САД днем с генотипом по локусу *CYP11B2* C-344T среди пациентов, получавших ирбесартан или валсартан ($p=0,419$ и $0,626$, соответственно) (Рисунок 119).

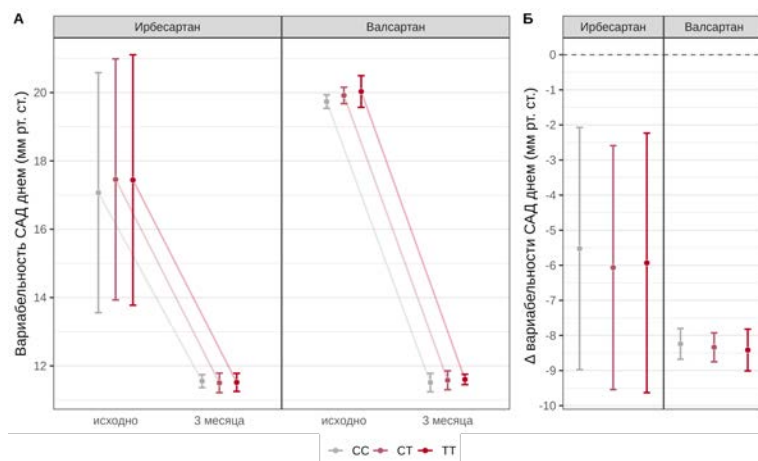


Рисунок 119 – Сравнительный анализ динамики вариабельности САД днем у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру C-344T гена *CYP11B2* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Не было выявлено статистически значимой связи вариабельности ДАД днем с генотипом по локусу *CYP11B2* С-344Т среди пациентов, получавших ирбесартан ($p=0,756$). Гетерозиготы, принимавшие валсартан характеризовались статистически значимо меньшим снижением вариабельности дневного ДАД в среднем на 0,8 [95% ДИ: 0,4; 1,1] мм рт. ст. по сравнению с гомозиготами С/С ($p<0,001$) и на 0,5 [95% ДИ: 0,1; 0,9] мм рт. ст. по сравнению с гомозиготами Т/Т ($p=0,003$), эффект не был опосредован равновесной концентрацией препарата ($p=0,642$) (Рисунок 120).

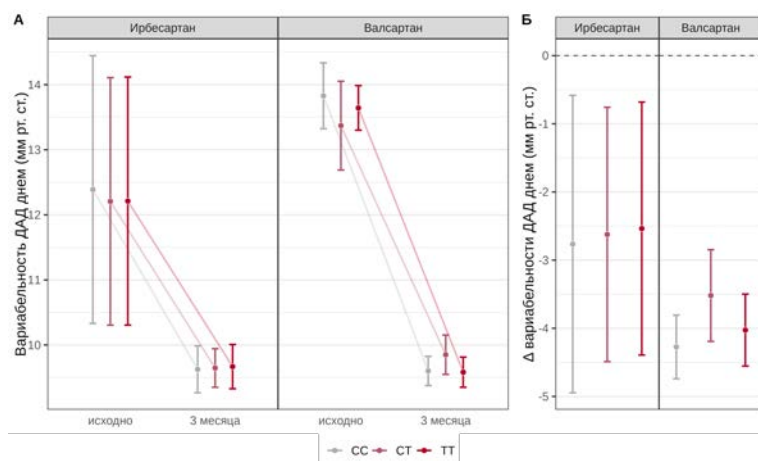


Рисунок 120 – Сравнительный анализ динамики вариабельности ДАД днем у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру С-344Т гена *CYP11B2* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Не было выявлено статистически значимой связи вариабельности САД ночью с генотипом по локусу *CYP11B2* С-344Т среди пациентов, получавших ирбесартан или валсартан ($p=0,713$ и $0,196$, соответственно) (Рисунок 121).

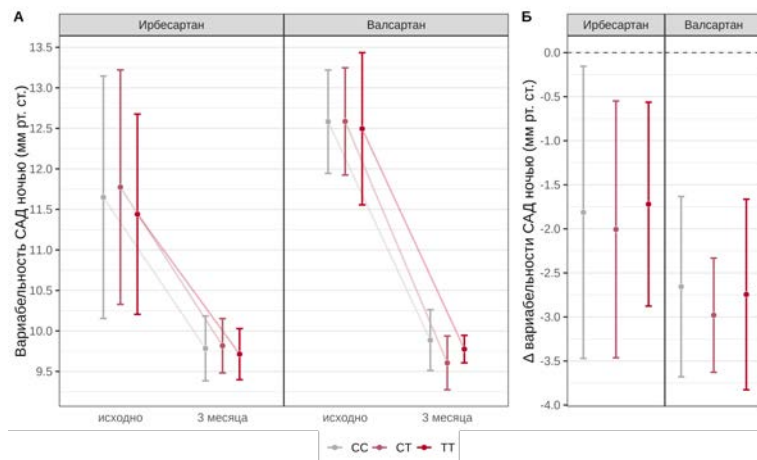


Рисунок 121 – Сравнительный анализ динамики вариабельности САД ночью у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру С-344Т гена *CYP11B2* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Не было выявлено статистически значимой связи эффекта на вариабельность ДАД ночью с генотипом по локусу *CYP11B2* С-344Т при применении ирбесартана ($p=0,775$) и валсартана ($p=0,2$) (Рисунок 122).

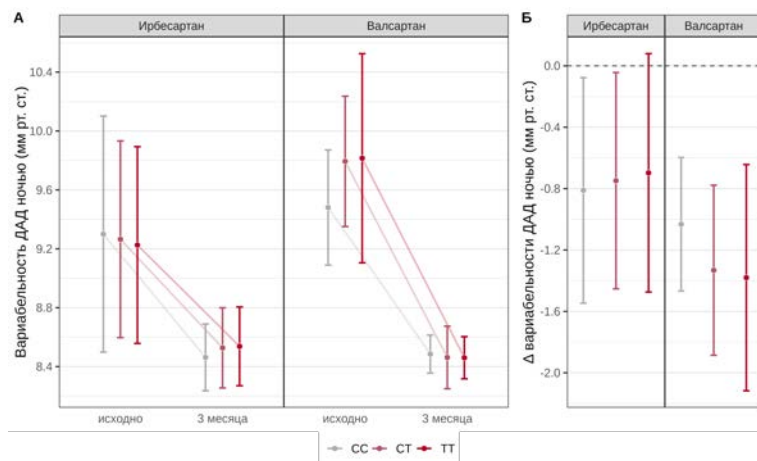


Рисунок 122 – Сравнительный анализ динамики вариабельности ДАД ночью у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру С-344Т гена *CYP11B2* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

5.6.3. Оценка взаимосвязи риска развития артериальной гипотензии с различными по полиморфному маркеру С-344Т гена *CYP11B2* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Не было выявлено статистически значимой связи частоты развития артериальной гипотензии с генотипом *CYP11B2* С-344Т среди пациентов, получавших ирбесартан ($p=0,741$) или валсартан ($p=0,149$).

Таблица 27 – Показатели САД, ДАД и ЧСС у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру C-344T гена *CYP11B2* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Характеристика	Ирбесартан, М±SD				Валсартан, М±SD			
	C/C	C/T	T/T	p	C/C	C/T	T/T	p
Исходное офисное САД	156,7 (±8,4)	155,6 (±7)	154,7 (±7,2)	0,65	151,7 (±15,2)	156,6 (±7,5)	156,9 (±10,3)	0,208
Офисное САД промежуточная оценка	131,9 (±11,3)	130,3 (±12,7)	134,9 (±8,7)	0,37	141 (±8,3)	130,3 (±11,9)	138 (±12,3)	<0,001
Δ офисного САД промежуточная оценка	-24,9 (±7,3)	-25,3 (±10,4)	-19,8 (±5,3)	0,026	-10,7 (±10,5)	-26,4 (±11,1)	-18,9 (±8,4)	<0,001
p	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	
Офисное САД в конце исследования	127 (±2,6)	126,8 (±6,7)	128,1 (±4,3)	0,538	127,2 (±5,3)	126,2 (±7,3)	127,9 (±4,6)	0,922
Δ офисного САД в конце исследования	-29,7 (±7,5)	-29,1 (±8,8)	-26,5 (±7,2)	0,287	-24,5 (±10,9)	-30,5 (±7,3)	-29 (±9,1)	0,039
p	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	
Исходное офисное ДАД	96,9 (±9,2)	97,3 (±6,7)	95,8 (±8,4)	0,795	94,7 (±10,2)	93,1 (±6)	95 (±9)	0,709
Офисное ДАД промежуточная оценка	78,6 (±7,4)	77,2 (±8,8)	81,2 (±9,8)	0,451	83,8 (±9)	77 (±9,3)	81,1 (±9,2)	0,029
Δ офисного ДАД промежуточная оценка	-18,3 (±7,6)	-20,2 (±7,9)	-14,6 (±9,3)	0,071	-10,8 (±14,5)	-16,1 (±12,2)	-13,9 (±7,7)	0,073
p	<0,001	<0,001	<0,001		0,001	<0,001	<0,001	
Офисное ДАД в конце исследования	73,1 (±1,9)	72,2 (±4,1)	72,8 (±2,9)	0,86	71,3 (±5,5)	72,6 (±4,3)	70,7 (±1,8)	0,068
Δ офисного ДАД в конце исследования	-23,9 (±9,8)	-25,4 (±7,3)	-23 (±8,8)	0,583	-23,3 (±10,3)	-20,5 (±6,8)	-24,3 (±9,6)	0,271

Продолжение Таблицы 27

р	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	
Исходное офисная ЧСС	75,5 (±5)	77,8 (±3,1)	76,4 (±4,4)	0,24	76,8 (±5,6)	77,3 (±3,9)	77,9 (±4,2)	0,955
Офисная ЧСС промежуточная оценка	73,6 (±1,9)	74,4 (±2,9)	73,9 (±2,1)	0,634	72,7 (±2,6)	75,6 (±6,6)	72,1 (±3,6)	0,085
Δ офисной ЧСС промежуточная оценка	-1,9 (±4,2)	-3,4 (±3,3)	-2,6 (±3,6)	0,412	-4,2 (±4,1)	-1,6 (±7)	-5,7 (±4,4)	0,06
р	0,109	<0,001	0,003		<0,001	0,13	<0,001	
Офисная ЧСС в конце исследования	73,2 (±1,1)	74,3 (±2,5)	73,7 (±2,8)	0,145	71,3 (±1,4)	72,8 (±1,4)	72,1 (±3,4)	0,001
Δ офисной ЧСС в конце исследования	-2,3 (±5,2)	-3,6 (±3,6)	-2,7 (±4,6)	0,819	-5,5 (±5)	-4,5 (±4,1)	-5,7 (±4,3)	0,525
р	0,121	<0,001	0,009		<0,001	<0,001	<0,001	
Достижение целевого АД промежуточная оценка	9/14 (64,3%)	30/46 (65,2%)	12/23 (52,2%)	0,53	4/24 (16,7%)	20/44 (45,5%)	20/28 (71,4%)	<0,001
Увеличение дозы (интенсификация АГТ)	5/14 (35,7%)	13/46 (28,3%)	11/23 (47,8%)	0,262	20/24 (83,3%)	20/44 (45,5%)	16/28 (57,1%)	0,009
Среднее дневное САД исходно	152 (±6,8)	152,3 (±8,1)	152,8 (±7,2)	0,928	157,5 (±8,1)	159,3 (±3,3)	155 (±4,4)	0,007
Среднее дневное САД в конце исследования	124,4 (±3,2)	124,2 (±5,3)	125,9 (±2,7)	0,301	126,5 (±3,6)	127,3 (±4,6)	128 (±4)	0,193
Δ среднего дневного САД	-27,6 (±6,7)	-28,5 (±9,5)	-27 (±6,5)	0,879	-31 (±6,2)	-32 (±7,7)	-27 (±4,4)	0,035
р	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	
Среднее дневное ДАД исходно	99,8 (±5)	100,5 (±5,3)	101,3 (±5,1)	0,528	99,7 (±5,2)	99,9 (±2,8)	100,7 (±4,7)	0,402
Среднее дневное ДАД в конце исследования	69,9 (±2,5)	70,6 (±3,9)	70,2 (±2,2)	0,304	69,7 (±5,5)	72,7 (±4,4)	70,9 (±3,2)	0,084

Продолжение Таблицы 27

Δ среднего дневного ДАД	-29,9 (±5,1)	-30,3 (±6,2)	-31,1 (±5,9)	0,706	-30 (±6,6)	-27,2 (±5,6)	-29,9 (±5,8)	0,174
р	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	
Средняя дневная ЧСС исходно	73,2 (±2,9)	75,2 (±2)	74,5 (±3,2)	0,059	73,8 (±3)	74,6 (±1,9)	75,3 (±2)	0,424
Средняя дневная ЧСС в конце исследования	72,8 (±1,7)	73 (±1,5)	73,2 (±1,5)	0,624	70,8 (±1,5)	72,7 (±1,6)	72 (±2)	<0,001
Δ средней дневной ЧСС	-0,4 (±2,4)	-2,3 (±2,2)	-1,3 (±3,4)	0,072	-3 (±2,1)	-1,9 (±2,4)	-3,3 (±2,5)	0,042
р	0,523	<0,001	0,087		<0,001	<0,001	<0,001	
Среднее ночное САД исходно	132,4 (±4,3)	132,3 (±6,8)	132,3 (±6,4)	0,994	136,5 (±7)	134,2 (±4,5)	134,1 (±6,6)	0,079
Среднее ночное САД в конце исследования	114,6 (±3,8)	115,2 (±5,9)	117,3 (±2,7)	0,059	116,8 (±2,3)	117,1 (±4)	116,7 (±4)	0,383
Δ среднего ночное САД	-17,9 (±5,5)	-17,4 (±9,4)	-15 (±6,9)	0,359	-19,7 (±6,8)	-17,1 (±7,2)	-17,4 (±8,7)	0,461
р	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	
Среднее ночное ДАД исходно	85,4 (±4,9)	86 (±4,8)	86 (±5)	0,888	88,3 (±6,2)	87,4 (±4,5)	88,3 (±4,2)	0,178
Среднее ночное ДАД в конце исследования	60,4 (±3)	60,4 (±4,5)	61 (±3,2)	0,705	61 (±4,8)	62,8 (±4,1)	59,6 (±4,1)	<0,001
Δ среднего ночное ДАД	-24,9 (±5,3)	-25,8 (±5,6)	-25,1 (±5,9)	0,848	-27,3 (±6,5)	-24,5 (±6,2)	-28,7 (±3,6)	<0,001
р	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	
Средняя ночная ЧСС исходно	68,1 (±3,3)	68,3 (±3,2)	68,4 (±3,1)	0,905	66,5 (±3,8)	68,5 (±2,7)	69,1 (±3)	0,055
Средняя ночная ЧСС в конце исследования	67,3 (±2,7)	66,3 (±2,5)	66 (±3,3)	0,438	62,7 (±3,5)	64,5 (±3)	64,4 (±3,5)	0,122

Продолжение Таблицы 27

Δ средней ночной ЧСС	-0,9 (±4,7)	-2,2 (±3,6)	-2,4 (±3,8)	0,742	-3,8 (±3)	-4,1 (±4,9)	-4,7 (±4,7)	0,408
р	0,503	<0,001	0,007		<0,001	<0,001	<0,001	
Вариабельность дневного САД исходно	17,1 (±3,5)	17,5 (±3,5)	17,4 (±3,7)	0,496	19,7 (±0,2)	19,9 (±0,2)	20 (±0,5)	0,009
Вариабельность дневного САД в конце исследования	11,6 (±0,2)	11,5 (±0,3)	11,5 (±0,3)	0,819	11,5 (±0,3)	11,6 (±0,3)	11,6 (±0,2)	0,47
Δ вариабельности дневного САД	-5,5 (±3,5)	-6,1 (±3,5)	-5,9 (±3,7)	0,419	-8,2 (±0,4)	-8,3 (±0,4)	-8,4 (±0,6)	0,626
р	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	
Вариабельность дневного ДАД исходно	12,4 (±2,1)	12,2 (±1,9)	12,2 (±1,9)	0,587	13,8 (±0,5)	13,4 (±0,7)	13,6 (±0,3)	0,014
Вариабельность дневного ДАД в конце исследования	9,6 (±0,4)	9,6 (±0,3)	9,7 (±0,3)	0,909	9,6 (±0,2)	9,9 (±0,3)	9,6 (±0,2)	<0,001
Δ вариабельности дневного ДАД	-2,8 (±2,2)	-2,6 (±1,9)	-2,5 (±1,9)	0,756	-4,3 (±0,5)	-3,5 (±0,7)	-4 (±0,5)	<0,001
р	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	
Вариабельность ночного САД исходно	11,6 (±1,5)	11,8 (±1,4)	11,4 (±1,2)	0,591	12,6 (±0,6)	12,6 (±0,7)	12,5 (±0,9)	0,777
Вариабельность ночного САД в конце исследования	9,8 (±0,4)	9,8 (±0,3)	9,7 (±0,3)	0,436	9,9 (±0,4)	9,6 (±0,3)	9,8 (±0,2)	0,002
Δ вариабельности ночного САД	-1,8 (±1,7)	-2 (±1,5)	-1,7 (±1,2)	0,713	-2,7 (±1)	-3 (±0,6)	-2,7 (±1,1)	0,196
р	0,002	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001	
Вариабельность ночного ДАД исходно	9,3 (±0,8)	9,3 (±0,7)	9,2 (±0,7)	0,92	9,5 (±0,4)	9,8 (±0,4)	9,8 (±0,7)	0,008

Продолжение Таблицы 27

[illegible]

ГЛАВА 6. РАЗРАБОТКА СХЕМЫ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ВЫБОРА СТАРТОВОЙ ТЕРАПИИ БЛОКАТОРАМИ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II У ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ 1-2 СТЕПЕНИ

В результате проведенного исследования получены данные о фармакогенетических факторах эффективности, риска неэффективности и риска развития гипотензии в ответ на терапию БРА у пациентов с впервые выявленной АГ 1-2 степени.

Прогнозирование безопасности фармакотерапии является основой рациональности лечения, позволяющее повысить комплаентность пациента терапии, сократить долю прерывания терапии, добиться адекватного контроля цифр АД, тем самым улучшить контроль рисков ССО.

Исходя из действующих клинических рекомендаций по лечению АГ у взрослых 2024 г. [6] всем пациентам с АГ (кроме пациентов низкого риска с АД<150/90 мм рт. ст., пациентов старше, либо 80 лет, пациентов с синдромом старческой астении) в качестве стартовой терапии рекомендована комбинация АГП, предпочтительно фиксированная, для улучшения приверженности.

При наличии показаний к назначению АГТ у пациентов с впервые выявленной АГ наряду с оценкой риска ССО рекомендовано рассмотреть проведение фармакогенетического тестирования прежде всего по *CYP2C9* (Arg144Cys, Ile359Leu) *AGT* (M235T), *CYP11B2* (C-344T), *ACE* (I/D).

Носителям генотипов *1/*1 *CYP2C9* (Ile359Leu), *1/*1, *1/*2, *2/*2 *CYP2C9* (Arg144Cys), T/T *AGT* (M235T), I-аллели *ACE* (I/D), в качестве препарата выбора для стартовой терапии рекомендовано назначение ирбесартана 150 мг 1 раз в сутки. Пациентам низкого риска ССО рекомендуется назначение монотерапии ирбесартаном в виду наличия концентрационно-зависимого эффекта и достижения более высокой плазменной концентрации при монотерапии. Пациентам умеренного риска рекомендована комбинированная терапия ирбесартаном 150 мг

1 раз в сутки с гидрохлоротиазидом 12,5 мг 1 раз в сутки предпочтительно фиксированной комбинацией.

Носителям генотипов $*1/*3$, $*3/*3$ *CYP2C9* (Ile359Leu), D/D *ACE* (I/D), T/T *CYP11B2* (C-344T), C/C *AGT* (M235T) в качестве препарата выбора для стартовой терапии рекомендовано назначение валсартана 80 мг 1 раз в сутки. Пациентам низкого риска ССО рекомендуется монотерапия валсартаном 80-160 мг 1 раз в сутки. Пациентам умеренного риска рекомендована комбинированная терапия валсартаном 80 мг 1 раз в сутки с гидрохлоротиазидом 12,5 мг 1 раз в сутки предпочтительно фиксированной комбинацией.

На рисунке 123 изображена предлагаемая схема персонализации выбора стартовой терапии БРА у пациентов с впервые выявленной АГ 1-2 степени.



Рисунок 123 – Схема персонализации выбора стартовой терапии БРА у пациентов с впервые выявленной АГ 1-2 степени

Приведенная схема персонализации имеет ограничения, такие, как отсутствие конкретной схемы персонализации с учетом высокого и очень высокого риска ССО, а также не учитывает других ингибиторов РААС, что требует усовершенствования и валидации в крупных проспективных исследованиях.

ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Недостаточная клиническая эффективность фармакотерапии АГ может быть связана с межиндивидуальной генетической изменчивостью. Общегеномные исследования подтвердили, что генетические факторы оказывают влияние не только на уровень АД, но и на вариабельность ответа на АГТ [40]. Учитывая многофакторный характер фенотипов лекарственного ответа, их анализ должен предусматривать оценку взаимодействий между множественными генными локусами, которые определяют как фармакодинамические, так и фармакокинетические характеристики антигипертензивных препаратов [150,151]. Генетические полиморфизмы генов, кодирующих белки-переносчики лекарственных средств, ферменты, участвующие в патогенетических механизмах развития артериальной гипертензии, а также ферменты, регулирующие скорость метаболизма лекарств, способны влиять на модуляцию фармакологического ответа [152].

Исследования общегеномных ассоциаций (Genome Wide Association Studies, GWASs) выявили генетические варианты, связанные с эффективностью лекарственных средств и развитием нежелательных лекарственных реакций. Однако, ввиду мультигенного и многофакторного характера фенотипов фармакологического ответа, необходимы дополнительные исследования для создания персонализированных алгоритмов фармакотерапии [150,153]. Особую значимость приобретает изучение генетических полиморфизмов в генах, кодирующих ключевые регуляторные компоненты сердечно-сосудистой системы, связанные с функционированием (РААС).

В представляемой работе впервые изучена частота встречаемости полиморфных вариантов набора ключевых известных генов-кандидатов *CYP2C9* (Arg144Cys, Ile359Leu), *AGTR1* (A1166C), *AGT* (M235T), *ACE* (I/D полиморфизм), *CYP11B2* (C-344T) и их комбинаций, влияющих на эффективность и безопасность блокаторов РААС и метаболизм БРА у пациентов с впервые выявленной АГ 1-2 степени, наблюдающихся в условиях поликлиники г. Москвы. Проанализирована

частота распределения генотипов и аллелей риска по набору ключевых генов, ответственных за функционирование РААС, и генов, отвечающих за метаболизм ЛС, в частности ряда БРА [154-166].

Генотипы *1/*2, *2/*2, *1/*3 и *3/*3 по полиморфизмам гена *CYP2C9* (Arg144Cys, Ile359Leu) ассоциированы со сниженной активностью фермента, причём при гомозиготных вариантах наблюдается выраженное снижение его функции. В исследуемой когорте пациентов с впервые диагностированной АГ 1-2 степени частота аллелей риска *CYP2C9**2 и *CYP2C9**3 составила 11,7% и 9,2% соответственно, что сопоставимо с частотой встречаемости данных аллелей у европейцев – 12% и 6% соответственно [167].

Аллелем риска развития АГ для полиморфного маркера A1166C гена *AGTR1* является аллель С, выявленная в 30,2% случаев в исследуемой выборке, что сопоставимо с частотой её встречаемости среди европейского населения – 27% [168].

Для генетического полиморфизма M235T гена *AGT* аллелем риска также считается аллель С, частота которой в данной группе пациентов составила 47,5%, что близко к показателю среди европейцев – 41% [168].

В случае инсерционно-делеционного полиморфизма гена *ACE* аллелем риска развития АГ является аллель D, обнаруженная у 48,3% обследованных пациентов. На территории США наивысшую частоту D-аллеля демонстрируют афроамериканцы (89%), тогда как среди индейцев и лиц европеоидной расы данный показатель составляет 69% [76]. В Европе высокая распространённость D-аллеля наблюдается среди населения Италии, Испании и Франции — от 82% до 87% [77]. В азиатских странах, напротив, преобладает I-аллель: среди китайцев, корейцев, тайваньцев и японцев её частота превышает аналогичный показатель у европейцев (33–51% против 13–27%) [78].

Для полиморфного маркера гена *CYP11B2* (C-344T) предрасполагающим к развитию АГ является аллель Т, выявленная в 53,6% случаев среди участников настоящего исследования, что соответствует её распространённости в европейской популяции (49%) и среди русского населения (45%) [168].

Исследование, проведённое Х. Ji и соавт. в Китае, показало ассоциацию полиморфизма С-344Т гена альдостеронсинтазы (*CYP11B2*) с АГ [105]. В выборке, включавшей 345 пациентов с АГ и 157 человек контрольной группы, установлено, что носительство аллеля С достоверно чаще встречается у лиц с АГ ($p < 0,05$), что может свидетельствовать о его патогенетической роли. Генотип С/С был выявлен у 15,1% больных, С/Т – у 51,9%, Т/Т – у 33%, тогда как в контрольной группе частоты составляли 8,3%, 46,8% и 44,9% соответственно.

Полученные данные согласуются с результатами анализа, проведенного среди 179 пациентов с впервые выявленной АГ 1-2 степени в Московском регионе, что подтверждает стабильность ассоциации полиморфизма С-344Т с повышенным риском развития АГ вне зависимости от этнической принадлежности. Таким образом, совокупность имеющихся данных позволяет рассматривать данный генетический маркер как потенциальный предиктор гипертензии, особенно в контексте многофакторной модели риска.

В то же время, в исследовании Yakimenko O. и соавторов [169], посвящённом изучению распространённости полиморфизма С-344Т гена альдостерон-синтазы (*CYP11B2*) и распределения его генотипов, а также анализа связи между ГЛЖ и генотипами данного гена у молодых пациентов с АГ, было установлено, что носительство Т-аллеля (генотипы Т/Т и С/Т) ассоциируется с повышенной концентрацией альдостерона в крови и более выраженной степенью ГЛЖ в данной группе пациентов.

АПФ играет ключевую роль в регуляции АД, катализируя превращение ангиотензина I в биологически активный ангиотензин II и способствуя инактивации брадикинина. Генетические вариации в структуре гена *ACE*, кодирующего данный фермент, оказывают значительное влияние на уровень его экспрессии и активность в плазме крови. Наиболее изученным структурным вариантом гена *ACE* является инсерционно-делеционный полиморфизм (I/D), при котором в 16-м интроне наблюдается наличие (insertion, I) или отсутствие (deletion, D) фрагмента длиной 287 пар оснований. Этот полиморфизм (обозначаемый в соответствии с референсными последовательностями человека как rs4340, rs4341,

rs4343, rs4646994) ассоциирован с вариабельностью концентрации АПФ в сыворотке: носители D-аллеля имеют, как правило, более высокий уровень фермента по сравнению с носителями I-аллеля [73, 74, 170, 171]. Данные о влиянии I/D-полиморфизма *ACE* на развитие ССЗ, включая АД, ИБС и ГЛЖ, широко представлены в литературе, однако остаются неоднозначными в зависимости от этнической принадлежности, пола и наличия сопутствующих факторов риска. Это подчёркивает необходимость дальнейших мультицентровых и метааналитических исследований с учётом генотип-специфических взаимодействий.

Результаты клинического наблюдения свидетельствуют о том, что эффективность терапии блокатором рецепторов ангиотензина II валсартаном может зависеть от генетических особенностей пациента, в частности от варианта I/D-полиморфизма гена *ACE*. Через три недели терапии у носителей I/I генотипа отмечалось более выраженное снижение офисного САД по сравнению с гетерозиготами I/D (на 6,3 мм рт.ст.; 95% ДИ: -11,7; -0,8; $p=0,02$) и гомозиготами D/D (на 6,5 мм рт.ст.; 95% ДИ: -12,8; -0,3; $p=0,038$). В то же время, снижение офисного ДАД было более выраженным у пациентов с D/D генотипом: на 10,1 мм рт.ст. по сравнению с I/D (95% ДИ: -17,7; -2,6; $p=0,005$) и на 6,4 мм рт.ст. по сравнению с I/I (95% ДИ: -13,2; 0,5; $p=0,075$). При этом ни одно из указанных различий не коррелировало с концентрацией валсартана в плазме крови ($p>0,6$), что позволяет предположить наличие фармакогенетического влияния независимо от фармакокинетических параметров.

На более длительном этапе терапии (три месяца) сохранялась генотип-зависимая динамика: носители D/D-генотипа демонстрировали наиболее выраженное снижение офисного ДАД по сравнению с I/I и I/D ($p<0,001$ и $p=0,015$ соответственно). Различия между I/D и I/I также достигли статистической значимости ($p=0,015$). Эти результаты подтверждают данные о возможной роли I/D-полиморфизма в определении чувствительности к терапии БРА.

Оценка ЧСС также выявила статистически значимое различие: снижение ЧСС у пациентов с D/D генотипом было менее выраженным по сравнению с I/I (на

3,6 уд./мин; 95% ДИ: 0,9; 6,4; $p=0,007$), что может отражать различия в активности симпатoadренальной системы, опосредованные полиморфизмом ACE.

По СМАД, наибольшее снижение среднего дневного ДАД через 3 месяца наблюдалось у гетерозигот I/D (на 4,8 мм рт.ст. по сравнению с I/I; 95% ДИ: -8,1; -1,5; $p=0,002$), с тенденцией к снижению и ночного ДАД (на 3,4 мм рт.ст.; $p=0,064$). Эти эффекты также не зависели от уровня валсартана в плазме ($p>0,5$). Вариабельность дневного САД снижалась более значительно у носителей I/D (на 0,3 мм рт.ст.; $p=0,042$), и тенденция к аналогичному эффекту отмечалась у D/D-группы. Аналогичная закономерность была выявлена для вариабельности ДАД дневного и ночного: носители D/D снижали вариабельность ДАД на 0,5 мм рт.ст. ($p=0,029$), а I/D – на 0,7 мм рт.ст. по сравнению с I/I ($p<0,001$). Снижение вариабельности САД ночного у D/D-носителей также достигло статистической значимости (на 0,7 мм рт.ст.; $p=0,019$).

Таким образом, наличие D аллеля может быть связано не только с большей выраженностью гипотензивного эффекта, но и с улучшением суточной стабильности АД, что может свидетельствовать о более устойчивом клиническом ответе на терапию валсартаном у таких пациентов. При этом независимость этих эффектов от плазменной концентрации препарата позволяет рассматривать полиморфизм ACE в качестве потенциального фармакогенетического маркера.

Для ирбесартана выявлены менее выраженные, но аналогичные закономерности. Через три недели терапии пациенты с D/D-генотипом демонстрировали меньшее снижение офисного ДАД по сравнению с I/I (на 6,6 мм рт.ст.; $p=0,027$). Также отмечалась тенденция к большему снижению среднего ДАД по данным СМАД у D/D по сравнению с I/D (на 3,3 мм рт.ст.; $p=0,071$). Эти различия также не коррелировали с концентрацией препарата в плазме ($p>0,17$), что подтверждает наличие фармакогенетического компонента ответа на терапию ирбесартаном [172–175].

В ряде клинических исследований демонстрируется значимое влияние полиморфизма I/D гена ACE на эффективность терапии иАПФ. Так, в исследовании Heidari F. и соавт. [79] показано, что у пациентов, получавших эналаприл или

лизиноприл, степень снижения АД зависела от генотипа по данному полиморфизму. Носители D/D генотипа продемонстрировали наиболее выраженное снижение как САД (в среднем на $18,5 \pm 8,1$ мм рт. ст.), так и ДАД ($15,3 \pm 7,1$ мм рт. ст.). У гетерозигот I/D показатели снижения составили соответственно $4,1 \pm 3,3$ и $9,1 \pm 3,5$ мм рт. ст., тогда как у пациентов с I/I генотипом терапевтический эффект был минимальным ($3,0 \pm 0,2$ и $0,1 \pm 6,1$ мм рт. ст. соответственно).

Эти данные подтверждают гипотезу о том, что наличие D аллеля ассоциировано с повышенной активностью АПФ и, как следствие, с лучшим ответом на его ингибирование. Таким образом, полиморфизм гена *ACE* может рассматриваться как потенциальный биомаркер персонализированного подбора терапии у пациентов с артериальной гипертензией.

Однако результаты не всех исследований подтверждают значимость I/D полиморфизма гена *ACE* в контексте индивидуального ответа на иАПФ. Так, в работе Yu H. и соавт. [80], включавшей 517 пациентов, распространённость генотипов D/D, I/D и I/I составила 25,5%, 49,3% и 25,2% соответственно. При назначении терапии имидаприлом или беназеприлом не было зафиксировано достоверных различий в степени снижения АД в зависимости от генотипа. Полученные данные позволяют предположить, что влияние данного генетического маркера может зависеть как от структуры конкретного препарата, так и от особенностей выборки, включая этнический состав и сопутствующие клинические характеристики пациентов.

Влияние I/D полиморфизма гена *ACE* на эффективность БРА также остаётся предметом изучения. В исследовании SILVHIA (Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol), проведённом Kurland L. и соавт. [21], среди 86 пациентов с АГ было показано, что терапия ирбесартаном приводила к более выраженному снижению ДАД у носителей генотипа I/I по сравнению с носителями D аллеля. Эти результаты указывают на возможность различий в ответе на терапию БРА в зависимости от генетического профиля пациента, что подтверждает

перспективность фармакогенетического подхода в подборе антигипертензивной терапии.

Широкомасштабное исследование ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering to Prevent Heart Attack Trial), включавшее 37 939 пациентов с артериальной гипертензией в возрасте 55 лет и старше, позволило оценить возможное влияние I/D полиморфизма гена *ACE* на эффективность антигипертензивной терапии и долгосрочные сердечно-сосудистые исходы. В генетическом подисследовании GenHAT (The Genetics of Hypertension-Associated Treatment), проведённом Arnett D.K. и соавт. [82], пациенты были рандомизированы на терапию хлорталидоном, амлодипином, лизиноприлом или доксазозином.

Установлено, что генотип D/D достоверно чаще встречался у пациентов негроидной расы по сравнению с европеоидной ($p < 0,0001$), что подчёркивает необходимость этноспецифического подхода в фармакогенетике. Через 6 месяцев терапии более выраженное снижение артериального давления у носителей D/D-генотипа было зафиксировано только в группе, получавшей доксазозин. В то же время пациенты с генотипами I/D и I/I демонстрировали тенденцию к лучшему ответу на терапию лизиноприлом, однако различия не достигли уровня статистической значимости. При длительном наблюдении (от 4 до 8 лет) не было выявлено достоверной ассоциации между I/D полиморфизмом гена *ACE* и риском развития фатального или нефатального инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца или острого нарушения мозгового кровообращения.

Таким образом, данные GenHAT свидетельствуют о том, что несмотря на потенциальное влияние I/D полиморфизма гена *ACE* на краткосрочную эффективность отдельных антигипертензивных препаратов, его прогностическое значение в отношении отдалённых сердечно-сосудистых исходов остаётся ограниченным.

Исследование, проведённое Parving H.H. и соавторами [83], дало ценную информацию о фармакогенетических аспектах антигипертензивной терапии у пациентов с СД 2 типа. В рамках работы было проанализировано влияние I/D

полиморфизма гена *ACE* на почечные исходы у 1435 пациентов, получавших либо лозартан, либо плацебо. Оценивались ключевые клинические конечные точки: удвоение сывороточной концентрации креатинина, развитие терминальной почечной недостаточности и летальный исход. В группе плацебо носители аллеля D (генотипы I/D и D/D) имели достоверно более высокий риск наступления комбинированной конечной точки по сравнению с гомозиготами по аллелю I – на 17,5% и 38,1% соответственно ($p=0,029$). При терапии лозартаном также наблюдалась градиентная зависимость риска от генотипа: у пациентов с генотипами I/I, I/D и D/D частота наступления комбинированной конечной точки составила 5,8% (95% ДИ: 23,3–28,0), 17,6% (95% ДИ: 3,8–29,4) и 27,9% (95% ДИ: 7,0–44,1) соответственно. Эти результаты указывают на потенциальную модифицирующую роль I/D полиморфизма гена *ACE* в отношении нефропротективного эффекта лозартана. Таким образом, полученные данные подчёркивают важность учёта генетической предрасположенности при выборе антигипертензивной терапии у пациентов с сопутствующим СД, особенно в аспекте почечной прогрессии заболевания.

Проблема развития НЛР, в частности сухого кашля, при применении иАПФ остаётся актуальной в клинической практике. В одном из исследований [84] была предпринята попытка выявить связь между I/D полиморфизмом гена *ACE* и T/C полиморфизмом гена рецептора брадикинина B2 с риском возникновения сухого кашля на фоне терапии иАПФ. В анализ были включены как собственные данные авторов (18 пациентов с кашлем и 67 без), так и данные метаанализа пяти клинических исследований, охватывающих 613 пациентов. Результаты показали, что I/D полиморфизм гена *ACE* не оказывает статистически значимого влияния на риск развития кашля. Вместе с тем, согласно метаанализу, наличие T аллеля в гене рецептора брадикинина B2 ассоциировалось с повышением вероятности возникновения сухого кашля на 82% (OR=1,82; $p=0,031$), что указывает на потенциальную роль брадикининовой системы в патогенезе данного побочного эффекта.

В Российской Федерации данные о распространённости и клинической значимости I/D полиморфизма гена *ACE* остаются ограниченными. В одном из немногочисленных отечественных исследований, включившем 35 пациентов, было показано, что наибольшее снижение индекса массы миокарда левого желудочка на фоне терапии телмисартаном наблюдалось у носителей гетерозиготного генотипа I/D, что может свидетельствовать о потенциальной роли данного генетического варианта в ремоделировании миокарда при артериальной гипертензии [85].

Другое исследование, проведённое среди пациентов с ИБС ($n=173$), перенесших инфаркт миокарда, и здоровых контрольных лиц сопоставимого возраста ($n=153$), показало статистически значимо более высокую частоту генотипа D/D среди мужчин, перенёсших ИМ, по сравнению со здоровыми участниками ($p=0,038$) [86]. Эти данные могут свидетельствовать о возможной ассоциации D аллеля с повышенным риском ССО, однако требуют подтверждения в более масштабных и репрезентативных популяционных исследованиях.

Таким образом, на сегодняшний день проведено ограниченное количество исследований, посвящённых изучению влияния I/D полиморфизма гена *ACE* на эффективность антигипертензивной терапии, и их результаты остаются противоречивыми. Проведённый нами анализ достижения целевых уровней АД и необходимости интенсификации терапии через 3 недели от начала лечения выявил значимые различия, зависящие от применяемого препарата. У пациентов, получавших ирбесартан, носители генотипа D/D достоверно реже достигали целевых значений АД и чаще нуждались в интенсификации терапии по сравнению с гетерозиготами I/D ($p=0,042$ и $p=0,058$ соответственно) и гомозиготами I/I ($p=0,011$ и $p=0,011$ соответственно). Напротив, в группе валсартана носители генотипа D/D, напротив, достоверно чаще достигали целевых уровней АД и реже нуждались в усилении терапии по сравнению с носителями генотипа I/D ($p=0,05$ для обеих сравнительных позиций).

Следует отметить, что по итогам всего курса терапии достижение целевых уровней АД, определённых как по результатам офисного измерения, так и по данным СМАД, не демонстрировало статистически значимой зависимости от I/D

полиморфизма гена *ACE*. Тем не менее, полученные нами данные позволяют предположить, что при персонализации антигипертензивной терапии у пациентов Московского региона носителям генотипа I/I целесообразно рассматривать назначение ирбесартана (в составе монотерапии либо комбинированной терапии в зависимости от степени АГ), тогда как для носителей генотипа D/D предпочтительным может быть валсартан.

Дополнительным аргументом в пользу последнего является более выраженное снижение показателей вариабельности САД и ДАД (дневного и ночного) у пациентов с генотипом D/D, получавших валсартан, что может свидетельствовать о более стойком и стабильном антигипертензивном эффекте в данной группе.

На сегодняшний день для гена *CYP11B2*, кодирующего альдостерон-синтазу, идентифицировано около 227 SNP, которые потенциально могут влиять на уровень экспрессии гена, продукцию альдостерона и, как следствие, на прогрессирование ССЗ. Однако наиболее подробно изученным остаётся полиморфизм С-344Т (rs1799998), представляющий собой замену цитозина на тимидин в 5'-промотерной зоне гена на позиции -344. Этот участок отвечает за связывание стероидогенного фактора транскрипции SF-1, являющегося ключевым регулятором экспрессии *CYP11B2*.

Аллель Т данного полиморфизма ассоциирован с усиленной экспрессией гена и повышенной продукцией альдостерона. В свою очередь, это может способствовать развитию АГ, гипертрофии и фиброзу миокарда, повышенному риску гестационных гипертензивных состояний, а также эндотелиальной дисфункции и прогрессированию кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ХБП [102,103,176–178].

В исследовании Ji X. и соавторов [23], проведённом в Китае с участием 502 пациентов, АГ была выявлена у 34 человек. Частота генотипов С/С и С/Т, а также С аллеля по полиморфизму С-344Т гена *CYP11B2* была статистически значимо выше среди пациентов с АГ по сравнению с лицами без гипертензии ($p < 0,05$), что свидетельствует о возможной ассоциации между данным полиморфизмом и

предрасположенностью к повышенному артериальному давлению. В проспективной части исследования 98 пациентов с АГ получали терапию валсартаном в течение 4 недель. Было установлено, что снижение САД и ДАД, а также аналогичных показателей, полученных по результатам 24-часового мониторингирования АД, у носителей генотипов С/С и С/Т было значимо более выраженным по сравнению с пациентами с генотипом Т/Т ($p < 0,05$).

Аналогичные результаты были получены и в нашем исследовании. Так, среди пациентов, получавших валсартан, гетерозиготы по полиморфизму С-344Т гена *CYP11B2* демонстрировали более выраженное снижение офисного САД – в среднем на 15,7 мм рт. ст. [95% ДИ: -21,9; -9,5] по сравнению с носителями генотипа С/С ($p < 0,001$), и на 7,5 мм рт. ст. [95% ДИ: -13,4; -1,6] по сравнению с гомозиготами ТТ ($p = 0,009$). При этом носители генотипа Т/Т снижали уровень офисного САД достоверно более выражено, чем носители генотипа С/С – на 8,2 мм рт. ст. [95% ДИ: -15; -1,4], $p = 0,014$.

Тем не менее, по данным СМАД на фоне 3-месячной терапии валсартаном, гомозиготы Т/Т в среднем демонстрировали менее выраженное снижение дневного САД – на 4 мм рт. ст. [95% ДИ: -0,3; 8,3] по сравнению с гомозиготами С/С ($p = 0,075$), и на 5 мм рт. ст. [95% ДИ: 1,3; 8,7] по сравнению с гетерозиготами ($p = 0,006$). Также у носителей генотипа Т/Т наблюдалась меньшая эффективность терапии в отношении снижения ночного ДАД – в среднем на 4,2 мм рт. ст. [95% ДИ: -7,4; -0,9] по сравнению с гетерозиготами ($p = 0,008$).

Полученные данные позволяют предположить, что генотип ТТ по полиморфизму С-344Т гена *CYP11B2* может ассоциироваться с менее стабильным и менее выраженным гипотензивным эффектом на фоне терапии валсартаном, что, возможно, связано с индивидуальными особенностями метаболизма и фармакодинамики препарата.

В исследовании SILVHIA (The Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol) [105] после трёх месяцев терапии ирбесартаном было продемонстрировано более выраженное снижение САД у пациентов с генотипом ТТ по С-344Т полиморфизму гена *CYP11B2*, по сравнению с носителями генотипов

СС и СТ. Эти данные позволили предположить наличие фармакогенетической зависимости эффективности терапии от аллельного варианта данного гена.

В проведённом нами исследовании, напротив, при оценке эффективности антигипертензивной терапии через 3 недели после её начала, было установлено, что пациенты, получавшие ирбесартан и имевшие гомозиготный Т/Т генотип, демонстрировали менее выраженное снижение уровня офисного САД на 5,5 мм рт. ст. ([95% ДИ: 0,2; 10,9], $p=0,042$), а также офисного ДАД на 5,6 мм рт. ст. ([95% ДИ: 0,5; 10,6], $p=0,027$) по сравнению с гетерозиготами. При этом статистически значимых различий по данным СМАД среди пациентов, получавших ирбесартан, выявлено не было [179].

Таким образом, в отличие от данных исследования SILVHIA, наши результаты свидетельствуют о менее выраженном гипотензивном эффекте ирбесартана у носителей Т/Т генотипа, что может быть обусловлено особенностями популяционного состава, длительностью терапии, либо взаимодействием с другими клинико-генетическими факторами. Полученные различия подчеркивают важность учета этнических и региональных фармакогенетических особенностей при персонализации антигипертензивной терапии.

Дополнительные доказательства значимости С-344Т полиморфизма гена *CYP11B2* в контексте ответа на терапию БРА были получены в проспективном исследовании Ortlepp J.R. и соавт. [104]. В рамках работы 116 пациентов с повышенным ДАД >95 мм рт. ст. получали кандесартан в дозировке 8 или 16 мг в дополнение к стандартной терапии. Результаты показали, что генотип С/С был достоверно ассоциирован с более выраженным гипотензивным ответом: снижение ДАД <85 мм рт. ст. было достигнуто у 67% пациентов с этим генотипом, по сравнению с 34% у носителей гетерозиготного генотипа Т/С и лишь у 21% пациентов с гомозиготным Т/Т генотипом ($p=0,005$).

Таким образом, наличие С аллеля может рассматриваться как предиктор более высокой эффективности антигипертензивной терапии с использованием БРА. Полученные данные подтверждают важность учета генетического профиля

пациента при выборе антигипертензивной терапии и подчеркивают потенциал персонализированного подхода в лечении АГ.

Следует отметить, что результаты отдельных исследований могут варьировать в зависимости от изучаемой популяции и применяемых АП. Так, в исследовании Курбановой Д.Р. и соавт. [106], включавшем 48 коренных жителей Узбекистана мужского пола с АГ, изучалось влияние сразу четырёх полиморфизмов: I/D гена *ACE*, M235T гена *AGT*, A1166C гена *AGTR1* и C-344T гена *CYP11B2* на эффективность терапии эпросартаном. Согласно полученным данным, достоверной ассоциации между носительством указанных полиморфных вариантов и степенью снижения АД не выявлено. Однако авторы подчёркивают, что отсутствие статистической значимости, вероятно, связано с недостаточной численностью выборки.

Таким образом, эти результаты подтверждают необходимость проведения более масштабных и популяционно-специфических исследований для уточнения роли генетических факторов в персонализации антигипертензивной терапии.

В настоящее время выполнено ограниченное количество исследований, посвящённых влиянию C-344T полиморфизма гена *CYP11B2* на эффективность антигипертензивной терапии, и полученные результаты остаются противоречивыми. Наши данные расширяют представления о фармакогенетической обусловленности ответа на БРА, в частности валсартан. Установлено, что при оценке эффективности терапии через 3 недели от начала приёма валсартана гомозиготы по аллелю С демонстрировали наиболее выраженное снижение офисного САД – в среднем на 15,2 [95% ДИ: -22,3; -8,1] мм рт. ст. по сравнению с гетерозиготами ($p<0,001$) и на 7,3 [95% ДИ: -15,7; 1,2] мм рт. ст. по сравнению с гомозиготами по аллелю Т ($p=0,107$). В то же время, гомозиготы Т/Т также характеризовались статистически значимым более выраженным снижением офисного САД по сравнению с гетерозиготами — на 7,9 [95% ДИ: -14,4; -1,4] мм рт. ст. ($p=0,012$). К концу исследования гетерозиготы имели наименее выраженное снижение офисного САД по сравнению с гомозиготами СС и ТТ: в среднем на 9,8 [95% ДИ: 4,4; 15,2] мм рт. ст. ($p<0,001$) и на 8,2 [95% ДИ: 3,2; 13,2]

мм рт. ст. ($p < 0,001$) соответственно. Аналогичная закономерность была выявлена при оценке снижения офисного ДАД. Уже через 3 недели терапии гетерозиготы демонстрировали статистически значимо менее выраженное снижение офисного ДАД по сравнению с гомозиготами С/С (на 10,4 [95% ДИ: 3,2; 17,6] мм рт. ст., $p = 0,003$) и Т/Т (на 10,9 [95% ДИ: 4,2; 17,5] мм рт. ст., $p < 0,001$). К завершению наблюдения разница сохранялась: снижение офисного ДАД у гетерозигот было достоверно менее выражено по сравнению с гомозиготами Т/Т (на 6,9 [95% ДИ: 1,7; 12,0] мм рт. ст., $p = 0,006$), что подтверждает наличие генетической детерминированности фармакодинамического ответа на терапию валсартаном [180, 181].

В исследовании Мулёровой Т.А. и соавт. [96] была проведена оценка ассоциации полиморфизмов генов РААС, включая *AGT* (M235T, rs699), с эффективностью антигипертензивной терапии у пациентов с АГ, проживающих в регионе Горной Шории. В выборку были включены 156 представителей коренной национальности и 97 – некоренной. Согласно полученным данным, среди представителей коренного населения частота генотипов по M235T-полиморфизму распределялась следующим образом: Т/Т – 23,7%, Т/С – 41,7%, С/С – 34,6%. Пациенты получали стартовую терапию в соответствии с отечественными клиническими рекомендациями – иАПФ (эналаприл) или БРА (лозартан), в виде монотерапии либо в комбинации с индапамидом, амлодипином и/или метопрололом. Авторы выявили, что у представителей коренного населения носители минорного генотипа С/С (235ТТ в альтернативной нотации) и гетерозиготы Т/С (235МТ) характеризовались более выраженным гипотензивным ответом на назначенную терапию по сравнению с гомозиготами по аллелю Т (генотип Т/Т или 235ММ) ($p < 0,05$). У лиц некоренной этнической принадлежности статистически значимых различий в эффективности терапии в зависимости от генотипа не наблюдалось. Это может свидетельствовать о возможной популяционной специфике фармакогенетических ассоциаций, которая требует дальнейшего изучения.

В исследовании Li Н. и соавт. [182] была изучена ассоциация четырёх полиморфизмов гена *AGT* (А-20С, А-6G, С3889Т и М235Т) с риском развития АГ у жителей северного Китая. Полученные данные свидетельствуют о наличии значимой связи между определёнными аллелями *AGT* и предрасположенностью к АГ в данной популяции. В частности, установлено, что аллели 6А и 4072С ассоциированы с более высоким риском развития АГ. Наиболее выраженные различия в распределении генотипов и частот аллелей были выявлены по М235Т-полиморфизму: у пациентов с АГ значительно чаще встречался генотип С/С по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$), а наличие данного генотипа было связано с повышенным риском развития АГ (ОШ – 1,7; 95% ДИ: 1,4–2,1).

Isordia-Salas I. и соавт. [183] в исследовании 2023 года оценивали взаимосвязь между полиморфизмами *eNOS* Glu298Asp, *MTHFR* C677T, *AGT* M235T, *AGT* T174M, *AGTR1* A1166C и *ACE* I/D и риском развития АГ у населения Мексики. В исследование были включены 224 пациента с АГ и 208 здоровых добровольцев. Полученные результаты показали, что полиморфные варианты Glu298Asp, *ACE* I/D и *AGT* M235T ассоциированы с повышенным риском развития АГ. Эти генетические варианты, по мнению авторов, могут способствовать развитию эндотелиальной дисфункции, усилению вазопрессорного ответа, а также гиперплазии и гипертрофии гладкомышечных клеток сосудов, что в совокупности оказывает значительное влияние на патогенез АГ. При этом статистически значимой связи между полиморфизмами *MTHFR* C677T, *AGT* T174M и *AGTR1* A1166C с АГ выявлено не было.

В исследовании Copenhagen City Heart Study [88], в котором приняли участие 9100 жителей Копенгагена (54% из которых имели повышенное АД), установлено, что носительство Т аллеля в кодоне 235 гена *AGT* ассоциировано с повышенным уровнем ангиотензиногена в плазме и 30% увеличением риска развития АГ.

В другом исследовании, проведённом Sethi А.А. и соавт. [184], изучалось влияние полиморфизмов *AGT* М235Т, Т174М, G-6А и А(-20)С на риск развития АГ, ИБС и хронической ишемии мозга ХИМ. Авторы установили, что у лиц с генотипами -6АА, 174ММ или 235ТТ уровень ангиотензиногена в плазме крови

был на 80 нг/мл выше по сравнению с носителями генотипов -6GG, 174TT или 235MM ($p=0,01$). При этом выявлено, что указанные генетические варианты достоверно повышали риск развития АГ преимущественно у женщин, однако значимой связи с риском ИБС и хронической ишемией мозга не наблюдалось.

В двойном слепом рандомизированном исследовании SILVHIA, проведённом Kurland L. и соавт. [89], оценивалось влияние генетических полиморфизмов системы РААС, включая I/D полиморфизм гена АПФ, С-344Т полиморфизм гена альдостерон-синтазы (*CYP11B2*), а также М235Т, G-6А и А-20С полиморфизмы гена *AGT*, на эффективность гипотензивной терапии ирбесартаном (150 мг 1 раз в сутки, 48 пациентов) и атенололом (50 мг 1 раз в сутки, 49 пациентов) в течение 12 недель. Установлено, что в группе атенолола снижение САД было достоверно более выраженным у пациентов с генотипами 235MM, 235MT, -6GG и -6GA по гену *AGT*. В то же время, в группе ирбесартана более выраженное снижение ДАД отмечено у пациентов с генотипом 235MT, что может указывать на генетически детерминированные различия в ответе на терапию, зависящие от типа гипотензивного препарата.

Frazier и соавт. [90] продемонстрировали, что носительство аллеля А по *AGT* G-6А (rs5051) у афроамериканских женщин ассоциировано с более выраженным снижением САД в ответ на приём 25 мг гидрохлоротиазида, что указывает на фармакогенетическое влияние данного полиморфизма на эффективность диуретической терапии. В исследовании, включившем 1447 пациентов с АГ в Китае, было выявлено, что наличие минорного аллеля А по *AGT* rs7079 ассоциировалось с лучшим ответом на терапию иАПФ по сравнению с носителями дикого аллеля [91].

Однако в исследовании Huang и соавт. [92] статистически значимого влияния на эффективность терапии гидрохлоротиазидом выявлено не было, что может указывать на этнические различия или особенности дизайна исследования. В крупномасштабном исследовании *GenHAT* [95] анализировалось влияние семи полиморфизмов гена *AGT* (rs3789678, rs11122576, rs2493133, rs2478544, rs2493129, rs5051, rs7079) на эффективность антигипертензивной терапии. Наиболее

значимые результаты были получены в подгруппе афроамериканцев: носительство минорного аллеля rs11122576 ассоциировалось с более чем двукратным увеличением риска развития ИБС при приёме хлорталидона или дизиноприла по сравнению с амлодипином, что подчёркивает важность персонализированного подхода при выборе терапии у пациентов с различным генетическим фоном.

В когортном исследовании Schelleman и соавт. [93], включившем 4097 пациентов с АГ, было показано, что у носителей минорного аллеля Т по M235T-полиморфизму (rs699), получающих иАПФ, отмечается повышенный риск развития ИМ и острого нарушения мозгового кровообращения по сравнению с пациентами, не получающими иАПФ и обладающими диким аллелем. В то же время данные проспективного исследования *THROMBO* (Thrombogenic Factor and Coronary Events) [94] не подтвердили значимого влияния полиморфизмов гена *AGT* на риск тромботических осложнений. Таким образом, M235T-полиморфизм гена *AGT* может быть ассоциирован как с повышенным риском развития АГ, так и с изменением эффективности антигипертензивной терапии, особенно при применении иАПФ. Однако, несмотря на наличие накопленных данных, остаются нерешёнными многие вопросы, касающиеся вклада отдельных генетических вариантов *AGT* и их взаимодействий с другими генами-кандидатами в патогенез и фармакогенетику АГ. Дальнейшие многоцентровые исследования с включением больших этнически разнообразных когорт необходимы для уточнения клинической значимости этих ассоциаций.

Таким образом, наибольший антигипертензивный эффект по снижению офисного САД как на первом этапе контроля (через 3 недели фармакотерапии), так и в конце наблюдения отмечен у гомозигот, носителей генотипов С/С и Т/Т в группе пациентов, получавших валсартан. Максимальное снижение ДАД на промежуточном этапе лечения наблюдалось у гомозигот Т/Т и С/С, при этом в конце исследования достоверно более выраженный эффект зафиксирован у гомозигот Т/Т по сравнению с гетерозиготами. Полученные результаты могут свидетельствовать о более быстром и стабильном антигипертензивном ответе у носителей гомозиготных генотипов С/С и Т/Т полиморфизма M235T гена *AGT*.

Кроме того, гомозиготы C/C, получавшие терапию валсартаном, достигали целевых уровней АД достоверно чаще уже через 3 недели лечения по сравнению с гомозиготами T/T ($p=0,006$), а также имели достоверно меньшую потребность в увеличении дозы препарата по сравнению с гетерозиготами и гомозиготами T/T ($p=0,047$ и $p=0,006$, соответственно). В группе пациентов, получавших ирбесартан, статистически значимых ассоциаций между генотипом M235T и исследуемыми показателями обнаружено не было. Учитывая полученные данные, при персонализированном подходе к терапии АГ у пациентов Московского региона, носителям гомозиготных вариантов C/C и T/T по полиморфизму M235T гена *AGT* целесообразно рекомендовать валсартан в качестве препарата стартовой терапии – как в виде монотерапии, так и в составе фиксированных комбинаций, в зависимости от степени повышения АД [180, 181].

В японском исследовании Сао Y.Н. и соавт. [185] были получены противоречивые результаты: выявлены достоверные различия в распределении генотипов локуса M235T гена *AGT* между основной группой пациентов ($n=79$), страдающих АГ 1-2 степени, и контрольной группой ($n=83$). На основании полученных данных авторы предположили, что генотип T/T может быть ассоциирован с предрасположенностью к развитию АГ. Авторы также указали на возможное влияние популяционных особенностей, а также ограниченного размера выборки на полученные результаты.

В отечественном исследовании Мулеровой Т.А. и соавт. [96] проведена оценка взаимосвязи между полиморфизмами генов-кандидатов РААС – *ACE*, *AGT*, *AGTRI* – и ответом на гипотензивную терапию у пациентов с АГ, проживающих в Горной Шории. В исследование были включены 597 больных, как представителей коренного населения (шорцев), так и некоренного. Наиболее значимая ассоциация была выявлена в когорте шорцев: носительство генотипов T/C и C/C по полиморфизму M235T гена *AGT* статистически достоверно коррелировало с достижением целевых уровней АД. Эти результаты подчеркивают важность учета этнической принадлежности и генетических особенностей при подборе терапии. Полученные нами данные подтверждают указанные наблюдения, демонстрируя

более выраженный антигипертензивный эффект у носителей тех же генотипов в исследуемой популяции.

Актуальность изучения полиморфизма A1166C гена *AGTR1* обусловлена его возможной ролью в патогенезе АГ. Согласно результатам ряда эпидемиологических исследований, частота генотипов A/C и C/C достоверно выше среди пациентов с АГ по сравнению с контрольной группой здоровых лиц, что может свидетельствовать о вовлечённости данного полиморфизма в механизмы повышения АД. Наиболее убедительно это подтверждается результатами мета-анализа, опубликованного в 2019 году, включившего данные 45 исследований с общим числом 11 911 пациентов. В данном анализе установлено, что наличие минорного С-аллеля ассоциировано со статистически значимым повышением риска развития АГ на 18% (ОР – 1,18; 95% ДИ: 1,04-1,34; $p=0,013$) [97]. Эти данные свидетельствуют о потенциальной клинической значимости A1166C полиморфизма в контексте предрасположенности к АГ и обосновывают целесообразность его включения в панель молекулярно-генетического скрининга при стратификации индивидуального риска.

В исследовании Chen K. и соавт. [186], включившем 2419 пациентов с АГ и 126 человек контрольной группы в китайской провинции Хань, был проведён анализ частоты встречаемости генетических вариантов в генах *CYP2C9* и *AGTR1*. Установлено, что частота гомозигот по дикому типу *AGTR1* (A/A) составила 90,41%, тогда как носительство гетерозиготного (A/C) и мутантного гомозиготного (C/C) вариантов составило 9,30% и 0,29% соответственно. При этом значимых различий в распределении генотипов между группой пациентов с АГ и контрольной группой выявлено не было. Таким образом, авторы не установили ассоциации между полиморфизмом A1166C и наличием АГ в данной популяции. Полученные результаты не совпадают с данными нашего исследования, в котором была отмечена более высокая частота носительства нефункционального аллеля С среди населения г. Москвы, а также ассоциация данного генотипа с наличием АГ. Подобные расхождения могут быть обусловлены как этногенетическими

особенностями изучаемых популяций, так и различиями в объёмах и методах стратификации выборок.

Ретроспективное исследование Liu Y. и соавт. [187], включившее 281 пациента с АГ, проходивших монотерапию валсартаном в течение одного месяца, продемонстрировало клинически значимое влияние полиморфизма A1166C гена *AGTR1* на эффективность антигипертензивной терапии. В частности, было установлено, что носители генотипов A/C и C/C достоверно чаще достигали целевых уровней АД по сравнению с гомозиготами A/A (ОШ: 2,836; 95% ДИ: 1,199–6,705; $p=0,018$). Полученные нами результаты демонстрируют частично противоположную тенденцию: по данным через 3 месяца терапии валсартаном у гетерозигот отмечалось статистически значимо менее выраженное снижение офисного ДАД (в среднем на 5,4 мм рт. ст. [95% ДИ: 1,1–9,6]; $p=0,009$) по сравнению с пациентами с генотипом A/A. При этом снижение ДАД у гетерозигот по сравнению с гомозиготами C/C также было менее выражено (в среднем на 5,6 мм рт. ст. [95% ДИ: –2,0–13,3]), однако статистической значимости не достигло ($p=0,192$). Таким образом, полученные нами данные расходятся с результатами Liu Y. и соавт., что, вероятно, отражает популяционные различия или влияние дополнительных генетических и фенотипических факторов на ответ к терапии БРА.

В проспективном исследовании Dong H. и соавт. [116], в которое были включены 2057 пациентов с АГ, получавших монотерапию ирбесартаном в дозе 150 мг/сут в течение четырёх недель, и 286 здоровых лиц контрольной группы, изучалось влияние полиморфизмов CYP2C9*3 и A1166C гена *AGTR1* на эффективность антигипертензивной терапии и риск развития АГ. Согласно полученным результатам, носители редких аллелей CYP2C9 (*1/*3 и *3/*3) продемонстрировали более выраженное снижение как САД ($34,9 \pm 15,5$ мм рт. ст. против $29,3 \pm 10,2$ мм рт. ст.), так и ДАД ($22,8 \pm 9,0$ мм рт. ст. против $19,6 \pm 8,5$ мм рт. ст.) по сравнению с носителями дикого типа (*1/*1), $p < 0,05$. Кроме того, у мужчин с генотипами A/C и C/C по полиморфизму A1166C гена *AGTR1* было зарегистрировано более выраженное снижение офисного САД и ДАД по

сравнению с гомозиготами А/А ($32,3 \pm 1,3$ против $29,3 \pm 0,5$ мм рт. ст. и $21,6 \pm 0,8$ против $19,4 \pm 0,1$ мм рт. ст., соответственно, $p < 0,05$). При этом различий в частоте встречаемости генотипов между группами гипертоников и здоровых лиц установлено не было, что указывает скорее на их фармакогенетическое, нежели патогенетическое значение.

Полученные нами данные лишь частично подтверждают результаты вышеуказанного исследования. Так, у носителей гетерозиготного варианта А/С через три недели терапии ирбесартаном было зарегистрировано менее выраженное снижение офисного САД по сравнению с пациентами с генотипом А/А (в среднем на 4,3 мм рт. ст. [95% ДИ: -0,6; 9,1]), а также достоверно меньшее снижение офисного ДАД (в среднем на 5,2 мм рт. ст. [95% ДИ: 0,7; 9,7]; $p = 0,019$). У гомозигот по минорному аллелю (генотип С/С) также отмечалось менее выраженное снижение ДАД по сравнению с А/А (в среднем на 4,2 мм рт. ст. [95% ДИ: -4,4; 12,8]), однако статистическая значимость различия достигнута не была ($p = 0,48$). Эти различия, вероятно, отражают влияние этнических, половых или иных популяционных факторов, что подчёркивает необходимость регионального подхода при интерпретации фармакогенетических данных в контексте персонализированной терапии АГ.

В крупномасштабном китайском исследовании Xiao Z.L. и соавт. [188] было проанализировано влияние фармакогенетически ориентированного подхода к лечению АГ на эффективность антигипертензивной терапии. В исследование были включены 9933 пациента с установленным диагнозом АГ, которые были генотипированы по семи полиморфизмам генов, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов и регуляции РААС: CYP2D6*10, *ADRB1*, CYP2C9*3, *AGTR1*, *ACE*, CYP3A5*3 и *NPPA*. Пациенты были рандомизированы в две группы: в первой проводилось лечение с учётом генотипа (фармакогенетический подход), во второй – на основании клинического опыта врача. Частота мутантных аллелей по изучаемым генам составила: CYP2C9*3 – 4,41%, *ADRB1* (1165G>C) – 74,6%, *AGTR1* (1166A>C) – 5,55%, CYP2D6*10 – 57,08%, *ACE* (I/D) – 30,94%, CYP3A5*3 – 69,03% и *NPPA* (2238T>C) – 1,19%. В группе с фармакогенетическим подходом

по сравнению с группой, ориентированной на клинический опыт, было зафиксировано достоверно большее снижение САД ($3,52 \pm 11,72$ мм рт. ст. против $0,92 \pm 9,14$ мм рт. ст.), более высокая скорость достижения контроля АД (8,5% против 3,6%), а также более выраженное снижение АД у пациентов с АГ 2 и 3 степени ($p < 0,01$). Эти результаты подтверждают значимость индивидуализации терапии на основе фармакогенетического профиля пациента.

В то же время, в ходе настоящего исследования не была выявлена статистически значимая ассоциация между генотипом по полиморфизму A1166C гена *AGTR1* и частотой достижения целевых уровней АД у пациентов, получавших ирбесартан и валсартан. На промежуточном этапе наблюдения соответствующие значения p составили 0,391 и 0,262, а в конце исследования – $p > 0,999$ и 0,179, соответственно. Также не было зафиксировано достоверной связи между данным полиморфизмом и необходимостью интенсификации терапии ($p = 0,102$ и 0,671, соответственно) [189]. Полученные данные, возможно, отражают влияние этнической и популяционной специфики выборки, а также подчеркивают, что не все генетические маркеры РААС обладают универсальной прогностической ценностью в разных этнических и региональных когортах пациентов с АГ.

Таким образом, обобщённые данные ряда исследований указывают на наличие связи между полиморфизмом A1166C гена *AGTR1* и эффективностью антигипертензивной терапии с применением БРА. Однако, несмотря на отдельные значимые ассоциации, результаты, полученные в различных популяционных выборках, остаются противоречивыми. Это свидетельствует о вероятной роли этногенетических факторов, различий в дизайне исследований и ограниченности выборок. В связи с этим необходимы дальнейшие масштабные проспективные исследования, направленные на уточнение вклада данного полиморфизма в ответ на терапию. Также представляет интерес комплексный анализ взаимодействия *AGTR1* с другими генами-кандидатами, вовлечёнными в регуляцию артериального давления, с целью разработки персонализированных стратегий лечения АГ.

В результате проведённого исследования был осуществлён сравнительный анализ взаимосвязи между генотипами по ряду генетических полиморфизмов и

уровнем минимальной равновесной концентрации БРА в группах пациентов, получавших ирбесартан и валсартан. Установлено, что у пациентов, принимавших ирбесартан, статистически значимо более высокие значения минимальной равновесной концентрации препарата наблюдались у носителей аллеля *2 по полиморфизму гена *CYP2C9* (Arg144Cys), аллеля *3 по полиморфизму *CYP2C9* (Ple359Leu), а также у гомозигот T/T по полиморфизму гена *AGT* (M235T) и гомозигот I/I по I/D-полиморфизму гена *ACE*. Кроме того, выявлена тенденция к ассоциации минимальной равновесной концентрации ирбесартана с генотипами A/A по полиморфизму гена *AGTR1* (A1166C) и C/T по полиморфизму гена *CYP11B2* (C-344T), где также отмечались более высокие показатели концентрации препарата. Анализ фармакодинамического ответа показал, что у пациентов, получавших ирбесартан, увеличение его концентрации в плазме крови на каждые 100 нг/мл сопровождалось более выраженным снижением офисного САД и ДАД через 3 недели терапии по сравнению с группой валсартана. Вместе с тем, по результатам трёхмесячного наблюдения, повышение концентрации ирбесартана на те же 100 нг/мл ассоциировалось со статистически значимо меньшим снижением офисного ДАД, чем в ранние сроки. Дополнительно установлено, что повышение концентрации ирбесартана в плазме на каждые 100 нг/мл увеличивало вероятность достижения целевых уровней АД через три недели терапии в среднем в 1,21 раза [95% ДИ: 1,08–1,37; $p=0,001$] и, соответственно, снижало потребность в интенсификации терапии (ОШ=0,51 [95% ДИ: 0,36–0,7; $p<0,001$]). Полученные результаты указывают на значимое влияние генетических полиморфизмов на фармакокинетику ирбесартана и подтверждают клиническую значимость индивидуального генотипирования для подбора терапии и прогнозирования ответа на БРА у пациентов с АГ.

На сегодняшний день количество исследований, направленных на изучение взаимосвязи между генетическими полиморфизмами и концентрацией БРА в плазме крови, а также на оценку влияния этих факторов на эффективность терапии, остаётся ограниченным. Основными ограничениями являются ограниченное число изучаемых генетических маркеров, недостаточный объём выборок, расовая

неоднородность участников, а также включение пациентов, получающих комбинированную антигипертензивную терапию.

Одним из первых исследований, в котором была предпринята попытка установить зависимость между концентрацией ирбесартана и его антигипертензивным эффектом в зависимости от генотипа, является работа Kurland L. и соавт. [100]. В данном исследовании были проанализированы данные 42 пациентов с АГ 1–2 степени и сопутствующей гипертрофией левого желудочка. Все участники получали ирбесартан в дозе 150 мг в режиме монотерапии в течение 12 недель. Оценка антигипертензивного эффекта проводилась на основании динамики офисного АД, при этом уровень ирбесартана в плазме определялся в минимальной точке (через 24 часа после последнего приёма препарата). Также проводилось генотипирование по пяти полиморфизмам гена *AGTR1*. Авторы не выявили прямой ассоциации между концентрацией ирбесартана или полиморфизмами *AGTR1* и ответом АД на терапию в общей выборке. Однако было установлено статистически значимое взаимодействие между концентрацией ирбесартана и полиморфизмом C5245T гена *AGTR1* в отношении степени снижения САД ($p=0,025$). При этом у пациентов с генотипом T/T отмечалась достоверная корреляция между уровнем ирбесартана и снижением САД ($r=-0,56$; $p=0,03$), что свидетельствует о возможной генетически опосредованной вариабельности фармакодинамического ответа на терапию.

Дополнительные подтверждения значимости генетических факторов в формировании индивидуального ответа на терапию БРА получены в исследовании Chen G. и соавт. [114], проведённом в Китае. Авторы оценивали влияние полиморфизма гена *CYP2C9* на концентрацию ирбесартана в плазме крови в различные временные точки (через 30 минут, 2 и 6 часов после приёма препарата), а также на степень фармакодинамического ответа. В исследование были включены 196 пациентов с АГ. Результаты показали, что у пациентов с генотипом *CYP2C9**1/3 концентрации ирбесартана в плазме крови были статистически значимо выше по сравнению с носителями генотипа *CYP2C9**1/1 ($\beta \pm SE = 81 \pm 36$). Кроме того, в группе носителей аллеля 3 отмечался более выраженный

антигипертензивный эффект в отношении ДАД через 6 часов после приёма препарата ($\beta \pm SE = 5,6 \pm 2,5$ мм рт. ст.). Таким образом, полиморфизм *CYP2C9**3 оказывал значимое влияние как на фармакокинетику ирбесартана, так и на степень снижения ДАД у китайских пациентов. Полученные данные согласуются с результатами нашего исследования, в котором также было выявлено повышение минимальной равновесной концентрации ирбесартана у носителей аллеля *3 по гену *CYP2C9*, а также тенденция к более выраженному снижению АД у данной группы пациентов. Эти результаты подтверждают важность учёта полиморфизма *CYP2C9* при прогнозировании фармакокинетики ирбесартана и индивидуализации антигипертензивной терапии.

Дополнительные данные о влиянии генетических детерминант на фармакодинамический ответ на ирбесартан представлены в исследовании Zhang S. и соавт. [190], в котором изучалась связь между полиморфизмом *ANP* Val7Met (rs5063), исходным уровнем АД, минимальной равновесной концентрацией ирбесартана в плазме и антигипертензивной эффективностью препарата у китайских пациентов с АГ. В исследование были включены 756 пациентов. Авторы не выявили статистически значимой ассоциации между носительством аллеля Met и общим уровнем ответа на терапию ирбесартаном в популяции в целом. Однако при стратифицированном анализе по исходному уровню ДАД (≥ 100 мм рт. ст.) установлено, что у пациентов с генотипами Val/Met или Met/Met снижение ДАД было менее выраженным (скорректированный коэффициент регрессии: $-5,7$ [1,4] мм рт. ст.; $p < 0,001$), чем у пациентов с генотипом Val/Val, у которых снижение достигало $-9,8$ [2,9] мм рт. ст. ($p < 0,001$). Аналогичная тенденция была отмечена и в отношении САД. На основании полученных результатов авторы пришли к выводу, что полиморфизм *ANP* Val7Met может выступать в качестве потенциального генетического маркера, определяющего как исходный уровень ДАД, так и эффективность краткосрочной терапии ирбесартаном у лиц с АГ. Таким образом, включение данного полиморфизма в панель генетического тестирования может способствовать более точному прогнозированию антигипертензивного ответа на ранних этапах лечения.

Интересные данные о влиянии генетических и биологических факторов на фармакокинетику ирбесартана представлены в исследовании Hu S. и соавт. [191], в котором была проанализирована взаимосвязь между полиморфизмом Ile197Met гена *KNGL*, полом пациентов и концентрацией ирбесартана в плазме крови у лиц с АГ. В исследование были включены 1 100 пациентов китайской популяции. Авторы установили, что у мужчин, являющихся носителями G-аллеля по данному полиморфизму (генотипы G/G и T/G), концентрация ирбесартана в плазме крови была статистически значимо ниже по сравнению с пациентами с генотипом T/T ($p=0,015$ для обеих сравнительных групп). Эти данные не подтверждались у женщин, что указывает на возможное взаимодействие генетических и гендерных факторов в регуляции фармакокинетических характеристик ирбесартана. Таким образом, исследование выявило потенциал полиморфизма *KNGL* Ile197Met как биомаркера, учитываемого при разработке персонализированных схем терапии АГ, особенно у мужчин. Эти результаты подчеркивают необходимость дальнейшего изучения половых различий в фармакогенетике антигипертензивных средств.

Влияние применения комбинированной антигипертензивной терапии на фармакокинетику БРА остаётся недостаточно изученным. Имеющиеся данные ограничены исследованиями, оценивающими взаимодействие лишь с отдельными ЛС [192–196].

Так, в исследовании [197] изучалось влияние гидрохлоротиазида и амлодипина на фармакокинетические параметры валсартана при их совместном применении в составе фиксированных комбинаций у здоровых добровольцев. Оценка проводилась для комбинаций валсартан/гидрохлоротиазид в дозировках 80/12,5 мг и 160/12,5 мг, а также валсартан/амлодипин – в дозах 160/5 мг и 160/10 мг. Фармакокинетический анализ выполнялся с использованием популяционного моделирования и программ нелинейных смешанных эффектов. Валсартан описывался с применением двухкомпонентной модели распределения, элиминации первого порядка и задержки абсорбции. Полученные результаты показали, что в большинстве случаев сочетанное применение валсартана с гидрохлоротиазидом или амлодипином не оказывает значимого влияния на значения максимальной

концентрации ($C_{\max}$) и площади под кривой «концентрация–время» (AUC). Исключение составила комбинация валсартан/амлодипин в дозе 160/10 мг, при которой отмечалось умеренное увеличение $AUC_{0-\infty}$ в среднем на 11,8% и удлинение времени достижения $C_{\max}$ ($T_{\max}$), однако данные изменения не были признаны клинически значимыми. Таким образом, результаты исследования указывают на отсутствие необходимости коррекции дозировки валсартана при его применении в составе фиксированных комбинаций с гидрохлоротиазидом или амлодипином, несмотря на небольшие фармакокинетические колебания, зафиксированные при использовании высоких доз амлодипина.

Дополнительные данные о возможном фармакокинетическом взаимодействии при комбинированной терапии БРА получены в исследовании [198], в котором оценивалась биоэквивалентность и фармакокинетика фиксированной комбинации валсартана и гидрохлоротиазида по сравнению с отдельным приёмом этих препаратов у здоровых добровольцев египетского происхождения. Авторы установили, что фиксированное применение гидрохлоротиазида снижает системную экспозицию валсартана, проявляющуюся в уменьшении как AUC, так и $C_{\max}$. Аналогично, одновременное применение валсартана с гидрохлоротиазидом по сравнению с монотерапией последним также сопровождалось умеренным снижением его AUC и $C_{\max}$. Обнаруженные изменения, по мнению авторов, свидетельствуют о наличии фармакокинетического взаимодействия между валсартаном и гидрохлоротиазидом, требующего дальнейшего изучения. В частности, остаётся открытым вопрос, является ли выявленное взаимодействие специфичным именно для валсартана или оно может быть воспроизведено и с другими представителями группы БРА. Дополнительные исследования должны быть направлены на выяснение роли транспортных белков и особенностей метаболизма указанных препаратов при их сочетанном применении.

В исследовании Nedaya M. и соавт. [199] было проанализировано фармакокинетическое взаимодействие между ирбесартаном и гидрохлоротиазидом. Полученные данные показали, что гидрохлоротиазид не

оказывает влияния на фармакокинетические параметры ирбесартана. В то же время установлено, что ирбесартан снижает AUC гидрохлоротиазида на 25% и увеличивает его клиренс на аналогичную величину, что указывает на наличие направленного взаимодействия между указанными препаратами при их совместном применении. Эти результаты имеют практическую значимость при выборе комбинированной терапии и требуют учёта при интерпретации индивидуального ответа пациента на лечение.

Таким образом, несмотря на имеющиеся отдельные данные о влиянии комбинации БРА с диуретиками и антагонистами кальция на фармакокинетические параметры, в целом влияние сопутствующей терапии на концентрации БРА в плазме и их антигипертензивную эффективность остаётся недостаточно изученным. Кроме того, остаются нерешёнными вопросы, касающиеся индивидуальных фармакогенетических особенностей метаболизма БРА при комбинированной терапии, что требует дальнейшего изучения.

Одним из первых исследований, направленных на изучение зависимости между концентрацией антигипертензивного препарата и его эффективностью в зависимости от генетических факторов, является работа Kurland L. и соавт. [114]. В этом исследовании была выявлена взаимосвязь между минимальной равновесной концентрацией ирбесартана в плазме крови и динамикой снижения АД у пациентов с АГ, гомозиготных по аллелю Т (Т/Т) по полиморфизму C5245T гена *AGTR1*. В исследование были включены 42 пациента с АГ 1-2 степени и гипертрофией левого желудочка, получавшие ирбесартан в дозировке 150 мг в режиме монотерапии в течение 12 недель. Концентрация ирбесартана в плазме определялась через 24 часа после приёма последней дозы (в точке минимального уровня), а также проводилось генотипирование по пяти полиморфизмам гена *AGTR1*. По результатам исследования ни концентрация ирбесартана, ни генетические полиморфизмы по отдельности не демонстрировали статистически значимой связи с ответом артериального давления на терапию. Однако было установлено значимое взаимодействие между концентрацией ирбесартана в плазме и полиморфизмом гена *AGTR1* C5245T в контексте снижения САД ($p=0,025$). У пациентов с

генотипом Т/Т выявлена статистически значимая корреляция между уровнем ирбесартана и снижением САД ($r=-0,56$; $p=0,03$). Эти данные свидетельствуют о возможной модифицирующей роли полиморфизма С5245Т гена *AGTR1* в механизмах индивидуального ответа на терапию ирбесартаном.

По результатам проведенного сравнительного анализа также были выявлены различия влияния генотипов ряда полиморфизмов на минимальную равновесную концентрацию БРА в плазме крови у пациентов, получавших терапию ирбесартаном и валсартаном. У пациентов, получавших ирбесартан, концентрация препарата в плазме была статистически значимо выше у носителей аллеля *2 по полиморфизму гена *CYP2C9* (Arg144Cys), аллеля *3 по полиморфизму гена *CYP2C9* (Ple359Leu), у гомозигот Т/Т по полиморфизму гена *AGT* (M235T), у гомозигот I/I по I/D-полиморфизму гена *ACE*. Также выявлена тенденция к более высоким концентрациям у гомозигот А/А по полиморфизму гена *AGTR1* (A1166C) и у гетерозигот С/Т по полиморфизму гена *CYP11B2* (C-344T). При этом в группе ирбесартана было зафиксировано более выраженное снижение офисного систолического и диастолического артериального давления при увеличении концентрации препарата на каждые 100 нг/мл спустя 3 недели терапии. Однако через 3 месяца наблюдалось статистически значимо менее выраженное снижение офисного ДАД при сопоставимом приросте концентрации. Увеличение концентрации ирбесартана на каждые 100 нг/мл сопровождалось ростом вероятности достижения целевых значений АД через 3 недели терапии (ОШ=1,21; 95% ДИ: 1,08; 1,37]; $p=0,001$) и снижением потребности в интенсификации терапии (ОШ=0,51 [95% ДИ: 0,36; 0,70]; $p<0,001$).

У пациентов, получавших валсартан, минимальная равновесная концентрация была значимо выше у гомозигот А/А по полиморфизму гена *AGTR1* (A1166C) и у гомозигот D/D по I/D-полиморфизму гена *ACE*. Также отмечена тенденция к более высоким значениям концентрации валсартана у гомозигот С/С по полиморфизму гена *AGT* (Met235Thr, C4072T). При этом спустя 3 недели терапии валсартаном повышение минимальной равновесной концентрации на каждые 100 нг/мл не сопровождалось статистически значимыми изменениями

офисного САД и ДАД. Однако через 3 месяца отмечалась отрицательная ассоциация между концентрацией препарата и снижением офисного САД, а также с уменьшением вариабельности ночного САД. Рост концентрации валсартана на каждые 100 нг/мл сопровождался повышением вероятности достижения целевых значений АД через 3 недели терапии (ОШ=1,3 [95% ДИ: 1,16-1,46]; $p<0,001$) и снижением потребности в интенсификации терапии (ОШ=0,78 [95% ДИ: 0,70-0,88]; $p<0,001$) [160].

На текущем этапе остается нерешённым вопрос о преимуществах стартовой монотерапии по сравнению с комбинированной антигипертензивной терапией у пациентов с низким риском ССО. Необходимы крупномасштабные клинические исследования, направленные на сравнение эффективности указанных подходов на начальном этапе лечения АГ. Эти исследования должны иметь достаточную продолжительность наблюдения и включать репрезентативную выборку пациентов, что позволит провести объективную оценку их влияния на показатели общей и сердечно-сосудистой смертности, а также заболеваемости. Особое значение имеет включение в исследования как ранее не получавших терапии пациентов, так и лиц с предшествующей антигипертензивной терапией с последующим представлением отдельных результатов для каждой подгруппы.

В 2021 году Groenland E.H. и соавт. [200] опубликовали результаты метаанализа фармакокинетических исследований, в котором анализировались минимальные равновесные концентрации амлодипина, гидрохлоротиазида и валсартана. Авторы выявили выраженную межисследовательскую вариабельность средних плазменных концентраций указанных препаратов, измеренных методом жидкостной хроматографии – tandemной масс-спектрометрии (LC-MS/MS). Эти данные указывают на ограниченную применимость усреднённых значений минимальных равновесных концентраций при оценке эффективности антигипертензивной терапии или мониторинге приверженности пациентов к лечению, поскольку такие значения не учитывают индивидуальные фармакокинетические особенности и межиндивидуальную вариабельность.

В 2018 году был предложен альтернативный подход [201], заключающийся в индексировании плазменной концентрации антигипертензивного препарата как отношения измеренного значения (C_x) к ожидаемой максимальной концентрации ($C_{\max}$) при данной дозировке. Данный метод позволяет стандартизировать интерпретацию результатов, однако, как и в случае с минимальной равновесной концентрацией, $C_{\max}$ характеризуется высокой межиндивидуальной вариабельностью, что ограничивает достоверность и воспроизводимость данного подхода.

В недавнем исследовании, проведённом в Германии [202], было показано, что даже при контролируемом приёме АП их концентрации в сыворотке крови у ряда пациентов оставались ниже референсных значений. В качестве альтернативы был предложен подход, основанный на дозозависимой оценке концентрации препарата, при котором измеренная концентрация сравнивается с индивидуально рассчитанной минимальной концентрацией, ожидаемой при назначенной дозе. Несмотря на то, что данный метод также базируется на фармакокинетических параметрах, полученных из ограниченных клинических выборок, он продемонстрировал высокую эффективность: у всех пациентов, проходивших лечение в условиях нефрологического стационара, уровни препаратов превышали установленный порог. Таким образом, данный подход может рассматриваться как перспективный инструмент для объективного количественного мониторинга приверженности к антигипертензивной терапии.

Одним из ключевых аспектов современной стратегии ведения АГ у пациентов с 1–2 степенью и низким или умеренным сердечно-сосудистым риском остаётся выбор между стартовой монотерапией и комбинированной антигипертензивной терапией. Вопрос о целесообразности использования того или иного подхода требует дополнительного обсуждения и аргументированной оценки.

К числу преимуществ начальной комбинированной терапии относят возможность использования более низких доз каждого из препаратов, что способствует снижению вероятности развития побочных эффектов, а также обеспечивает более быстрое и выраженное снижение АД по сравнению с

монотерапией. Кроме того, наличие фиксированных комбинаций повышает приверженность пациентов к лечению за счёт восприятия терапии как более эффективной и хорошо переносимой, что, в свою очередь, положительно сказывается на достижении целевых уровней АД.

Однако комбинированная терапия имеет и определённые ограничения. В частности, возможна ситуация, при которой один из компонентов комбинации оказывается избыточным или неэффективным, что затрудняет подбор оптимального режима лечения и требует дополнительных корректировок. Особенно актуально это для пациентов пожилого возраста, у которых выраженное снижение АД может сопровождаться ортостатической гипотензией, головокружением и повышенным риском падений, что требует индивидуальной оценки переносимости терапии.

В 2020 году был опубликован систематический обзор [203], целью которого было определение различий в клинических исходах между стартовой монотерапией и комбинированной терапией у пациентов с АГ. Для анализа были использованы данные рандомизированных контролируемых исследований, отобранных из баз Cochrane, MEDLINE, Embase, WHO International Clinical Trials Registry Platform и ClinicalTrials.gov за период до апреля 2019 года [204–208]. Авторы пришли к выводу, что в настоящее время существующих данных недостаточно для окончательного определения предпочтительного подхода к начальной терапии АГ, особенно в подгруппе пациентов с низким и умеренным риском ССО. Это подчёркивает необходимость проведения дальнейших проспективных исследований с достаточной продолжительностью наблюдения и репрезентативной выборкой пациентов, направленных на оценку эффективности, безопасности и влияния стартовой схемы терапии на долгосрочные клинические исходы.

Многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное исследование BENEDICT-A [204,205] было направлено на оценку эффективности иАПФ и недигидропиридиновых БКК, применяемых в качестве монотерапии или в комбинации, в профилактике развития микроальбуминурии у пациентов с АГ и СД

2 типа при исходно нормальном уровне экскреции альбумина с мочой. В исследование были включены 1 204 пациента, которые были рандомизированы в четыре терапевтические группы на 3-летний период лечения: 1. комбинированная терапия трандолаприлом (2 мг/сут) и верапамилом с пролонгированным высвобождением (180 мг/сут); 2. монотерапия трандолаприлом (2 мг/сут); 3. монотерапия верапамилом с пролонгированным высвобождением (240 мг/сут); 4. группа плацебо. Результаты исследования продемонстрировали, что как комбинированная терапия трандолаприлом и верапамилом, так и монотерапия трандолаприлом были эффективно ассоциированы со снижением риска развития микроальбуминурии у пациентов с СД2 и АГ на фоне нормоальбуминурии. При этом монотерапия верапамилом не показала достоверного влияния на снижение риска микроальбуминурии. Таким образом, исследование подтвердило протективное действие иАПФ в отношении почечной функции в данной популяции пациентов, а также указало на преимущество использования комбинированной терапии в ряде клинических ситуаций.

В рандомизированном, двойном слепом, многоцентровом международном исследовании PREMIER [206] была проведена оценка эффективности низкодозированной фиксированной комбинации периндоприла (2 мг) и индапамида (0,625 мг) по сравнению с монотерапией эналаприлом (10 мг/сут) в отношении динамики экскреции альбумина с мочой (AER) у пациентов с СД 2 типа, альбуминурией и АГ. Дизайн исследования предусматривал 12-месячное наблюдение с участием 481 пациента, 77% из которых ранее получали антигипертензивную терапию. Результаты показали, что применение фиксированной комбинации периндоприла и индапамида обеспечивало более выраженное снижение уровня альбуминурии по сравнению с монотерапией эналаприлом. При этом нефропротективный эффект комбинированной терапии лишь частично зависел от степени снижения АД, что позволяет предположить наличие дополнительных, не только гемодинамических механизмов действия. Таким образом, полученные данные подтверждают целесообразность применения фиксированных комбинаций с диуретиками даже в низких дозах у пациентов с

диабетической нефропатией и АГ, с целью более эффективной протекции почечной функции.

В рандомизированном, двойном слепом, контролируемом исследовании PREVER-treatment (2016) [207,208], проведённом в 21 клиническом центре Бразилии, оценивалась эффективность стартовой антигипертензивной терапии у пациентов с АГ 1-й степени. В исследование были включены 655 добровольцев в возрасте от 30 до 70 лет. Целью работы было сравнение антигипертензивной эффективности фиксированной комбинации диуретиков хлорталидона и амилорида с монотерапией лозартаном. По результатам 18-месячного наблюдения установлено, что применение комбинации хлорталидона и амилорида обеспечивало более значимое снижение уровня АД по сравнению с лозартаном. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о потенциальном преимуществе использования фиксированной комбинации диуретиков в качестве стартовой терапии у пациентов с АГ 1-й степени, особенно при отсутствии сопутствующих патологий, ограничивающих применение диуретических средств.

В двойном слепом, рандомизированном, контролируемом исследовании REASON (2001) [209–212] проводилась оценка эффективности стартовой антигипертензивной терапии у пациентов с устойчивой АГ. В исследование были включены 201 пациент, рандомизированный на терапию комбинацией периндоприла (2 мг) и индапамида (0,625 мг) либо атенололом (50 мг) в течение 12 месяцев. Результаты исследования показали, что терапия комбинацией периндоприла и индапамида обеспечивала более выраженное снижение АД по сравнению с монотерапией атенололом. Эти данные свидетельствуют о преимуществе использования фиксированной комбинации иАПФ и диуретика в качестве стартовой терапии у пациентов с устойчивой АГ.

Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что минимальная равновесная концентрация ирбесартана и валсартана была статистически значимо выше при применении монотерапии у пациентов с АГ 1–2 степени по сравнению с комбинированной терапией. Установлена прямая зависимость вероятности достижения целевых уровней АД через 3 недели

фармакотерапии от концентрации применяемого лекарственного средства. При анализе группы пациентов, получавших ирбесартан, выявлена достоверная ассоциация между увеличением его минимальной равновесной концентрации на каждые 100 нг/мл и более выраженным снижением офисного САД и ДАД через 3 недели терапии. Для валсартана аналогичной зависимости на этом этапе наблюдения установлено не было. Через 3 месяца лечения повышение минимальной равновесной концентрации ирбесартана и валсартана также сопровождалось снижением офисных показателей ДАД и САД, соответственно, однако выраженность данного эффекта оказалась менее значимой. Кроме того, вероятность достижения целевых значений АД через 3 месяца терапии при использовании ирбесартана имела обратную зависимость от его минимальной равновесной концентрации. В отношении валсартана статистически значимой связи между концентрацией препарата и достижением целевых уровней АД выявлено не было [163].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование посвящено научному обоснованию и разработке персонализированного подхода к выбору стартовой антигипертензивной терапии у пациентов с впервые выявленной АГ 1-2 степени с низким и умеренным ССО. Основная цель работы заключалась в повышении эффективности и безопасности лечения за счет учета индивидуальных фармакогенетических и фармакокинетических особенностей пациентов.

Популяционный этап исследования был направлен на изучение распространенности клинически значимых фармакогенетических биомаркеров, влияющих на эффективность и безопасность антигипертензивной терапии, среди населения Московского региона. Анализ распределения 6 полиморфных маркеров по 5 генам-кандидатам (*CYP2C9*, *AGTR1*, *AGT*, *ACE*, *CYP11B2*) показал, что частоты аллелей в исследуемой выборке сопоставимы с таковыми в популяции стран Европейской части мира. Это позволяет использовать полученные результаты для адаптации международных подходов к персонализированной терапии артериальной гипертензии к условиям Российской Федерации. Дополнительно был проведен анализ встречаемости сочетаний полиморфных вариантов, ассоциированных с риском развития АГ, что позволило определить потенциальные группы пациентов, у которых формируется неблагоприятный фармакогенетический профиль, требующий особого внимания при выборе стартовой антигипертензивной терапии. Полученные данные подтвердили целесообразность внедрения фармакогенетического тестирования в клиническую практику при ведении пациентов с впервые выявленной АГ, особенно в условиях необходимости раннего достижения целевых уровней АД и минимизации риска побочных реакций.

Фармакокинетический этап исследования продемонстрировал значимые различия в уровнях минимальных равновесных концентраций ирбесартана и валсартана у пациентов, получавших данные препараты в режиме монотерапии и в

составе фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом. Через 3 недели фармакотерапии минимальные равновесные концентрации ирбесартана и валсартана были достоверно выше в группе монотерапии по сравнению с комбинированной терапией, что может быть обусловлено фармакокинетическими взаимодействиями и особенностями распределения препаратов. Анализ динамики офисного АД через 3 недели показал наличие статистически значимой связи между уровнем концентрации ирбесартана и степенью снижения как систолического, так и ДАД. Для валсартана подобных закономерностей установлено не было. Через 3 месяца терапии выявлена обратная ассоциация между концентрацией ирбесартана и степенью снижения ДАД, что может свидетельствовать о развитии толерантности к препарату либо изменении чувствительности рецепторов в процессе терапии. Для валсартана через 3 месяца зафиксирована статистически значимая связь между увеличением его концентрации и менее выраженным снижением САД, что также требует дальнейшего изучения. Дополнительно установлена связь концентрации ирбесартана с меньшим снижением вариабельности дневного САД, а также отмечена тенденция к снижению эффективности в отношении контроля вариабельности дневного и ночного ДАД. У пациентов, принимавших валсартан, концентрация препарата достоверно коррелировала с менее выраженным снижением вариабельности ночного систолического АД, что также подчеркивает значимость фармакокинетического мониторинга при оценке эффективности антигипертензивной терапии. Результаты однофакторного регрессионного анализа продемонстрировали, что повышение концентрации ирбесартана и валсартана через 3 недели терапии достоверно ассоциировалось с увеличением вероятности достижения целевых уровней АД и снижением потребности в интенсификации терапии. Однако через 3 месяца наблюдения выявлена обратная ассоциация между концентрацией ирбесартана и шансами достижения целевых уровней АД, что может указывать на формирование эффектов адаптации или толерантности при длительном применении. Для валсартана подобной закономерности не отмечено. Кроме того, установлена статистически значимая связь между концентрацией ирбесартана и риском

развития артериальной гипотензии, тогда как для валсартана данная связь не была выявлена.

Фармакогенетический этап исследования продемонстрировал значительное влияние полиморфизмов генов *CYP2C9*, *AGTR1*, *AGT*, *ACE* и *CYP11B2* на эффективность и безопасность терапии БРА. Установлено, что носительство определенных генетических вариантов ассоциировано с различной степенью антигипертензивного ответа на ирбесартан и валсартан. В частности, носители генотипов C/C по *AGT* (M235T) и T/T по *CYP11B2* (C-344T) характеризовались большей эффективностью валсартана. Пациенты с генотипом I/I по *ACE* (I/D) демонстрировали лучшую эффективность ирбесартана, в то время как носители генотипа D/D показывали более выраженный эффект при терапии валсартаном.

Особую клиническую значимость приобрела выявленная ассоциация носительства аллеля *3 гена *CYP2C9* с повышением концентрации ирбесартана в плазме крови и увеличением риска развития артериальной гипотонии. Это подчеркивает важность учета генетического профиля при выборе стартовой антигипертензивной терапии и необходимости проведения фармакогенетического тестирования у данной категории пациентов.

На основании комплексного анализа фармакогенетических и фармакокинетических данных разработан персонализированный алгоритм выбора стартовой антигипертензивной терапии БРА у пациентов с впервые выявленной АГ 1-2 степени с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском. В основу алгоритма положена оценка полиморфизмов генов, участвующих в метаболизме и фармакодинамике БРА, а также учет достигнутых минимальных равновесных концентраций в динамике терапии.

Впервые проведен комплексный анализ взаимосвязи фармакогенетических биомаркеров, фармакокинетических параметров и клинической эффективности антигипертензивной терапии БРА у пациентов с впервые выявленной АГ 1-2 степени. Определены наиболее перспективные биомаркеры для персонализированной антигипертензивной терапии, предложена схема

персонализированного подбора препарата с учетом индивидуального генетического профиля пациента.

Результаты проведенного исследования подтверждают высокую значимость внедрения фармакогенетического тестирования в клиническую практику, особенно в группе пациентов с впервые выявленной АГ, требующих раннего достижения целевых уровней АД при минимальном риске побочных эффектов. Комплексное использование современных фармакогенетических и фармакокинетических подходов совместно с традиционными методами мониторинга эффективности и безопасности лечения способствует созданию научно обоснованной платформы для персонализированной антигипертензивной терапии.

Таким образом, сочетание фармакогеномного подхода с современными клиническими рекомендациями позволяет сформировать эффективную стратегию повышения безопасности, эффективности и приверженности к лечению пациентов с артериальной гипертензией, что в конечном итоге способствует улучшению отдаленных клинических исходов и снижению риска сердечно-сосудистых осложнений.

ВЫВОДЫ

1. Частота распространенности клинически значимых аллелей у пациентов с впервые выявленной АГ 1-2 степени, проживающих в Московском регионе по полиморфным маркерам генов *CYP2C9* (rs1799853 – 11,7% vs 12%; rs1057910 – 9,2% vs 6%); *AGTR1* (rs5186 – 30,2% vs 27%), *AGT* (rs699 – 47,5% vs 41%), *CYP11B2* (rs1799998 – 53,6% vs 49%) не имеет значимых отличий с распространенностью в Европе, гена *ACE* (rs4646994 – 48,3% vs 49%) соответствует распространенности в странах Азии. У 16,2% пациентов определена комбинация клинически значимых аллелей по фармакодинамическим маркерам генов *AGTR1* (rs5186), *AGT* (rs699), *CYP11B2* (rs1799998), *ACE* (rs4646994). У 6,1% пациентов определена комбинация по фармакодинамическим маркерам генов *AGT* (rs699), *CYP11B2* (rs1799998), *ACE* (rs4646994) и фармакокинетическому маркеру гена *CYP2C9**2 (rs1799853). У 4,5% пациентов определена комбинация по фармакодинамическим маркерам генов *AGTR1* (rs5186), *AGT* (rs699), *CYP11B2* (rs1799998), *ACE* (rs4646994) и фармакокинетическому маркеру гена *CYP2C9* (rs1057910).
2. Не выявлено статистически значимой ассоциации генотипа по полиморфному маркеру гена *AGTR1* (A1166C) с частотой достижения целевых цифр АД при проведении антигипертензивной терапии ирбесартаном и валсартаном через 3 недели ($p=0,391$ и $0,262$, соответственно) и через 3 месяца ($p>0,999$ и $p=0,179$, соответственно).
3. У пациентов с С/С генотипом по полиморфному маркеру гена *AGT* (M235T) определена статистически значимо более выраженная эффективность антигипертензивной терапии валсартаном через 3 недели фармакотерапии – по уровню достижения целевых цифр АД по сравнению с гомозиготами Т/Т ($p=0,006$), по уровню снижения офисного САД в среднем на 15,2 [95% ДИ: -22,3; -8,1] мм рт. ст. по сравнению с гетерозиготами ($p<0,001$) и на 7,3 [95% ДИ: -15,7; 1,2] мм рт. ст. по сравнению с гомозиготами Т/Т ($p=0,107$); через 3 месяца фармакотерапии – по уровню снижения офисного САД в среднем на 9,8 [95%

- ДИ: 15,2; 4,4] мм рт. ст. ($p < 0,001$) по сравнению с гетерозиготами и на 8,2 [95% ДИ: 13,2; 3,2] мм рт. ст. по сравнению с гомозиготами Т/Т ($p < 0,001$).
4. У пациентов носителей I/I генотипа по полиморфному маркеру гена *ACE* (I/D) определена статистически значимо более выраженная эффективность антигипертензивной терапии ирбесартаном через 3 недели фармакотерапии – по уровню снижения офисного САД на 6,3 [95% ДИ: -11,7; -0,8] мм рт. ст. по сравнению с гетерозиготами ($p = 0,02$), на 6,5 [95% ДИ: 12,8; -0,3] мм рт.ст. по сравнению с гомозиготами D/D ($p = 0,038$), офисного ДАД по сравнению с гомозиготами D/D ($p = 0,027$) и частоте достижения целевых цифр АД ($p = 0,007$) по сравнению с гомозиготами D/D ($p = 0,011$).
 5. У пациентов носителей D/D генотипа по полиморфному маркеру гена *ACE* (I/D) определена статистически значимо более выраженная эффективность антигипертензивной терапии валсартаном через 3 недели фармакотерапии по уровню снижения офисного ДАД на 10,1 [95% ДИ: -17,7; -2,6] мм рт.ст. ($p = 0,005$) по сравнению с гетерозиготами и частоте достижения целевых цифр АД по сравнению с гетерозиготами ($p = 0,05$).
 6. У пациентов с Т/Т генотипом по полиморфному маркеру гена *CYP11B2* (C-344T) определена статистически значимо более выраженная эффективность антигипертензивной терапии валсартаном через 3 недели фармакотерапии по уровню достижения целевых цифр АД по сравнению с пациентами с генотипом C/C ($p < 0,001$).
 7. Минимальная равновесная концентрация ирбесартана и валсартана через 3 недели фармакотерапии достоверно выше у пациентов, находящихся на монотерапии блокаторами рецепторов ангиотензина II (ирбесартан, валсартан) по сравнению с комбинированной терапией с гидрохлоротиазидом ($p < 0,001$ и $p = 0,011$, соответственно).
 8. У пациентов носителей комбинации генотипов *1/*2, *2/*2 гена *CYP2C9* (Arg144Cys), генотипа *1/*3 гена *CYP2C9* (Ile359Leu), генотипа I/I гена *ACE* (I/D), генотипа Т/Т гена *AGT* (M235T) определена статистически значимо более высокая минимальная равновесная концентрация ирбесартана через 3 недели

фармакотерапии по сравнению с гомозиготами *1/*1 гена *CYP2C9* (Arg144Cys), *1/*1 гена *CYP2C9* (Ile359Leu), гетерозиготами и гомозиготами D/D гена *ACE* (I/D), гетерозиготами и гомозиготами C/C гена *AGT* (M235T) ($p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,016$ и $p=0,009$, соответственно).

9. Концентрационно-зависимый эффект ирбесартана определяется через 3 недели терапии и ассоциирован с более выраженным снижением офисного САД в среднем на 1,26 [95% ДИ: -1,51; -1] мм рт.ст., офисного ДАД в среднем на 0,86 [95% ДИ: -1,16; -0,55] мм рт.ст., увеличением шанса достижения целевых цифр АД в среднем в 1,21 [95% ДИ: 1,08; 1,37] раза ($p=0,001$) на каждые 100 нг/мл возрастания минимальной равновесной концентрации препарата.
10. У пациентов носителей генотипа *1/*3 гена *CYP2C9* (Ile359Leu) определена статистически значимая ассоциация с риском развития артериальной гипотензии (ОШ=47 [95% ДИ: 2,26; 976], $p=0,003$), с более высокой минимальной равновесной концентрацией ирбесартана через 3 недели фармакотерапии по сравнению с гомозиготами *1/*1 гена *CYP2C9* (Ile359Leu) ($p<0,001$) и установлена статистически значимая связь минимальной равновесной концентрации с увеличением шансов развития нежелательной лекарственной реакции (артериальная гипотензия) (ОШ=1,72 [95% ДИ: 1,15; 2,56], $p=0,008$).
11. Однофакторная регрессионная модель позволила определить увеличение шанса достижения целевых цифр АД при увеличении минимальной равновесной концентрации на каждые 100 нг/мл ирбесартана в среднем в 1,21 [95% ДИ: 1,08; 1,37] раза ($p=0,001$) и валсартана в среднем 1,3 [95% ДИ: 1,16; 1,46] ($p<0,001$) раза через 3 недели фармакотерапии. Через 3 месяца терапии определена обратная ассоциация концентрации ирбесартана и шансов достижения целевых цифр АД (ОШ=0,64 [95% ДИ: 0,42; 0,99], $p=0,043$), среди пациентов, получавших валсартан статистически значимой ассоциации выявлено не было (ОШ=0,96 [95% ДИ: 0,79; 1,16], $p=0,651$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью повышения эффективности стартовой терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II (ирбесартан, валсартан) и снижения риска развития НЛР у пациентов с впервые выявленной АГ 1-2 степени целесообразным является проведение фармакогенетического исследования с включением в генетическую панель генов *CYP2C9* (Arg144Cys, Ile359Leu), *AGT* (M235T), *CYP11B2* (C-344T), *ACE* (I/D).
2. С целью повышения безопасности фармакотерапии блокаторами рецепторов ангиотензина II (ирбесартан, валсартан) пациентам носителям аллеля *CYP2C9**3 (Ile359Leu) рекомендуется назначать в качестве стартовой терапии валсартан.
3. С целью повышения эффективности антигипертензивной терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II (ирбесартан, валсартан) пациентам гомозиготам *1/*1 по полиморфным маркерам гена *CYP2C9* (Arg144Cys, Ile359Leu) с низким риском сердечно-сосудистых осложнений рекомендуется назначение в качестве стартовой монотерапии – ирбесартан (150 мг 1 раз в сутки).
4. Целесообразно внедрить в практику разработанный алгоритм выбора стартовой терапии блокаторами рецептора ангиотензина II (ирбесартан и валсартан) у пациентов с впервые выявленной АГ 1-2 с учетом генетических особенностей.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АП – антигипертензивные препараты

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

ББ – бета-блокаторы

БМКК – блокаторы медленных кальциевых каналов

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВЭЖХ МС/МС – высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрической детекцией

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

ЛС – лекарственное средство

НЛР – нежелательная лекарственная реакция

ОАК – общий анализ крови

ОР – относительный риск

ПФА – подвижная фаза А

ПФБ – подвижная фаза Б

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РКО – Российское кардиологическое общество

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССС – сердечно-сосудистая система

ХБП – хроническая болезнь почек

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ABCB1/MDR1 – ATP-binding cassette subfamily B member 1/multi drug resistance 1 gene, член 1 подсемейства В АТФ-связывающей кассеты/ген 1 множественной лекарственной устойчивости

ACE – Angiotensin converting enzyme gene, ген ангиотензин превращающего фермента (АПФ)

ADD1 – Alpha-adducin 1 gene, ген альфа-аддуцина 1

ADRB1 – Adrenergic receptor beta-1 gene, ген бета-1 адренорецептора

AGT – Angiotensinogen gene, ген ангиотензиногена

AGTR1 – Angiotensin II type 1 receptor gene, ген рецептора к ангиотензину II 1 типа

AGTR2 – Angiotensin II type 2 receptor gene, ген рецептора к ангиотензину II 2 типа

ALLHAT – Antihypertensive and Lipid Lowering to prevent Heart Attack Trial, исследование антигипертензивных и гиполипидемических препаратов для предотвращения сердечного приступа

AUC – Area Under the Curve, площадь под фармакокинетической кривой

BDKRB2 – Bradykinin receptor B2 gene, ген рецептора брадикинина B2

CACNA1C – Voltage-gated calcium channels $\alpha 1C$ gene, ген вольтаж зависимых кальциевых каналов $\alpha 1C$

CACNA1D – Voltage-gated calcium channels $\alpha 1D$ gene, ген вольтаж зависимых кальциевых каналов $\alpha 1D$

CACNB2 – Voltage-gated calcium channels $\beta 2$ gene, ген вольтаж зависимых кальциевых каналов $\beta 2$

CAMK1D – Calcium/calmodulin dependent protein kinase 1D gene, ген кальций/кальмодулин зависимой протеинкиназы D

CLIC5 – Chloride intracellular channel 5 gene, ген хлоридного внутриклеточного канала 5

Смах – максимальная концентрация в плазме

Copenhagen City Heart Study – Исследование сердца в Копенгагене

CYP3A5 – Cytochrome P450 3A5 gene

CYP2D6 – Cytochrome P450 2D6 gene

CYP1A2 – Cytochrome P450 CYP1A2 gene

CYP2C8 – Cytochrome P450 CYP2C8 gene

CYP2C9 – Cytochrome P450 CYP2C9 gene

CYP2C19 – Cytochrome P450 CYP2C19 gene

CYP11B2 – Cytochrome P450 11B2 gene, cytochrome P450, family 11, subfamily B, polypeptide 2, цитохром P450, семейство 11, подсемейство B, полипептид 2, ген альдостерон синтазы

ESC - the European Society of Cardiology

FUT4 – Fucosyltransferase 4 gene, ген фукозилтрансферазы 4

GBD – the Global Burden of Disease

GenHAT – The Genetics of Hypertension-Associated Treatment, генетика лечения гипертонии

GNB3 – G Protein Subunit Beta 3 gene, ген гуанин нуклеотидсвязывающего белка бета-3

GRK4 – G protein-coupled receptor kinase 4 gene, ген киназа 4 G-протеинсвязанного рецептора

HSD3B1 – 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase/delta (5)-delta(4)isomerase type I gene, ген 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназы тип 1

KCNMB1 – large-conductance voltage calcium-sensitive potassium channel β 1 gene, ген β 1 субъединицы больших кальциево-зависимых калиевых каналов

KCNH2 – ERG (Ether-a-go-go related gene) potassium channel gene, ген калиевых каналов

NEDD4L – Neural precursor cell expressed developmentally downregulated gene 4-like, выражение нейронной клетки-предшественника 4-подобный ген с пониженной регуляцией развития

NOS3 – Endothelial NO synthase 3 gene, ген эндотелиальной NO-синтетазы 3

NP – Natriuretic Peptide gene, ген натрийуретического пептида

NPHS1 – Congenital Nephrotic Syndrome gene, ген врожденного нефротического синдрома

OATP1B1 – Organic Anion Transporters Polypeptide B1 gene, ген органического анионного транспортного пептида B1

PRKCA – Protein kinase C alpha gene, ген протеинкиназы C альфа

SCNN1G – Sodium channel non-voltage-gated 1 gamma subunit gene, ген гамма-субъединицы не вольтаж зависимого натриевого канала 1

SLC25A31 – Solute Carrier Family 25 Member 31 gene, ген транслоказы адениновых нуклеотидов

SILVHIA – Swedish Irbesertan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol, Шведское исследование влияния ирбесартана в сравнении с атенололом на гипертрофию левого желудочка

SNP - Single Nucleotide Polymorphism, одиночный нуклеотидный полиморфизм

THROMBO – Thrombogenic Factor and Coronary Events, тромбогенный фактор и коронарные события

$T_{\max}$ – время достижения $C_{\max}$

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet*. 2020. № 396(10258). С. 1223-1249.
2. В докладе ВОЗ впервые подробно анализируются катастрофические последствия заболеваемости гипертонией и возможные ответные меры: офиц. сайт. – URL: <https://www.who.int/ru/news/item/19-09-2023-first-who-report-details-devastating-impact-of-hypertension-and-ways-to-stop-it>
3. Федеральная служба государственной статистики: офиц. сайт. – URL: <https://rosstat.gov.ru>
4. Update on Immune Mechanisms in Hypertension/ Navaneethabalakrishnan S., Smith H.L., Arenaz C.M. [et al.] // *Am J Hypertens*. – 2022. – Vol. 35, № 10. – P. 842-851.
5. Fountain, J.H. Physiology, Renin Angiotensin System / Fountain J.H., Kaur J., Lappin S.L. // In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 12 марта 2023.
6. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024 / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2024. – Т. 29, № 9. – С. 6117.
7. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension / J.W. McEvoy, C.P. McCarthy, R.M. Bruno [et al.] // *European heart journal*. – 2024. – Vol. 45, № 38. – P. 3912-4018.
8. Pharmacogenomics of Hypertension Treatment / Rysz J., Franczyk B., Rysz-Górzyńska M., Gluba-Brzózka A. // *International journal of molecular sciences*. – 2020. – Vol. 21, № 13. – P. 4709.
9. Irbesartan (a comprehensive profile) / I.A. Darwish, H.W. Darwish, A.H. Bakheit [et al.] // *Profiles of drug substances, excipients, and related methodology*. – 2021. – № 46. – P. 185-272.
10. Pharmacokinetics and Bioequivalence of Two Formulations of Valsartan 80 mg Capsules: A Randomized, Single Dose, 4-Period Crossover Study in Healthy Chinese

- Volunteers Under Fasting and Fed Conditions/ Wu Q., Wang X., Chen Q. [et al.] // Drug design, development and therapy. – 2020. – № 14. – C. 4221-4230.
11. Padmanabhan, S. Genomics of hypertension: the road to precision medicine / S. Padmanabhan, A. F. Dominiczak // Nature Reviews Cardiology. – 2020. – Vol. 18, № 4. – P. 235–250.
 12. A genomic deep field view of hypertension / P. S. Garimella, C. du Toit, N. N. Le, S. Padmanabhan // Kidney International. – 2023. – Vol. 103, № 1. – P. 42–52.
 13. Association between Aldosterone Synthase (CYP11B2) Gene Polymorphism and Hypertension in Pashtun Ethnic Population of Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan / W. A. Shah, A. Jan, M. A. Khan [et al.] // Genes. – 2023. – Vol. 14, № 6. – Article 1184.
 14. Genetic and phenotypic frequency distribution of ACE, ADRB1, AGTR1, CYP2C93, *CYP2D6*10, CYP3A5*3, NPPA and factors associated with hypertension in Chinese Han hypertensive patients / Z. Wang, J. Hou, H. Zheng [et al.] // Medicine. – 2023. – Vol. 102, № 10. – Article e33206.
 15. CYP11B2 gene polymorphism and essential hypertension among Tibetan, Dongxiang and Han populations from northwest of China / X. Li, P. Xie, J. He [et al.] // Clinical and Experimental Hypertension. – 2016. – Vol. 38, № 4. – P. 375–380.
 16. Aldosterone synthase (CYP11B2) -344 C/T polymorphism is related to antihypertensive response: result from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) trial / L. Kurland, H. Melhus, J. Karlsson [et al.] // American Journal of Hypertension. – 2002. – Vol. 15, № 5. – P. 389–393.
 17. Strength training for arterial hypertension treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials / R. R. Correia, A. S. C. Veras, W. R. Tebar [et al.] // Scientific Reports. – 2023. – Vol. 13, № 1. – Article 201.
 18. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants / NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) // Lancet. – 2021. – Vol. 398, № 10304. – P. 957–980.

19. Распространенность артериальной гипертонии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2) / Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова, А. Э. Имаева [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 15, № 4. – С. 450–466.
20. Концевая, А. В. Исследование ЭССЕ-РФ: эпидемиология и укрепление общественного здоровья / А. В. Концевая, С. А. Шальнова, О. М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 2987
21. Влияние артериальной гипертензии, курения и их сочетания на смертность (по результатам 27-летнего когортного проспективного исследования неорганизованной популяции г. Томска) / И. В. Долгалёв, Н. Г. Бразовская, А. Ю. Иванова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 1. – С. 32–37.
22. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis / D. Ettehad, C. A. Emdin, A. Kiran [et al.] // Lancet. – 2016. – Vol. 387, № 10022. – P. 957–967.
23. Профиль риска сердечно-сосудистого здоровья и его вклад в выживаемость у мужчин и женщин Москвы в возрасте 35-64 лет / В. В. Константинов, А. Д. Деев, Ю. А. Баланова [и др.] // Профилактическая медицина. – 2013. – Т. 1. – С. 3-7.
24. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Russian Federation (data of observational ESSE- RF-2 study) / Y.A. Balanova, S.A. Shalnova, A. V. Kapustina, [et al.] // Rational Pharmacotherapy in Cardiology. – 2019. – Vol. 15. – № 4. – P. 450–466.
25. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертонии ПИФАГОР IV: приверженность врачей / М. В. Леонова, Л. Л. Штейнберг, Ю. Б. Белоусов [et al.] // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 1. – С. 59–66.
26. Персонализированная медицина: эволюция методологии и проблемы практического внедрения / В. И. Петров, И. Н. Шишиморов, О. В. Магницкая,

- Б. Е. Толкачев // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2016. – Т. 57, № 1. – С. 3–11.
27. Клиническая фармакогенетика блокаторов рецепторов ангиотензина II: новые возможности индивидуализации фармакотерапии? / Д. А. Сычев, Г. С. Аникин, В. Г. Белолипецкая [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – Т. 5, № 2. – С. 100–105.
 28. A polymorphism in AGT and AGTR1 gene is associated with lead-related high blood pressure / H. K. Kim, H. Lee, J. T. Kwon, H. J. Kim // Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. – 2015. – Vol. 16, № 4. – P. 712–719.
 29. Eadon, M.T. Pharmacogenomic studies of hypertension: paving the way for personalized antihypertensive treatment / M. T. Eadon, S. H. Kanuri, A. B. Chapman // Expert Review of Precision Medicine and Drug Development. – 2018. – Vol. 3, № 1. – P. 33–47.
 30. CACNA1C gene polymorphisms, cardiovascular disease outcomes, and treatment response / A. L. Beitelshes, H. Navare, D. Wang [et al.] // Circulation: Cardiovascular Genetics. – 2009. – Vol. 2, № 4. – P. 362–370.
 31. CACNA1C polymorphisms are associated with the efficacy of calcium channel blockers in the treatment of hypertension / T. Bremer, A. Man, K. Kask, C. Diamond // Pharmacogenomics. – 2006. – Vol. 7, № 3. – P. 271–279.
 32. Polymorphisms of alpha-adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension / D. Cusi, C. Barlassina, T. Azzani [et al.] // Lancet. – 1997. – Vol. 349, № 9062. – P. 1353–1357.
 33. Genetic polymorphisms of L-type calcium channel alpha1C and alpha1D subunit genes are associated with sensitivity to the antihypertensive effects of L-type dihydropyridine calcium-channel blockers / K. Kamide, J. Yang, T. Matayoshi [et al.] // Circulation Journal. – 2009. – Vol. 73, № 4. – P. 732–740.
 34. Genome-wide response to antihypertensive medication using home blood pressure measurements: a pilot study nested within the HOMED-BP study / K. Kamide, K. Asayama, T. Katsuya [et al.] // Pharmacogenomics. – 2013. – Vol. 14, № 14. – P. 1709–1721.

35. Pharmacogenomics and Hypertension: Current Insights / G. H. Oliveira-Paula, S. C. Pereira, J. E. Tanus-Santos, R. Lacchini // *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. – 2019. – Vol. 12. – P. 341–359.
36. Johnson, J. A. Cardiovascular pharmacogenomics of adrenergic receptor signaling: clinical implications and future directions / J. A. Johnson, S. B. Liggett // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 2011. – Vol. 89, № 3. – P. 366–378.
37. A microarray minisequencing system for pharmacogenetic profiling of antihypertensive drug response / U. Liljedahl, J. Karlsson, H. Melhus [et al.] // *Pharmacogenetics*. – 2003. – Vol. 13, № 1. – P. 7–17.
38. The genes polymorphism of angiotensinogen (AGT) M235T and AGT T174M in patients with essential hypertension: A meta-analysis / J. Fajar, B. Pikir, E. Sidarta [et al.] // *Gene Reports*. – 2019. – Vol. 16. – Article 100421.
39. Genetic association analysis of the cardiovascular biomarker: N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) / Y. Yang, J. M. Zmuda, M. K. Wojczynski [et al.] // *PLoS One*. – 2021. – Vol. 16, № 3. – Article e0248726.
40. Johnson, J. A. Advancing management of hypertension through pharmacogenomics / J. A. Johnson // *Annals of Medicine*. – 2012. – Vol. 44, Suppl. 1. – P. S17–S22.
41. Pharmacogenomics of amlodipine and hydrochlorothiazide therapy and the quest for improved control of hypertension: a mini review / R. Johnson, P. Dlugala, S. Mabhida [et al.] // *Heart Failure Reviews*. – 2019. – Vol. 24, № 3. – P. 343–357.
42. A functional variant of the NEDD4L gene is associated with beneficial treatment response with β -blockers and diuretics in hypertensive patients / P. Svensson-Färbom, B. Wahlstrand, P. Almgren [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2011. – Vol. 29, № 2. – P. 388–395.
43. Association of variants in NEDD4L with blood pressure response and adverse cardiovascular outcomes in hypertensive patients treated with thiazide diuretics / C. W. McDonough, S. E. Burbage, J. D. Duarte [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2013. – Vol. 31, № 4. – P. 698–704.

44. Effects of angiotensin receptor blockers on endothelial nitric oxide release: the role of eNOS variants / R. P. Mason, R. F. Jacob, R. Kubant [et al.] // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2012. – Vol. 74, № 1. – P. 141–146.
45. Endothelial nitric oxide synthase tagSNPs influence the effects of enalapril in essential hypertension / G. H. Oliveira-Paula, R. Lacchini, M. R. Luizon [et al.] // *Nitric Oxide*. – 2016. – Vol. 55-56. – P. 62–69.
46. Genome-wide association study identifies CAMKID variants involved in blood pressure response to losartan: the SOPHIA study / F. Frau, R. Zaninello, E. Salvi [et al.] // *Pharmacogenomics*. – 2014. – Vol. 15, № 13. – P. 1643–1652.
47. Genomic association analysis identifies multiple loci influencing antihypertensive response to an angiotensin II receptor blocker / S. T. Turner, E. Boerwinkle, J. R. O'Connell [et al.] // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 59, № 6. – P. 1204–1211.
48. Phenotypic consequences of variation across the aldosterone synthase and 11-beta hydroxylase locus in a hypertensive cohort: data from the MRC BRIGHT Study / E. Freel, E. Davies, J. M. Connell [et al.] // *Clinical Endocrinology*. – 2007. – Vol. 67, № 6. – P. 832–838.
49. Aldosterone excretion rate and blood pressure in essential hypertension are related to polymorphic differences in the aldosterone synthase gene CYP11B2 / D. Davies, E. Friel, C. Morrison [et al.] // *Hypertension*. – 1999. – Vol. 33, № 2. – P. 703–707.
50. Pharmacogenomics of hypertension: a genome-wide, placebo-controlled cross-over study, using four classes of antihypertensive drugs / T.P. Hiltunen, K. M. Donner, A.P. Sarin [et al.] // *J Am Heart Assoc*. – 2015. – Vol. 26, №4(1). – Article e001521.
51. Gene-Gene Interactions Among PRKCA, NOS3 and BDKRB2 Polymorphisms Affect the Antihypertensive Effects of Enalapril / G. H. Oliveira-Paula, M. R. Luizon, R. Lacchini [et al.] // *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. – 2017. – Vol. 120, № 3. – P. 284–291.
52. Genomic association analysis of common variants influencing antihypertensive response to hydrochlorothiazide / S. T. Turner, E. Boerwinkle, J. R. O'Connell [et al.] // *Hypertension*. – 2013. – Vol. 62, № 2. – P. 391–397.

53. eNOS and BDKRB2 genotypes affect the antihypertensive responses to enalapril / P. S. Silva, V. Fontana, M. R. Luizon [et al.] // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2013. – Vol. 69, № 2. – P. 167–177.
54. G protein receptor kinase 4 polymorphisms: β -blocker pharmacogenetics and treatment-related outcomes in hypertension / A. G. Vandell, M. T. Lobmeyer, B. E. Gawronski [et al.] // *Hypertension*. – 2012. – Vol. 60, № 4. – P. 957–964.
55. Pharmacogenomic Genome-Wide Meta-Analysis of Blood Pressure Response to β -Blockers / Y. Gong [et al.] // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 2016. – Vol. 100, № 4. – P. 362–370.
56. Effects of ACE and ADD1 gene polymorphisms on blood pressure response to hydrochlorothiazide: a meta-analysis / H. D. Choi, H. Lee, J. T. Kwon [et al.] // *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 2013. – Vol. 51, № 9. – P. 718–725.
57. ACE and alpha-adducin polymorphism as markers of individual response to diuretic therapy / R. R. Correia, A. S. C. Veras, W. R. Tebar [et al.] // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 41, № 3. – P. 398–403.
58. Association of G-protein-coupled receptor kinase 4 haplotypes, but not HSD3B1 or PTP1B polymorphisms with hypertension / S. T. Turner, G. L. Schwartz, A. B. Chapman [et al.] // *Hypertension*. – 2004. – Vol. 37, № 2 Pt 2. – P. 739–743.
59. Genome-Wide and Gene-Based Meta-Analyses Identify Novel Loci Influencing Blood Pressure Response to Hydrochlorothiazide / E. Salvi, Z. Wang, F. Rizzi [et al.] // *Hypertension*. – 2017. – Vol. 69, № 1. – P. 51–59.
60. Association of G-protein-coupled receptor kinase 4 haplotypes, but not HSD3B1 or PTP1 gene polymorphisms, with essential hypertension / T. P. Hiltunen, K. M. Donner, A. P. Sarin [et al.] // *European Heart Journal*. – 2015. – Vol. 36, № 29. – P. 1896–1903.
61. KCNMB1 genotype influences response to verapamil / E. Beitelshes, H. Navare, D. Wang [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Genetics*. – 2007. – Vol. 2, № 4. – P. 362–370.

62. Association of HSD3B1 and HSD3B2 gene polymorphisms with essential hypertension, aldosterone level, and left ventricular structure / M. Shimodaira, T. Nakayama, N. Sato [et al.] // *European Journal of Endocrinology*. – 2010. – Vol. 163, № 4. – P. 671–680.
63. KCNMB1 genotype influences response to verapamil SR and adverse outcomes in the INternational VErapamil SR/Trandolapril STudy (INVEST) / A. L. Beitelshes, Y. Gong, D. Wang [et al.] // *Pharmacogenetics and Genomics*. – 2007. – Vol. 17, № 9. – P. 719–729.
64. Eadon, M. T. Pharmacogenomic studies of hypertension: paving the way for personalized antihypertensive treatment / M. T. Eadon, S. H. Kanuri, A. B. Chapman // *Expert Review of Precision Medicine and Drug Development*. – 2018. – Vol. 3, № 1. – P. 33–47.
65. Organellar Na⁺/H⁺ exchangers: novel players in organelle pH regulation and their emerging functions / R. Ohgaki, S. C. van IJendoorn, M. Matsushita, [et al.] // *Biochemistry*. – 2011. – Vol. 50, № 4. – P. 443–450.
66. Framingham Heart Study 100K Project: genome-wide associations for blood pressure and arterial stiffness / D. Levy, M. G. Larson, E. J. Benjamin [et al.] // *BMC Medical Genetics*. – 2007. – Vol. 8, Suppl. 1. – Article S3.
67. Genome-Wide Prioritization and Transcriptomics Reveal Novel Signatures Associated With Thiazide Diuretics Blood Pressure Response / M. H. Shahin, A. C. Sá, A. Webb [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Genetics*. – 2017. – Vol. 10, № 1. – Article e001404.
68. Pharmacogenetics: from bench to byte--an update of guidelines / J. J. Swen, M. Nijenhuis, A. de Boer [et al.] // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 2011. – Vol. 89, № 5. – P. 662–673.
69. 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.] // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2003. – Vol. 59, № 8-9. – P. 589–592.
70. The CYP2C9 genotype predicts the blood pressure response to irbesartan: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol

- (SILVHIA) trial / P. Hallberg, J. Karlsson, L. Kurland [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2002. – Vol. 20, № 10. – P. 2089–2093.
71. ABCB1 polymorphism and gender affect the pharmacokinetics of amlodipine in Chinese patients with essential hypertension: a population analysis / X. C. Zuo, W. L. Zhang, H. Yuan [et al.] // *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. – 2014. – Vol. 29, № 4. – P. 305–311.
 72. Burckhardt, G. Drug transport by Organic Anion Transporters (OATs) / G. Burckhardt // *Pharmacology & Therapeutics*. – 2012. – Vol. 136, № 1. – P. 106–130.
 73. ACE insertion/deletion genetic polymorphism, serum ACE levels and high dietary salt intake influence the risk of obesity development among the Saudi adult population / J. S. M. Sabir [et al.] // *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. – 2019. – Vol. 20. – Article 147032031987094.
 74. Association of angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism with essential hypertension in south Indian population / R. Krishnan, D. Sekar, S. Karunanithy, S. Subramaniam // *Genes & Diseases*. – 2016. – Vol. 3, № 2. – P. 159–163.
 75. Liu, M. Association between angiotensin converting enzyme gene polymorphism and essential hypertension: A systematic review and meta-analysis / M. Liu, J. Yi, W. Tang // *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. – 2021. – Vol. 22, № 1. – Article 1470320321995074.
 76. Mathew, J. Differences in frequency of the deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene in different ethnic groups / J. Mathew, K. Basheeruddin, S. Prabhakar // *Angiology*. – 2001. – Vol. 52, № 6. – P. 375–379.
 77. Lee, Y. J. ACE gene insertion/deletion polymorphism associated with 1998 World Health Organization definition of metabolic syndrome in Chinese type 2 diabetic patients / Y. J. Lee, J. C. Tsai // *Diabetes Care*. – 2002. – Vol. 25, № 6. – P. 1002–1008.
 78. Saab, Y. B. The geographic distribution of the ACE II genotype: a novel finding / Y. B. Saab, P. R. Gard, A. D. Overall // *Genetical Research*. – 2007. – Vol. 89, № 4. – P. 259–267.

79. Association of insertion/deletion polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene among Malay male hypertensive subjects in response to ACE inhibitors / F. Heidari, R. Vasudevan, S. Z. Mohd Ali [et al.] // *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. – 2015. – Vol. 16, № 4. – P. 872–879.
80. Yu, H. Relationship between polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and the response to angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertensive patients / H. Yu, Y. Zhang, G. Liu // *Hypertension Research*. – 2003. – Vol. 26, № 11. – P. 881–886.
81. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism predicts blood pressure response to angiotensin II receptor type 1 antagonist treatment in hypertensive patients / L. Kurland, H. Melhus, J. Karlsson [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2001. – Vol. 19, № 10. – P. 1783–1787.
82. Pharmacogenetic association of the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism on blood pressure and cardiovascular risk in relation to antihypertensive treatment: the Genetics of Hypertension-Associated Treatment (GenHAT) study / D. K. Arnett, B. R. Davis, C. E. Ford [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111, № 25. – P. 3374–3383.
83. ACE gene polymorphism and losartan treatment in type 2 diabetic patients with nephropathy / H. H. Parving, D. de Zeeuw, M. E. Cooper [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2008. – Vol. 19, № 4. – P. 771–779.
84. Angiotensin-converting enzyme (ACE) I/D and bradykinin B2 receptor T/C genes polymorphism in patients with ACE inhibitors-related cough / M. Rohman, J. Fajar, B. Kuncahyo [et al.] // *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. – 2018. – Vol. 19, № 4. – P. 345–349.
85. Effect of 24-week treatment with telmisartan on myocardial structure and function: relationship to insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene / A. O. Conrady, I. O. Kiselev, N. I. Usachev [et al.] // *The Journal of International Medical Research*. – 2005. – Vol. 33, Suppl 1. – P. 30A–38A.

86. I/D полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у больных ИБС разного пола и возраста / Т. Ю. Реброва, Э. Ф. Муслимова, Н. В. Панова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 10. – С. 77–81.
87. Левицкий, С. Н. Роль полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы в формировании сердечно-сосудистой патологии / С. Н. Левицкий, О. А. Первухина, Н. А. Бебякова // Журнал медико-биологических исследований. – 2016. – № 4. – С. 30–39.
88. Angiotensinogen polymorphisms and elevated blood pressure in the general population: the Copenhagen City Heart Study / A. A. Sethi, B. G. Nordestgaard, B. Agerholm-Larsen [et al.] // Hypertension. – 2001. – Vol. 37, № 3. – P. 875–881.
89. Angiotensinogen gene polymorphisms: relationship to blood pressure response to antihypertensive treatment. Results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA) trial / L. Kurland, U. Liljedahl, J. Karlsson [et al.] // American Journal of Hypertension. – 2004. – Vol. 17, № 1. – P. 8–13.
90. Multilocus effects of the renin-angiotensin-aldosterone system genes on blood pressure response to a thiazide diuretic / L. Frazier, S. T. Turner, G. L. Schwartz [et al.] // The Pharmacogenomics Journal. – 2004. – Vol. 4, № 1. – P. 17–23.
91. Association between angiotensinogen, angiotensin II receptor genes, and blood pressure response to an angiotensin-converting enzyme inhibitor / X. Su, L. Lee, X. Li [et al.] // Circulation. – 2007. – Vol. 115, № 6. – P. 725–732.
92. Genetic variation in renin predicts the effects of thiazide diuretics / C. C. Huang, C. M. Chung, S. I. Hung [et al.] // European Journal of Clinical Investigation. – 2011. – Vol. 41, № 8. – P. 828–835.
93. Angiotensinogen M235T polymorphism and the risk of myocardial infarction and stroke among hypertensive patients on ACE-inhibitors or beta-blockers / H. Schelleman, O. H. Klungel, J. C. Witteman [et al.] // European Journal of Human Genetics. – 2007. – Vol. 15, № 4. – P. 478–484.

94. Polymorphism in the angiotensinogen gene, hypertension, and ethnic differences in the risk of recurrent coronary events / I. Goldenberg, A. J. Moss, D. Ryan [et al.] // *Hypertension*. – 2006. – Vol. 48, № 4. – P. 693–699.
95. The effects of angiotensinogen gene polymorphisms on cardiovascular disease outcomes during antihypertensive treatment in the GenHAT study / A. N. Do, M. R. Irvin, A. I. Lynch [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2014. – Vol. 5. – Article 210.
96. Полиморфизм генов-кандидатов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ACE, AGT, AGTR1) и эффективность лечения артериальной гипертензии. Результаты исследования в Горной Шории / Т. А. Мулерова, Н. И. Морозова, В. Н. Максимов [и др.] // *Системные гипертензии*. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 49–54.
97. The association between angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism and the risk of essential hypertension: a meta-analysis / J. K. Fajar, M. Susanti, B. S. Pikir [et al.] // *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. – 2019. – Vol. 20. – Article 14.
98. Genetic contribution to the acute effects of angiotensin II type 1 receptor blockade / W. Spiering [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2005. – Vol. 23, № 4. – P. 753–758.
99. A1166C angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism may predict hemodynamic response to losartan in patients with cirrhosis and portal hypertension / S. Sookoian, G. Castaño, S. I. García [et al.] // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 100, № 3. – P. 636–642.
100. The relationship between the plasma concentration of irbesartan and the antihypertensive response is disclosed by an angiotensin II type 1 receptor polymorphism: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs. Atenolol (SILVHIA) Trial / L. Kurland, P. Hallberg, H. Melhus [et al.] // *American Journal of Hypertension*. – 2008. – Vol. 21, № 7. – P. 836–839.
101. Haplotype association and synergistic effect of human aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphisms causing susceptibility to essential hypertension in

- Indian patients / U. M. Vamsi, N. Swapna, G. Padma [et al.] // *Clinical and Experimental Hypertension*. – 2016. – Vol. 38, № 8. – P. 659–665.
102. Contribution of rs1799998 polymorphism in CYP11B2 gene in susceptibility to preeclampsia / K. R. V. Bezerra, S. C. S. V. Tanaka, V. R. S. Silva [et al.] // *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil* – 2020. – Vol. 20, №2. – 467-471.
103. Impact of aldosterone synthase gene C-344T polymorphism on IgA nephropathy / C. Bantis, P. J. Heering, M. Siekierka-Harreis [et al.] // *Renal Failure*. – 2011. – Vol. 33, № 4. – P. 393–397.
104. Variants of the CYP11B2 gene predict response to therapy with candesartan / J. R. Ortlepp, P. Hanrath, V. Mevissen [et al.] // *European Journal of Pharmacology*. – 2002. – Vol. 445, № 1–2. – P. 151–152.
105. Associations between human aldosterone synthase CYP11B2 (-344T/C) gene polymorphism and antihypertensive response to valsartan in Chinese patients with essential hypertension / X. Ji, H. Qi, D. B. Li [et al.] // *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. – 2015. – Vol. 8, № 1. – P. 1173–1177.
106. Фармакогенетические аспекты терапии эпросартаном у больных эссенциальной гипертонией узбекской национальности с учетом полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы / Д.Р. Курбанова, Н.З. Срожидинова, Н.Б. Турсунова, М.Р. Елисеева // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2009. – Т. 8, № 3. – С. 41-46.
107. Structural Basis of Single-Nucleotide Polymorphisms in Cytochrome P450 2C9 / K. Maekawa, M. Adachi, Y. Matsuzawa [et al.] // *Biochemistry*. – 2017. – Vol. 56, № 41. – P. 5476–5480.
108. Structure of Cytochrome P450 2C9*2 in Complex with Losartan: Insights into the Effect of Genetic Polymorphism / S. J. Parikh, C. M. Evans, J. O. Obi [et al.] // *Molecular Pharmacology*. – 2020. – Vol. 98, № 5. – P. 529–539.
109. Functional characterization of 32 CYP2C9 allelic variants / Y. Niinuma, T. Saito, M. Takahashi [et al.] // *The Pharmacogenomics Journal*. – 2014. – Vol. 14, № 2. – P. 107–114.

110. Pharmacokinetics of losartan and its metabolite E-3174 in relation to the CYP2C9 genotype / U. Yasar, C. Forslund-Bergengren, G. Tybring [et al.] // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 2002. – Vol. 71, № 1. – P. 89–98.
111. Genetic variations of CYP2C9 in 724 Japanese individuals and their impact on the antihypertensive effects of losartan / T. Yin, K. Maekawa, K. Kamide [et al.] // *Hypertension Research*. – 2008. – Vol. 31, № 8. – P. 1549–1557.
112. Influence of CYP2C9 Genetic Polymorphisms on the Pharmacokinetics of Losartan and Its Active Metabolite E-3174: A Systematic Review and Meta-Analysis / Y. A. Park, Y. B. Song, J. Yee [et al.] // *Journal of Personalized Medicine*. – 2021. – Vol. 11, № 7. – Article 617.
113. CYP2C9*3 allelic variant is associated with metabolism of irbesartan in Chinese population / X. Hong, S. Zhang, G. Mao [et al.] // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2005. – Vol. 61, № 9. – P. 627–634.
114. 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 and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*. – 2006. – Vol. 28, № 1. – P. 19–24.
115. CYP2C9*3 and *13 alleles significantly affect the pharmacokinetics of irbesartan in healthy Korean subjects / C. I. Choi, M. J. Kim, E. K. Chung [et al.] // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2012. – Vol. 68, № 2. – P. 149–154.
116. Association of Cytochrome P450 2C9*3 and Angiotensin II Receptor 1 (1166A>C) Gene Polymorphisms With the Antihypertensive Effect of Irbesartan / H. Dong, F. Z. Wang, K. Shi [et al.] // *American Journal of Hypertension*. – 2021. – Vol. 34, № 1. – P. 121.
117. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach / R.M. Nixon, E. Müller, A. Lowy, H. Falvey // *International journal of clinical practice*. – 2009. – Vol. 63, № 5. – P. 766–775.
118. Государственный реестр лекарственных средств: офиц. сайт. – URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (дата обращения: 29.11.2024).

119. Карева, Е. Н. Эволюция сартанов или все ли сартаны одинаковы? / Е. Н. Карева // Клиническая фармакология и терапия. – 2016. – Т. 25, № 3. – С. 11–21.
120. Hill, R. D. Angiotensin II Receptor Blockers (ARB) / R. D. Hill, P. N. Vaidya // StatPearls. – StatPearls Publishing, 2023.
121. Omboni, S. Angiotensin Receptor Blockers Versus Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors for the Treatment of Arterial Hypertension and the Role of Olmesartan / S. Omboni, M. Volpe // Advances in Therapy. – 2019. – Vol. 36, № 2. – P. 278–297.
122. Abraham, H. M. The comparative efficacy and safety of the angiotensin receptor blockers in the management of hypertension and other cardiovascular diseases / H. M. Abraham, C. M. White, W. B. White // Drug Safety. – 2015. – Vol. 38, № 1. – P. 33–54.
123. Xie, M. Efficacy of single-pill combination in uncontrolled essential hypertension: A systematic review and network meta-analysis / M. Xie, T. Tang, H. Liang // Clinical Cardiology. – 2023. – Vol. 46, № 8. – P. 886–898.
124. CHMP. Irbesartan Teva, INN-irbesartan: офиц. сайт. – URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/irbesartan-teva-epar-product-information_en.pdf (дата обращения 28.11.2024)
125. Bioequivalence study of 300 mg irbesartan film-coated tablets preparations in healthy Thai volunteers / P. Puranajoti, P. Werarak, B. Intawong [et al.] // Thai Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2013. – Vol. 37, № 4. – P. 186–193.
126. Angiotensin II receptor blockade in normotensive subjects: A direct comparison of three AT1 receptor antagonists / L. Mazzolai, M. Maillard, J. Rossat [et al.] // Hypertension. – 1999. – Vol. 33, № 3. – P. 850–855.
127. A randomised, double-blind comparison of the angiotensin II receptor antagonist, irbesartan, with the full dose range of enalapril for the treatment of mild-to-moderate hypertension / A. Mimran, L. Ruilope, L. Kerwin [et al.] // Journal of Human Hypertension. – 1998. – Vol. 12, № 3. – P. 203–208.

128. Valsartan: more than a decade of experience / H. R. Black, J. Bailey, D. Zappe, R. Samuel // *Drugs*. – 2009. – Vol. 69, № 17. – P. 2393–2414.
129. Резник, Е. В. Новые рекомендации ACC/АНА и ESC/ESH по артериальной гипертонии / Е. В. Резник, И. Г. Никитин // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2018. – Т. 17, № 5. – С. 99–119.
130. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024 / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2024. – Т. 29, № 9. – С. 6117.
131. Quarter-dose quadruple combination therapy for initial treatment of hypertension: placebo-controlled, crossover, randomised trial and systematic review / C. K. Chow, J. Thakkar, A. Bennett [et al.] // *Lancet*. – 2017. – Vol. 389, № 10073. – P. 1035–1042.
132. Marino, M. R. Pharmacokinetics of irbesartan are not altered in special populations / M. R. Marino, N. N. Vachharajani // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. – 2002. – Vol. 40, № 1. – P. 112–122.
133. The effects of age and gender on the pharmacokinetics of irbesartan / N. N. Vachharajani, W. C. Shyu, R. A. Smith, D. S. Greene // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 1998. – Vol. 46, № 6. – P. 611–613.
134. The pharmacokinetics of irbesartan in renal failure and maintenance hemodialysis / D. A. Sica, M. R. Marino, J. L. Hammett [et al.] // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 1997. – Vol. 62, № 6. – P. 610–618.
135. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of irbesartan in patients with hepatic cirrhosis / M. R. Marino, K. M. Langenbacher, R. H. Raymond [et al.] // *Journal of Clinical Pharmacology*. – 1998. – Vol. 38, № 4. – P. 347–356.
136. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of irbesartan in heart failure / J. B. Kostis, N. N. Vachharajani, O. W. Hadjilambris [et al.] // *Journal of Clinical Pharmacology*. – 2001. – Vol. 41, № 9. – P. 935–942.
137. Pharmacokinetics of multiple doses of valsartan in patients with heart failure / P. P. Prasad, C. M. Yeh [et al.] // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. – 2002. – Vol. 40, № 5. – P. 801–807.

138. Benge, C. D. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of valsartan in the post-myocardial infarction population / C. D. Benge, J. A. Muldowney III // *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. – 2012. – Vol. 8, № 11. – P. 1469–1482.
139. Pharmacokinetics and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with mild and moderate hepatic impairment / K. M. Kulmatycki, T. Langenickel, W. H. Ng [et al.] // *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 2017. – Vol. 55, № 9. – P. 728–739.
140. Caldeira, D. Tolerability of angiotensin-receptor blockers in patients with intolerance to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a systematic review and meta-analysis / D. Caldeira, C. David, C. Sampaio // *American Journal of Cardiovascular Drugs*. – 2012. – Vol. 12, № 4. – P. 263–277.
141. Comparative efficacy of two angiotensin II receptor antagonists, irbesartan and losartan in mild-to-moderate hypertension / K. Kassler-Taub, T. Littlejohn, W. Elliott [et al.] // *American Journal of Hypertension*. – 1998. – Vol. 11, № 4 Pt 1. – P. 445–453.
142. An elective-titration study of the comparative effectiveness of two angiotensin II-receptor blockers, irbesartan and losartan / S. Oparil, R. Guthrie, A. J. Lewin [et al.] // *Clinical Therapeutics*. – 1998. – Vol. 20, № 3. – P. 398–409.
143. The effects of irbesartan added to hydrochlorothiazide for the treatment of hypertension in patients non-responsive to hydrochlorothiazide alone / J. Rosenstock, L. Rossi, C. S. Lin [et al.] // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. – 1998. – Vol. 23, № 6. – P. 433–440.
144. The antihypertensive efficacy of the combination of irbesartan and hydrochlorothiazide assessed by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring / P. Howe, P. Phillips, R. Saini, K. Kassler-Taub // *Clinical and Experimental Hypertension*. – 1999. – Vol. 21, № 8. – P. 1373–1396.
145. Neutel, J. M. Ambulatory blood pressure comparison of the anti-hypertensive efficacy of fixed combinations of irbesartan/hydrochlorothiazide and losartan/hydrochlorothiazide in patients with mild-to-moderate hypertension / J. M.

- Neutel, D. Smith // The Journal of International Medical Research. – 2005. – Vol. 33, № 6. – P. 620–631.
146. Efficacy and tolerability of once-daily 160 mg valsartan in Chinese patients with mild to moderate hypertension / N. Sun, Y. Feng, P. Gao [et al.] // Experimental and Therapeutic Medicine. – 2017. – Vol. 13, № 3. – P. 1109–1116.
147. Efficacy and tolerability of combination therapy with valsartan/hydrochlorothiazide in the initial treatment of severe hypertension / D. A. Calhoun, R. D. Glazer, F. S. Pettyjohn [et al.] // Current Medical Research and Opinion. – 2008. – Vol. 24, № 8. – P. 2303–2311.
148. PharmGKB: офиц. сайт. – URL: <https://www.pharmgkb.org/> (дата обращения: 03.12.2024).
149. Сычев, Д. А. Проект рекомендаций по изучению биотрансформации и транспортеров новых лекарственных средств: дизайн исследований, анализ данных и внесение информации в инструкции по применению / Д. А. Сычев, В. Г. Кулес, Н. Н. Каркищенко // Биомедицина. – 2008. – № 2. – С. 5–19.
150. Luizon, M. R. Pharmacogenomics of Hypertension and Preeclampsia: Focus on Gene-Gene Interactions / M. R. Luizon, D. A. Pereira, V. C. Sandrim // Frontiers in Pharmacology. – 2018. – Vol. 9. – Article 168.
151. Padmanabhan, S. Towards Precision Medicine for Hypertension: A Review of Genomic, Epigenomic, and Microbiomic Effects on Blood Pressure in Experimental Rat Models and Humans / S. Padmanabhan, B. Joe // Physiological Reviews. – 2017. – Vol. 97, № 4. – P. 1469–1528.
152. Torrellas, C. Benefits of Pharmacogenetics in the Management of Hypertension / C. Torrellas // Journal of Pharmacogenomics & Pharmacoproteomics. – 2014. – Vol. 5. – Article 126.
153. Zanger, U. Pharmacogenetics – Challenges and Opportunities Ahead / U. Zanger // Frontiers in Pharmacology. – 2010. – Vol. 1. – Article 112.
154. Анализ частоты встречаемости полиморфизмов генов CYP2C9, AGTR1, AGT, ACE, CYP11B2 у пациентов с впервые выявленной артериальной

- гипертензией 1–2 степеней / Е. В. Реброва, Е. В. Ших, Р. Е. Казаков [et al.] // Фарматека. – 2023. – Т. 30, № 14. – С. 78–86.
155. Реброва, Е. В. Влияние генетического полиморфизма генов, кодирующих мишень действия, на эффективность антигипертензивной терапии / Е. В. Реброва, Е. В. Ших // Клиническая фармакология и терапия. – 2024. – Т. 33, № 1. – С. 59–66.
156. Анализ ассоциаций полиморфных маркеров генов CYP2C9, AGTR1, AGT, ACE, CYP11B2 с достижением целевых цифр артериального давления у пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией 1–2 степеней через 3 недели фармакотерапии блокаторами рецепторов ангиотензина II / Е.В. Реброва, Е.В. Ших, С.А. Соловьева [и др.] // Фарматека. – 2024. – Т. 9. – С. 40–45.
157. Реброва, Е. В. Анализ частоты встречаемости полиморфизмов гена CYP2C9 у пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией I–II степени / Е. В. Реброва, Е. В. Ших // Фармакология и фармакотерапия. – 2023. – Т. 3. – С. 14–16.
158. Реброва, Е. В. Клинико-фармакологические особенности и место ирбесартана в лечении сердечно-сосудистых заболеваний / Е. В. Реброва, Е. В. Ших, А. Ю. Рязанова // Клиническая фармакология и терапия. – 2022. – Т. 31, № 2. – С. 57–62.
159. Реброва, Е. В. Исследование частоты аллельных вариантов гена CYP2C9 в популяции г. Москвы у пациентов с АГ I–II степени, получающих фармакотерапию ирбесартаном / Е. В. Реброва // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2023. – № 2. – С. 28–29.
160. Оценка взаимосвязи минимальной равновесной концентрации блокаторов рецепторов ангиотензина II с полиморфными маркерами генов CYP2C9 (Arg144Cys), CYP2C9 (Ile359Leu), AGTR1 (A1166C), AGT (Met235Thr, C4072T), ACE (I/D), CYP11B2 (C-344T) и показателями офисного артериального давления / Е.В. Реброва, Е.В. Ших, В.В. Смирнов [и др.] // Фармация и фармакология. – 2025. – Т. 12, № 3. – С. 247–262.

161. Реброва, Е.В. Анализ ассоциаций полиморфных маркёров генов CYP2C9 (Arg144Cys), CYP2C9 (Ile359Leu), с риском развития гипотензии у пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией 1-2 степени через 3 недели фармакотерапии блокаторами рецепторов ангиотензина II / Е.В. Реброва, Е.В. Ших // Фармакология и фармакотерапия. – 2025. – Т. 1. – С. 31–34.
162. Патент № 2838951 Российская Федерация, МПК А61В 5/00. Способ выбора стартовой антигипертензивной терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II у пациентов с артериальной гипертензией 1-2 степени № 2024134423 : заявл. 18.11.2024 : опубл. 24.04.2025 / Реброва Е.В., Ших Е.В., Дроздов В.Н., Казаков Р.Е. //
163. Реброва, Е.В. Оценка влияния минимальной равновесной концентрации блокаторов рецепторов ангиотензина II на динамику значений офисного АД у пациентов с впервые выявленной АГ 1-2 степени / Е.В. Реброва, Е.В. Ших // Фарматека. – 2025. – Т. 32, № 1. – С. 50–56.
164. Реброва, Е.В. Оценка влияния генетического полиморфизма гена CYP2C9 (Ile359Leu) на частоту достижения целевых цифр артериального давления через 3 недели и через 3 месяца терапии блокаторами рецептора ангиотензина II / Е.В. Реброва // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2025. – Т. 24, № 6S. – С. 24.
165. Реброва, Е.В. Оценка влияния генетического полиморфизма гена CYP2C9 (Arg144Cys) на частоту достижения целевых цифр артериального давления через 3 недели и через 3 месяца терапии блокаторами рецептора ангиотензина II / Е.В. Реброва // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2025. – Т. 24, № 6S. – С. 24.
166. Реброва, Е.В. Оценка влияния генетического полиморфизма гена AGTR1 (A1166C) на показатели офисного артериального давления на фоне терапии блокаторами рецептора ангиотензина II // Кардиоваскулярная терапия и профилактика / Е.В. Реброва // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2025. – Т. 24, № 6S. – С. 24.

167. Этнические особенности носительства сочетаний генотипов CYP2C9 и VKORC1 среди пациентов с кардиоэмболическим ишемическим инсультом / Т. Я. Николаева [и др.] // Consilium Medicum. – 2020. – Т. 22, № 2. – С. 9–12.
168. Полигенные ассоциации полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при эссенциальной артериальной гипертензии / О. С. Павлова [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2016. – Т. 22, № 3. – С. 253–262.
169. Aldosterone synthase gene C-344T polymorphism as a risk factor of early left ventricular remodeling in young hypertensive patients with obesity / O. Yakimenko, K. Chernyshova, V. Bondar [et al.] // Georgian Medical News. – 2021. – № 320. – P. 77–85.
170. Полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента ACE существенно увеличивает риск развития преэклампсии / Е. В. Тимохина [et al.] // Биохимия. – 2019. – Т. 84, № 2. – С. 281–287.
171. Association between M235T-AGT and I/D-ACE polymorphisms and carotid atheromatosis in hypertensive patients: A cross-sectional study / O. Mocan [et al.] // In Vivo. – 2020. – Vol. 34, № 5. – P. 2811–2819.
172. Реброва, Е.В. Связь I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента и уровня офисного артериального давления на фоне терапии блокаторами рецептора ангиотензина II / Е.В. Реброва // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, №6S. – С.20.
173. Реброва, Е.В. Связь I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента и уровня вариабельности артериального давления на фоне терапии блокаторами рецептора ангиотензина II / Е.В. Реброва // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, №6S. – С.20.
174. Реброва, Е.В. Связь I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента и динамики средних показателей дневного и ночного артериального давления на фоне терапии блокаторами рецептора ангиотензина II / Е.В. Реброва // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, №6S. – С.19.

175. Реброва, Е.В. Влияние инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента на эффективность антигипертензивной терапии блокаторами рецептора ангиотензина II / Е. В. Реброва, Е. В. Ших // Фармация и фармакология. – 2023. – Т. 11, № 6. – С. 494–508.
176. Shalaeva, E. V. What is resistant arterial hypertension? / Shalaeva E. V., Messerli F. H. // Blood Press. – 2023. – Vol. 32, № 1. – Article 2185457.
177. Arterial hypertension - Clinical trials update 2021 / Al Ghorani H. [et al.] // Nutr Metab Cardiovasc Dis. – 2022. – Vol. 32, № 1. – P. 21–31.
178. Ott, C. Diagnosis and treatment of arterial hypertension 2021 / Ott C., Schmieder R. E. // Kidney Int. – 2022. – Vol. 101, № 1. – P. 36–46.
179. Реброва, Е.В. Влияние полиморфизма С-344Т гена альдостеронсинтазы на вариабельность антигипертензивной терапии блокаторами рецептора ангиотензина II: открытое рандомизированное контролируемое клиническое исследование / Е. В. Реброва, Е. В. Ших, Н. Б. Лазарева // Фармация и фармакология. – 2024. – Т. 12, № 2. – С. 92–104.
180. Реброва, Е.В. Влияние полиморфизма М235Т гена ангиотензиногена на офисное артериальное давление на фоне терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II / Е. В. Реброва, Е. В. Ших // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2024. – Т. 20, № 5. – С. 506–513.
181. Реброва, Е.В. Оценка влияния полиморфного маркера *M235T* гена ангиотензиногена на динамику показателей суточного мониторинга артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией I–II степени / Е.В. Реброва, Е.В. Ших // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2024. – Т. 22, № 4. – С. 389–397.
182. The relationship between angiotensinogen gene polymorphisms and essential hypertension in a Northern Han Chinese population / H. Li, Z. Du, L. Zhang [et al.] // Angiology. – 2014. – Vol. 65, № 7. – P. 614–619.
183. Polymorphisms in the Renin-Angiotensin System and eNOS Glu298Asp Genes Are Associated with Increased Risk for Essential Hypertension in a Mexican

- Population / Isordia-Salas I., Santiago-Germán D., Flores-Arizmendi A., Leños-Miranda A. // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2023. – Article 4944238.
184. Angiotensinogen single nucleotide polymorphisms, elevated blood pressure, and risk of cardiovascular disease / Sethi A. A., Nordestgaard B. G., Grønholdt M. L. [et al.] // *Hypertension.* – 2003. – Vol. 41, № 6. – P. 1202–1211.
185. Association of RAAS gene polymorphisms with susceptibility to essential hypertension in military secret service personnel / Cao Y. [et al.] // *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi.* – 2022. – Vol. 40, № 7. – P. 504–508.
186. Distributive characteristics of the CYP2C9 and AGTR1 genetic polymorphisms in Han Chinese hypertensive patients: a retrospective study / K. Chen, P. Xiao, G. Li [et al.] // *BMC Cardiovascular Disorders.* – 2021. – Vol. 21, № 1. – Article 73.
187. Association of AGTR1 A1166C and CYP2C9*3 Gene Polymorphisms with the Antihypertensive Effect of Valsartan / Y. Liu, X. Kong, Y. Jiang [et al.] // *International Journal of Hypertension.* – 2022. – Article 7677252.
188. Personalized antihypertensive treatment guided by pharmacogenomics in China / Z. L. Xiao, M. Yang, X. B. Chen, X. M. Xie, M. F. Chen // *Cardiovascular Diagnosis and Therapy.* – 2022. – Vol. 12, № 5. – P. 635–645. – DOI: 10.21037/cdt-22-154.
189. Реброва, Е. В. Оценка влияния полиморфного маркера A1166C гена рецептора к ангиотензину II 1-го типа (AGTR1) на динамику показателей суточного мониторинга артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией 1–2-й степени / Е. В. Реброва, Е. В. Ших // *Биомедицина.* – 2024. – Т. 20, № 3Е. – С. 248–258.
190. Association between human atrial natriuretic peptide Val7Met polymorphism and baseline blood pressure, plasma trough irbesartan concentrations, and the antihypertensive efficacy of irbesartan in rural Chinese patients with essential hypertension / S. Zhang, G. Mao, Y. Zhang [et al.] // *Clinical Therapeutics.* – 2005. – Vol. 27, № 11. – P. 1774–1784.
191. A gender-specific association of the polymorphism Ile197Met in the kininogen 1 gene with plasma irbesartan concentrations in Chinese patients with essential

- hypertension / S. Hu, J. Cheng, J. Weinstock [et al.] // Journal of Human Hypertension. – 2018. – Vol. 32, № 11. – P. 781–788.
192. The Effects of Sacubitril/Valsartan Compared to Olmesartan on the Blood Pressure and Glucolipid Metabolism in DM Patients with Primary Hypertension / S. Zhang, Z. Yin, Z. F. Li [et al.] // Cardiovascular Drugs and Therapy. – 2024. – Vol. 38, № 6. – P. 1349–1358.
 193. Sacubitril/Valsartan for Blood Pressure Lowering in Non-Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease Stage 3-5 Patients With Hypertension: A Multicenter Clinical Study / Y. Yan, X. Li, J. Cao [et al.] // Journal of Clinical Hypertension. – 2025. – Vol. 27, № 1. – Article e14969.
 194. Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan Versus Amlodipine in Japanese Patients With Essential Hypertension: A Randomized, Multicenter, Open-Label, Noninferiority Study (PARASOL Study) / K. Yamamoto, D. Yarimizu, A. Shimanishi [et al.] // Journal of Clinical Hypertension. – 2025. – Vol. 27, № 1. – Article e14938.
 195. Efficacy and Safety of Low-Dose Triple and Quadruple Combination Pills vs Monotherapy, Usual Care, or Placebo for the Initial Management of Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis / N. Wang, P. Rueter, E. Atkins [et al.] // JAMA Cardiology. – 2023. – Vol. 8, № 6. – P. 606–611.
 196. Rationale and Design of a Randomized, Open-Label, Parallel-Group Study of Esaxerenone Versus Angiotensin Receptor Blockers in Older Patients With Uncontrolled Hypertension on Calcium Channel Blocker Monotherapy (ESCORT-HT) / K. Kario, T. Katsuya, T. Shimosawa [et al.] // Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.). – 2025. – Vol. 27, № 1. – P. e14947.
 197. Ngo, L. Effects of hydrochlorothiazide and amlodipine on single oral dose pharmacokinetics of valsartan in healthy Korean subjects: Population model-based approach/ Ngo L., Cho H.Y., Lee Y.B.// European Journal of Pharmaceutical Sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences. – 2018. – Vol. 118. – P. 154–164.

198. Hedaya, M.A Pharmacokinetic interactions of valsartan and hydrochlorothiazide: an open-label, randomized, 4-period crossover study in healthy Egyptian male volunteers/ Hedaya M.A., Helmy S.A.// *Clinical Therapeutics*. – 2013. – T. 35, № 6. – C. 846–861.
199. Hedaya, M.A. Modeling of the pharmacokinetic/pharmacodynamic interaction between irbesartan and hydrochlorothiazide in normotensive subjects / Hedaya M.A., Helmy S.A.// *Biopharmaceutics & Drug Disposition*. – 2015. – Vol. 36, № 4. – P. 216–231.
200. Plasma Trough Concentrations of Antihypertensive Drugs for the Assessment of Treatment Adherence: A Meta-Analysis / E.H. Groenland, M.E.A.M. van Kleef, M.L. Bots [et al.] // *Hypertension* (Dallas, Tex. : 1979). – 2021. – T. 77, № 1. – C. 85–93.
201. Indexed plasma drug concentrations for drug adherence screening in hypertensive patients/ Sandbaumbhüter F.A., Haschke M., Vogt B., Bohlender J.// *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. – 2018. – T. 67, №3. – P. 119-126.
202. Evaluation of the dose-related concentration approach in therapeutic drug monitoring of diuretics and β -blockers – drug classes with low adherence in antihypertensive therapy/ S. Ritscher, M. Hoyer, C. Wunder [et al.] // *Scientific Reports*. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 15652.
203. First-line combination therapy versus first-line monotherapy for primary hypertension/ J. Garjón, L.C. Saiz, A. Azparren [et al.] // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2020. – Vol. 2, № 2. – P. CD010316.
204. The BErgamo NEphrologic DIabetes Complications Trial (BENEDICT): design and baseline characteristics/ BENEDICT Group// *Controlled Clinical Trials*. – 2003. – Vol. 24, № 4. – P. 442–461.
205. Effects of verapamil added-on trandolapril therapy in hypertensive type 2 diabetes patients with microalbuminuria: the BENEDICT-B randomized trial/ P. Ruggenti, A. Fassi, A. Ilieva [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2011. – Vol. 29, № 2. – P. 207–216.

206. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes: preterax in albuminuria regression: PREMIER/ C.E. Mogensen, G. Viberti, S. Halimi [et al.] // Hypertension (Dallas, Tex.: 1979). – 2003. – Vol. 41, № 5. – P. 1063–1071.
207. A comparison between diuretics and angiotensin-receptor blocker agents in patients with stage I hypertension (PREVER-treatment trial): study protocol for a randomized double-blind controlled trial/ F.D. Fuchs, S.C. Fuchs, L.B. Moreira [et al.] // Trials. – 2011. – Vol. 12, № 53. – 35Z.
208. Effectiveness of chlorthalidone/amiloride versus losartan in patients with stage I hypertension: results from the PREVER-treatment randomized trial/ F.D. Fuchs, L.C. Scala, J.F. Vilela-Martin [et al.] // Journal of Hypertension. – 2016. – Vol. 34, № 4. – P. 798–806.
209. Amelioration of arterial properties with a perindopril-indapamide very-low-dose combination/ R.G. Asmar, G.M. London, M.E. O'Rourke [et al.] // Journal of Hypertension. Supplement : official journal of the International Society of Hypertension. – 2001. – Vol. 19, № 4. – P. S15–S20.
210. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol/ R.G. Asmar, G.M. London, M.E. O'Rourke [et al.] // Hypertension (Dallas, Tex.: 1979). – 2001. – Vol. 38, № 4. – P. 922–926.
211. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol/ G.M. London, R.G. Asmar, M.F. O'Rourke [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2004. – Vol. 43, № 1. – P. 92–99.
212. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure monitoring efficacy of perindopril/indapamide first-line combination in hypertensive patients: the REASON study/ J.M. Mallion, B. Chamontin, R. Asmar [et al.] // American Journal of Hypertension. – 2004. – Vol. 17, № 3. – P. 245–251.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

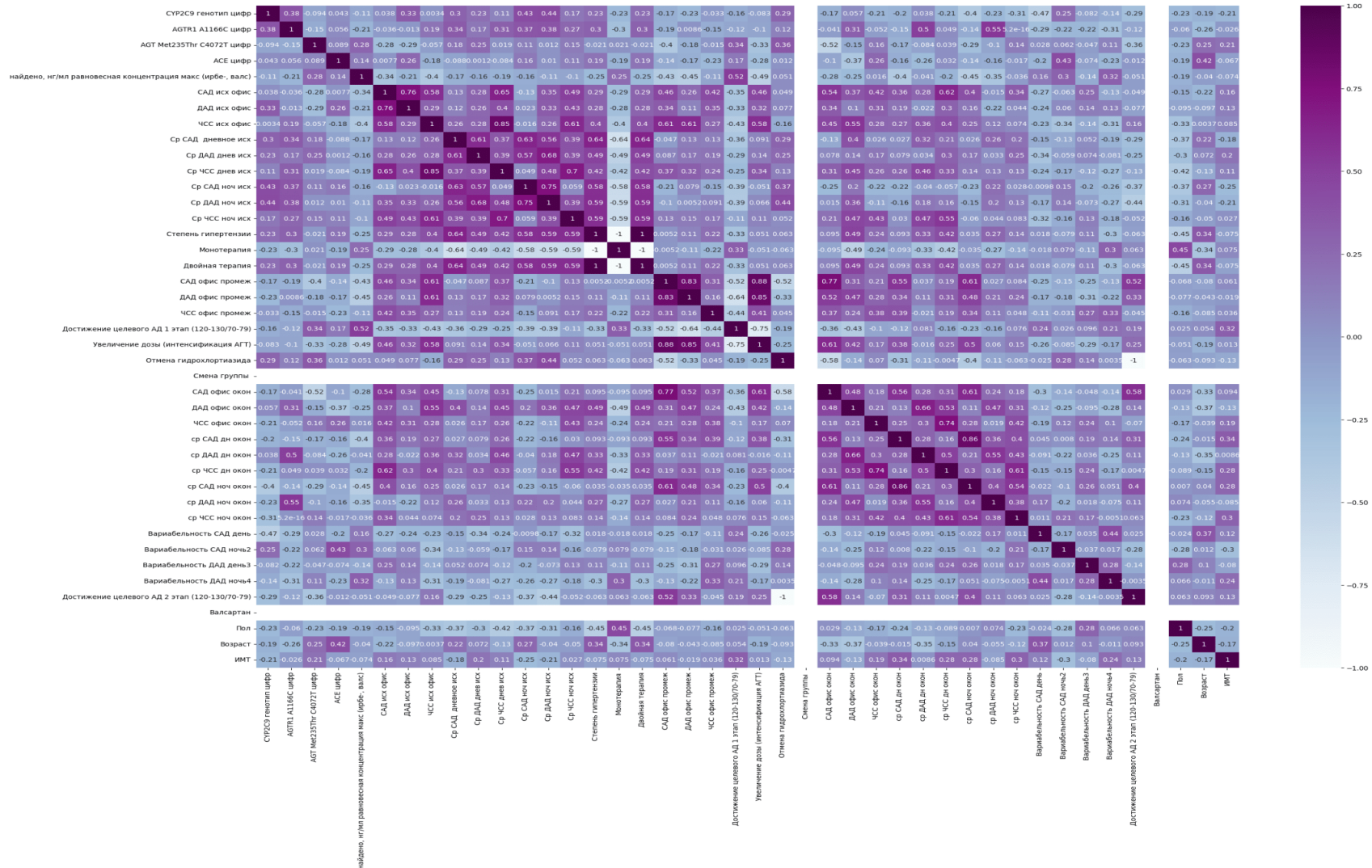


Рисунок А.1 – Тепловая карта корреляции анализируемых показателей среди пациентов группы валсартана

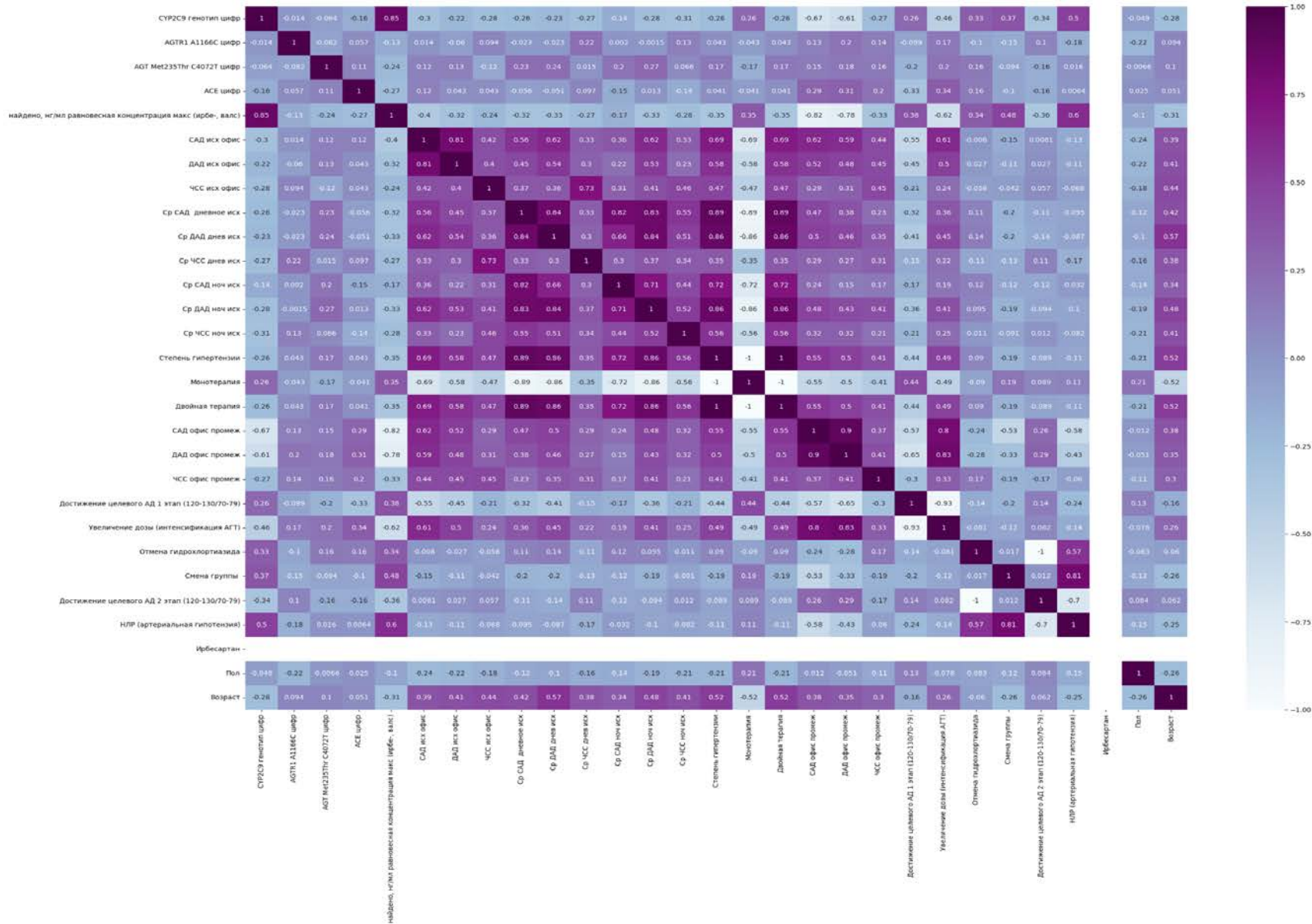


Рисунок А.2 – Тепловая карта корреляции анализируемых показателей среди пациентов группы ирбесартана

При построении тепловой карты корреляции использовался Python 3 с библиотеками расширения Pandas, Numpy, Seaborn. Каждая переменная представлена строкой и столбцом, а ячейки показывают корреляцию между ними. Цвет каждой ячейки представляет силу корреляции, более темные цвета указывают на более сильные корреляции. Если обе переменные имеют тенденцию увеличиваться или уменьшаться вместе, коэффициент положителен, а линия, представляющая корреляцию наклонена вверх, если одна переменная имеет тенденцию увеличиваться, а другая уменьшаться, коэффициент отрицателен, а линия – наклонена вниз.