

*На правах рукописи*



**Реброва Екатерина Владиславовна**

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

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Научный консультант:**

Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук,  
профессор

**Ших Евгения Валерьевна**

**Официальные оппоненты:**

**Лопатин Юрий Михайлович** – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, кафедра кардиологии, сердечно-сосудистой и торакальной хирургии, заведующий кафедрой

**Батищева Галина Александровна** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра клинической фармакологии, заведующий кафедрой

**Якушева Елена Николаевна** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармакологии, заведующий кафедрой

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «28» октября 2025 г. на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.20 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бул., д. 37/1 и на сайте организации <https://www.sechenov.ru>.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор медицинских наук, профессор

**Дроздов Владимир Николаевич**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы диссертации

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 (GBD, 2020). 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 (ВОЗ, 2023). 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 (ВОЗ, 2023). 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 (Росстат, 2023).

Патофизиология АГ включает в себя сложные взаимодействия между факторами окружающей среды, образа жизни, генетическими, нейрогуморальными, работы систем органов (серечно-сосудистой системы (ССС), центральной нервной системы, почек), а также особенностями сосудистых и иммунных механизмов (Navaneethabalakrishnan S. et al. 2022), а ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет определяющую роль в регуляции уровня артериального давления (АД) (Fountain, J.H. et al., 2023).

Блокаторы РААС, к которым относят блокаторы ангиотензина II (БРА) и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) являются основными классами лекарственных средств (ЛС) для лечения АГ (РКО, 2024; ESC, 2024).

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 АД, но и способствуют межиндивидуальной вариабельности ответа на антигипертензивное лечение (Rysz J. et al., 2020).

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*, *SAMK1D*, *FUT4*, *SCNN1G*, *CYP11B2*, *NPHS1*, *CYP2C9*, *OATP1B1*, формируя два типа полиморфных биомаркеров – фармакокинетические (оказывающие влияние на уровень концентрации активного вещества в плазме) и фармакодинамические (Rysz J. et al., 2020).

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 (Darwish I.A., 2021).

Валсартан не подвергается выраженному метаболизму, имеет значимо более низкие значения фармакокинетических параметров (биодоступность, объем распределения, период полувыведения, однако, является наиболее изученным БРА (Wu Q., 2020).

Большинство однонуклеотидных полиморфизмов, связанных с риском развития АГ и/или эффективностью, безопасностью антигипертензивной терапии, демонстрируют плейотропные ассоциации (Padmanabhan S., 2020). 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 (Garimella P.S. et al., 2023)

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 (Shah W.A. et al., 2023; Wang Z., 2023; Li X. et al., 2016; Kurland L. et al., 2002; Correia R.R. et al., 2023).

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 органных 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, клинико-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), *AGTRI* (rs5186), *AGT* (rs699), *CYP11B2* (rs1799998), *ACE* (rs4646994) среди пациентов с артериальной гипертензией Московского региона.
2. Изучить ассоциации генетических полиморфизмов генов *CYP2C9* (Arg144Cys, Ile359Leu), *AGTRI* (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), *AGTRI* (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 гидрохлортиазидом 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 гидрохлортиазидом 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 тандемной 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 фармакодинамики 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), *AGTRI* (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.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Материалы и методы исследования

Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие на участие в исследовании. Испытуемые ранее не получали антигипертензивной терапии (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 и валсартан в монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом 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 фармакотерапии. 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.

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 1 представлена схема рандомизированного комплексного фармакогенетического, фармакокинетического клинического исследования.

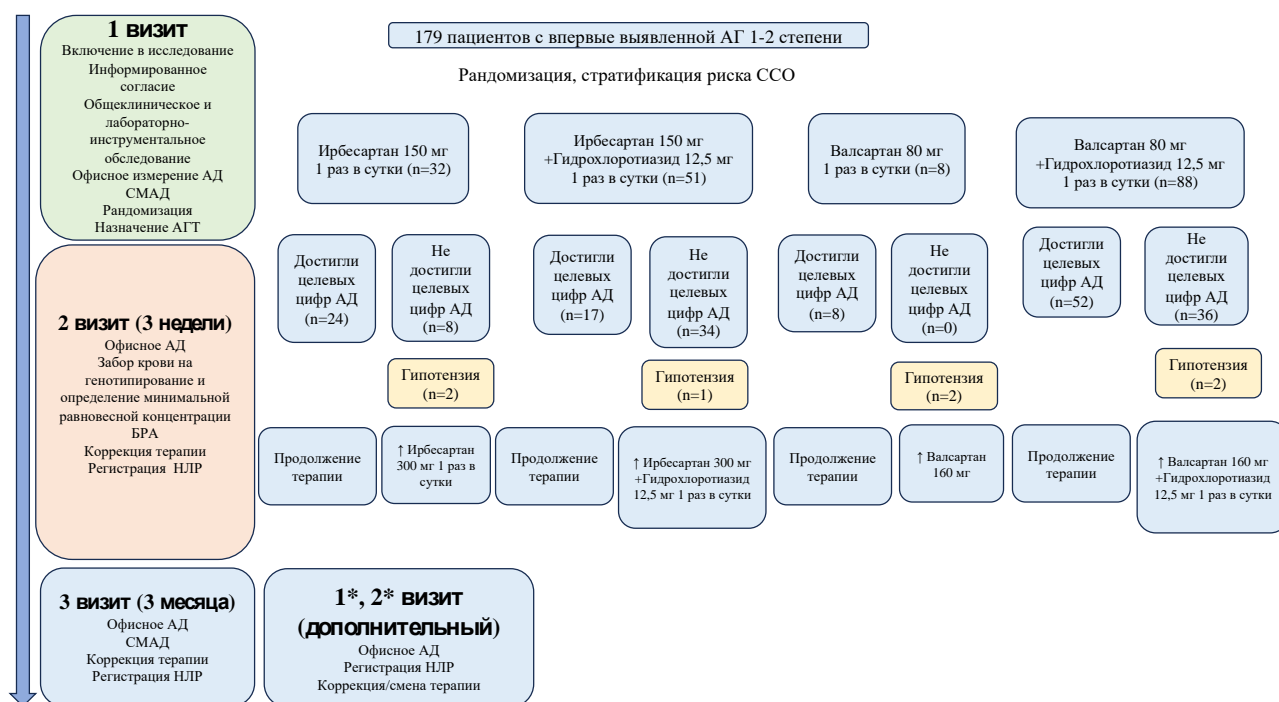


Рисунок 1 – Схема организации исследования

### 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 ирбесартан и 88 (91,7%) пациентов, получавших валсартан ( $p < 0,001$ ). В таблице 1 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 1 – Демографическая и анамнестическая характеристика групп пациентов

Характеристика	Ирбесартан n=83, M±SD	Валсартан n=96, M±SD	p
Пол			<b>&lt;0,001</b>
женский	53 (63,9%)	88 (91,7%)	

Продолжение Таблицы 1

Мужской	30 (36,1%)	8 (8,3%)	
Возраст (лет)	57 ( $\pm 7,5$ )	59,3 ( $\pm 5,1$ )	0,24
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	29,4 ( $\pm 5,4$ )	33,4 ( $\pm 6,8$ )	<b>&lt;0,001</b>
Курение	27 (32,5%)	32 (33,3%)	
Ожирение			<b>&lt;0,001</b>
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%)	<b>0,012</b>
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%)	<b>0,044</b>
Псориаз	2 (2,4%)	0 (0%)	0,214
Остеохондроз	13 (16%)	12 (13%)	0,543

В таблице 2 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 АГ ( $p < 0,001$ ), 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 АД. Не было выявлено статистически значимых различий между группами в отношении концентрации глюкозы, мочевины.

Таблица 2 – 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

Продолжение Таблицы 2

Креатинин (мкмоль/л)	77 (73–91,5)	91,3 (78,5–92)	<0,001
СКФ (мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )	77 (67–84)	59 (56,5–70,8)	<0,001
Категория СКФ			<0,001
С1	9 (10,8%)	0 (0%)	
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 (±1,2) 54 (53–55)	52,7 (±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 (±7,2)	155,5 (±10,8)	0,881
Офисное ДАД (мм рт. ст.)	96,8 (±7,6)	94 (±8,1)	0,018
Офисная ЧСС (уд./мин)	77 (±3,9)	77,3 (±4,4)	0,649
Среднее дневное САД (мм рт. ст.)	152,4 (±7,6)	157,6 (±5,4)	<0,001
Среднее дневное ДАД (мм рт. ст.)	100,6 (±5,2)	100,1 (±4,1)	0,233
Среднее дневное ЧСС (уд./мин)	74,7 (±2,6)	74,6 (±2,3)	0,797
Среднее ночное САД (мм рт. ст.)	132,4 (±6,3)	134,8 (±5,9)	0,011
Среднее ночное ДАД (мм рт. ст.)	85,9 (±4,8)	87,9 (±4,8)	0,049
Средняя ночная ЧСС (уд./мин)	68,3 (±3,2)	68,2 (±3,2)	0,922
Вариабельность САД днем (мм рт. ст.)	17,4 (±3,5)	19,9 (±0,3)	0,002
Вариабельность САД ночью (мм рт. ст.)	11,7 (±1,4)	12,6 (±0,7)	<0,001
Вариабельность ДАД днем (мм рт. ст.)	12,2 (±1,9)	13,5 (±0,6)	<0,001
Вариабельность ДАД ночью (мм рт. ст.)	9,3 (±0,7)	9,7 (±0,5)	<0,001

### Методы исследования

Взвешивание пациентов проводилось на стандартных весах без тяжелой одежды и обуви. Наличие и степень ожирения определяли путем расчета ИМТ по формуле Кетле: ИМТ (кг/м<sup>2</sup>)=масса тела (кг)/рост (м<sup>2</sup>).

Биохимические показатели определяли на автоматическом биохимическом анализаторе выборочного действия «Advia-1800» (Siemens, США).

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.

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.

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  $-20^{\circ}\text{C}$ . 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).

Исследование концентрации ирбесартана и валсартана в плазме крови проводилось с помощью метода ВЭЖХ на жидкостном хроматографе Agilent 1290 Infinity II LC coupled with the 6470 Triple Quadrupole LC/MS с использованием стандартных калибровочных растворов с концентрациями 2500, 1000, 500, 250, 100, 50, 25 и 10 нг/мл, трифторуксусной кислоты, ацетонитрила и воды очищенной Milli-Q для ВЭЖХ.

### Статистическая обработка полученных результатов

Для установления прогностической значимости клинико-демографических, фармакогенетических, фармакометаболических факторов в качестве предикторов эффективности и безопасности антигипертензивной терапии БРА (ирбесартан и валсартан) применялись рекомендованные методы статистики (параметрической и непараметрической). Статистический анализ и визуализация полученных данных проводилось с использованием среды для статистических вычислений R 4.3.1 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

### РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### Результаты популяционного исследования

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 3. Статистически значимых отличий в отношении частоты генотипов между группами пациентов, принимающих ирбесартан или валсартан, выявлено не было.

Таблица 3 – 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

Продолжение Таблицы 3

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%)	
ACE (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%)	
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%)	
CYP11B2 (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%)	

Не было выявлено статистически значимых отклонений наблюдаемой частоты генотипов от теоретической, определяемой равновесием Харди-Вайнберга: полиморфный локус с.430 (Arg144Cys) гена *CYP2C9* ( $\chi^2=0,62$ ,  $p=0,43$ ), полиморфный локус с.1075 (Phe359Leu) 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* ( $\chi^2=0,003$ ,  $p=0,96$ ).

На рисунке 2 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 (C-аллель), ACE (D-аллель), CYP11B2 (T-аллель), у 10 пациентов (5,6%) – по CYP2C9\*2 (Arg144Cys), AGTR1 (C-аллель), AGT (C-аллель), ACE (D-аллель), у 8 пациентов (4,5%) – по CYP2C9\*3 (Ile359Leu), AGTR1 (C-аллель), AGT (C-аллель), ACE (D-аллель), CYP11B2 (T-аллель), у 7 (3,9%) – по CYP2C9\*2 (Arg144Cys), AGTR1 (C-аллель), AGT (C-аллель), ACE (D-аллель), CYP11B2 (T-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.

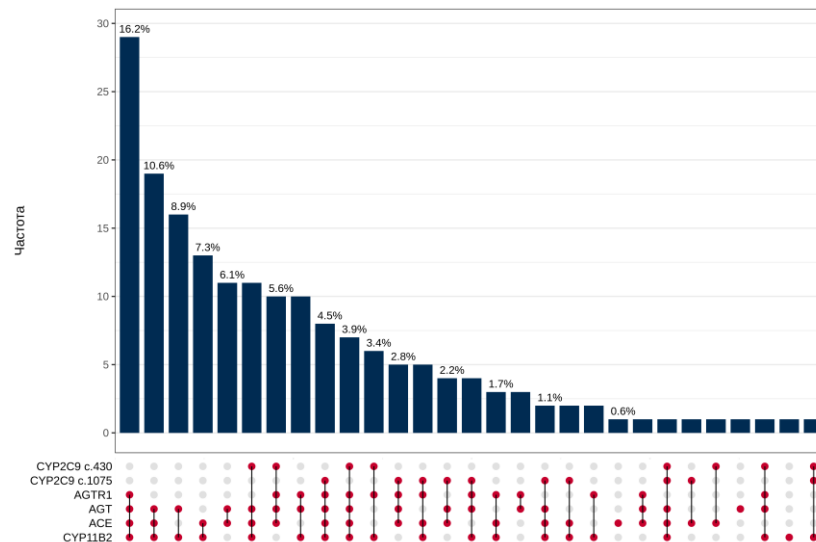


Рисунок 2 – Частота встречаемости комбинаций аллелей риска развития АГ в исследуемой когорте пациентов

### Результаты фармакокинетического исследования

В таблице 4 и на рисунке 3 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 4 – 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
Ирбесартан 2007 (1732–2554)	2438 (1990–2672)	1776 (1680–2293)	<0,001
Валсартан 1163 (727–1537)	1504 (1428–1580)	1048 (688–1529)	0,011

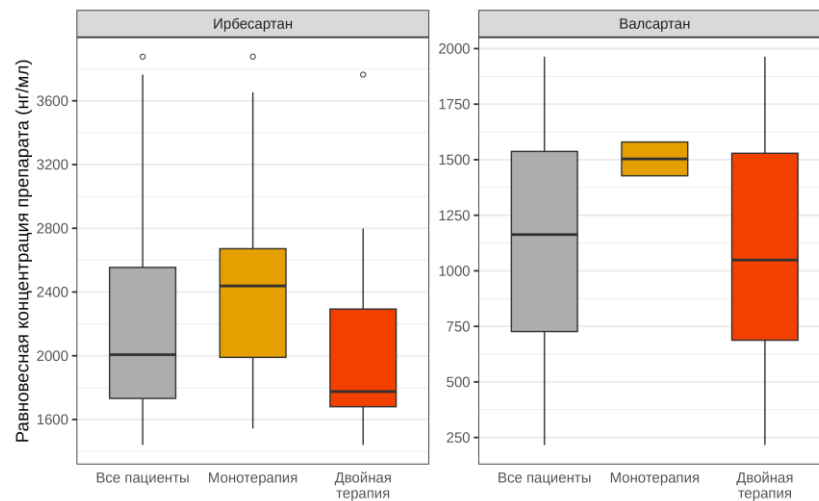


Рисунок 3 – Минимальная равновесная концентрация препаратов через 3 недели фармакотерапии в группах пациентов ирбесартана и валсартана

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 4), 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 5). 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 6) и на  $1,41$  [95% ДИ:  $-1,75$ ;  $-1,08$ ] мм рт. ст. при двойной терапии (Рисунок 7). 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 ( $p = 0,415$ ).

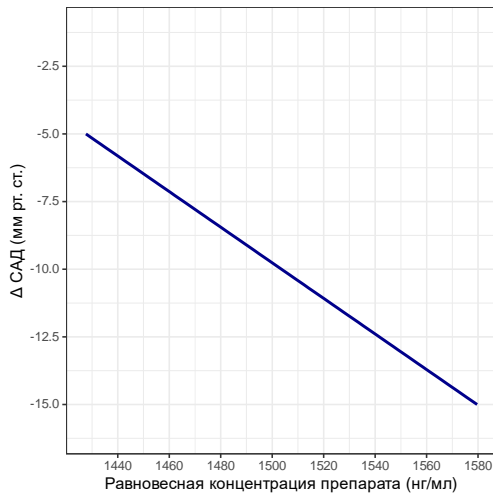


Рисунок 4 – Динамика офисного САД через 3 недели в зависимости от равновесной концентрации валсартана при монотерапии

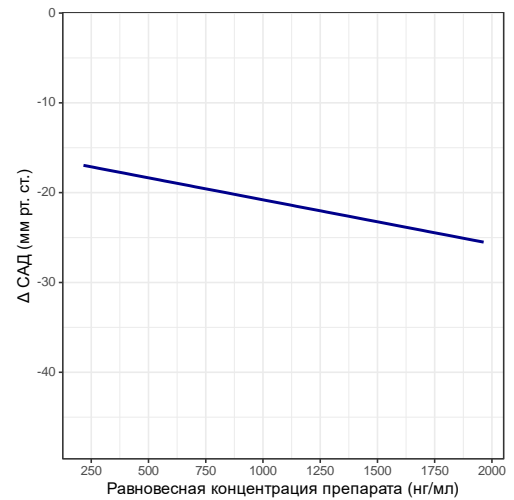


Рисунок 5 – Динамика офисного САД через 3 недели в зависимости от равновесной концентрации валсартана при двойной терапии

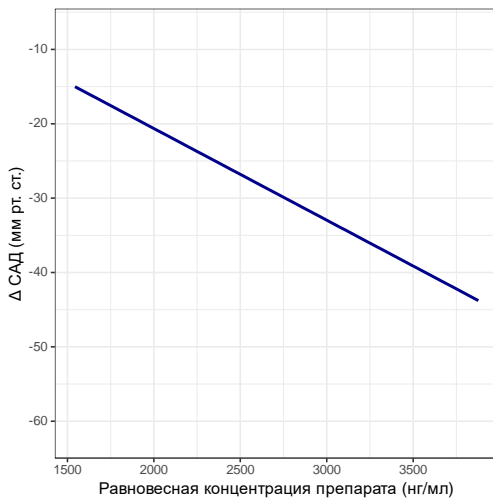


Рисунок 6 – Динамика офисного САД через 3 недели в зависимости от равновесной концентрации ирбесартана при монотерапии

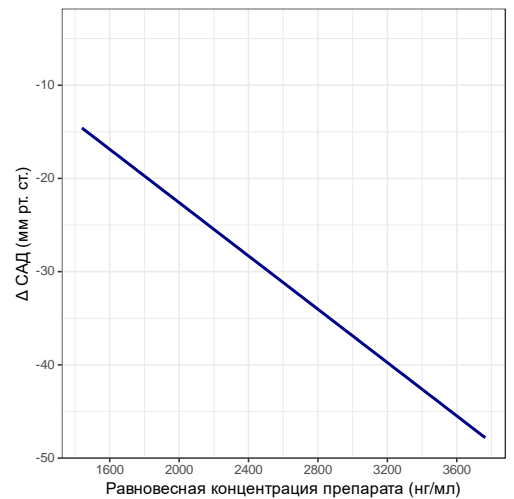


Рисунок 7 – Динамика офисного САД через 3 недели в зависимости от равновесной концентрации ирбесартана при двойной терапии

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 8), 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 9). 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 10) и на 1,32 [95% ДИ: -1,76; -0,87] мм рт. ст. при двойной терапии (Рисунок 11). 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 ( $p=0,248$ ).

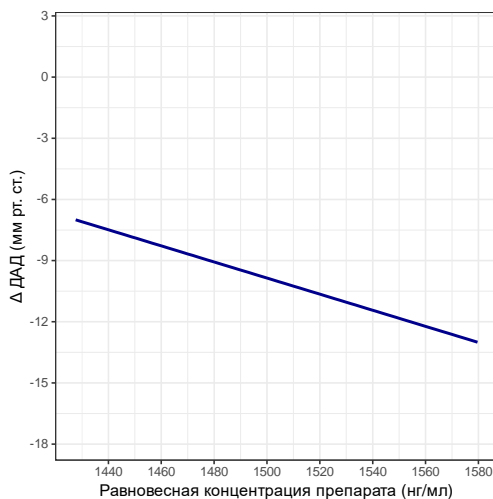


Рисунок 8 – Динамика офисного ДАД через 3 недели в зависимости от равновесной концентрации валсартана при монотерапии

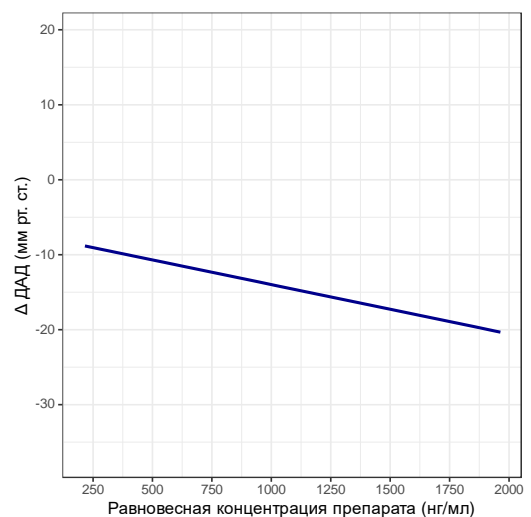


Рисунок 9 – Динамика офисного ДАД через 3 недели в зависимости от равновесной концентрации валсартана при двойной терапии

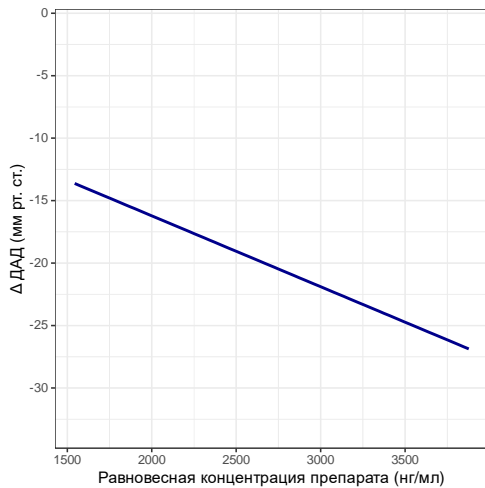


Рисунок 10 – Динамика офисного ДАД через 3 недели в зависимости от равновесной концентрации ирбесартана при монотерапии

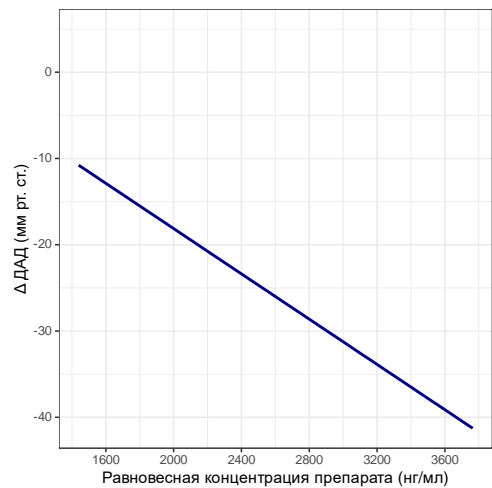


Рисунок 11 – Динамика офисного ДАД через 3 недели в зависимости от равновесной концентрации ирбесартана при двойной терапии

### Результаты фармакогенетического исследования

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 12).

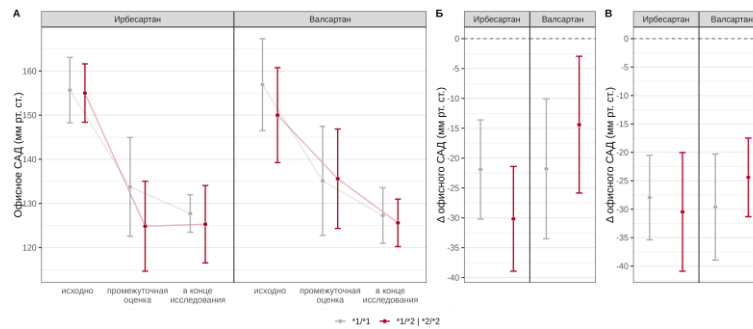


Рисунок 12 – Сравнительный анализ динамики офисного САД у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру Arg144Cys гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

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 13).

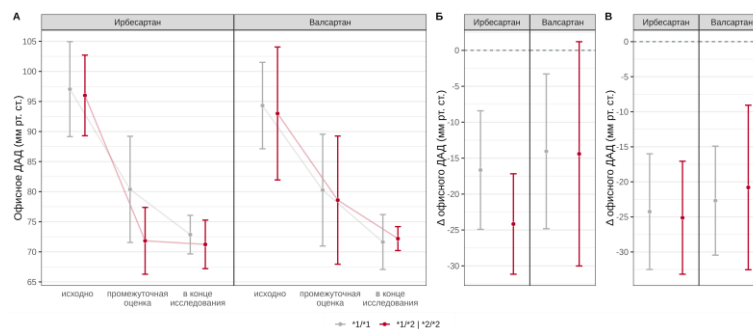


Рисунок 13 – Сравнительный анализ динамики офисного ДАД у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру Arg144Cys гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

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*  $\text{Pc359Leu}$  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 14).

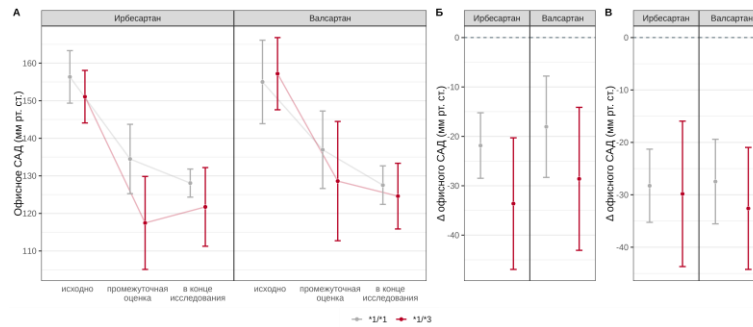


Рисунок 14 – Сравнительный анализ динамики офисного САД у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру  $\text{Pc359Leu}$  гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

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*  $\text{Pc359Leu}$  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 15).

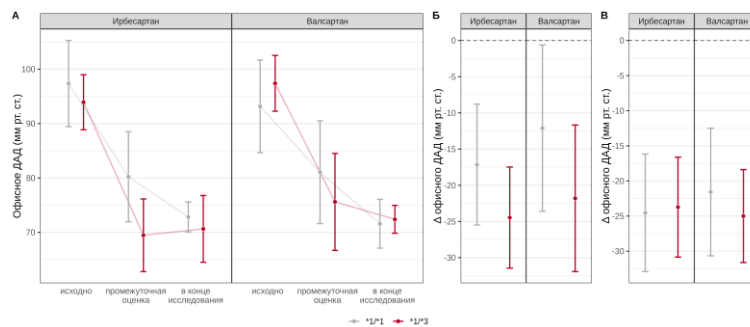


Рисунок 15 – Сравнительный анализ динамики офисного ДАД у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру  $\text{Pc359Leu}$  гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Статистически значимой ассоциации генотипа *AGTR1*  $\text{A1166C}$  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 16).

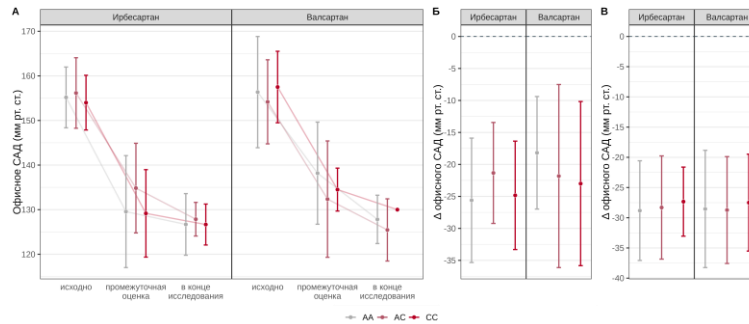


Рисунок 16 – Сравнительный анализ динамики офисного САД у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру A1166C гена *AGTR1* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

У пациентов, получавших ирбесартан и имевших генотип AC 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 A/A ( $p=0,019$ ), у пациентов с генотипом C/C 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 AA 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 C/C ( $p=0,192$ ) (Рисунок 17).

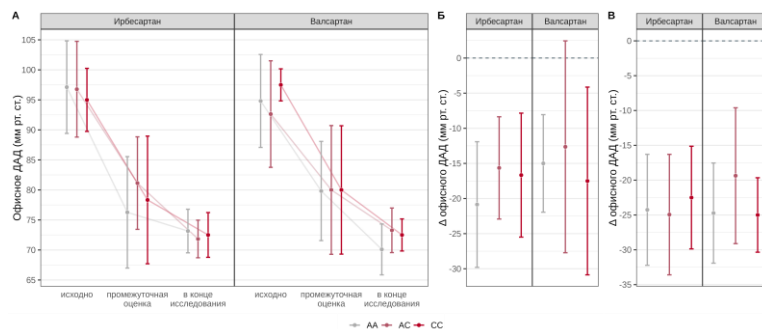


Рисунок 17 – Сравнительный анализ динамики офисного ДАД у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру A166C гена *AGTR1* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

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 *CC* 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 *T/T* ( $p=0,107$ ), гомозиготы *T/T* 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 *C/C* 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 *T/T* ( $p<0,001$ ), при этом эффект был на 88% [95% ДИ: 98,6; 100] опосредован концентрацией препарата ( $p=0,006$ ) (Рисунок 18).

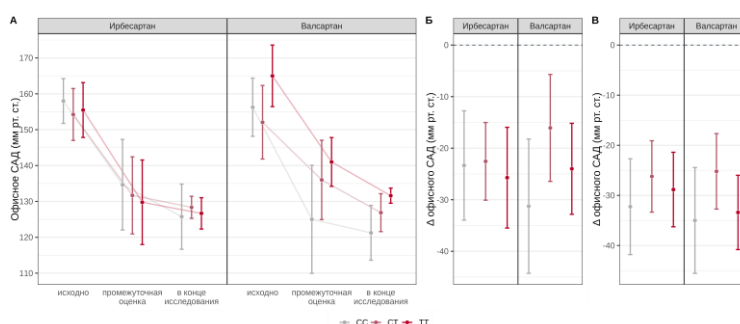


Рисунок 18 – Сравнительный анализ динамики офисного САД у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру M235T гена *AGT* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

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 С/С ( $p=0,003$ ) и на 10,9 [95% ДИ: 4,2 ; 17,5] мм рт. ст. по сравнению с гомозиготами Т/Т ( $p<0,001$ ), 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 Т/Т ( $p=0,006$ ), при этом концентрация препарата не была статистически значимым медиатором эффекта ( $p=0,85$ ) (Рисунок 19).

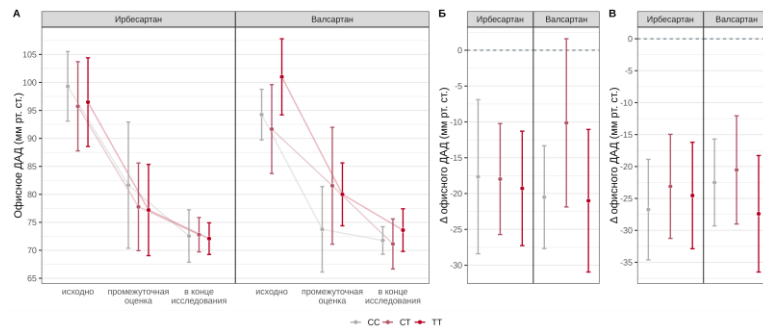


Рисунок 19 – Сравнительный анализ динамики офисного ДАД у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру M235T гена *AGT* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

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 20) 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 21), частота же достижения целевого АД в конце исследования у данных пациентов была наиболее низкой ( $p<0,001$ ) (Рисунок 22). Среди пациентов, получавших ирбесартан статистически значимой ассоциации генотипа *AGT* M235T с данными показателями выявлено не было.

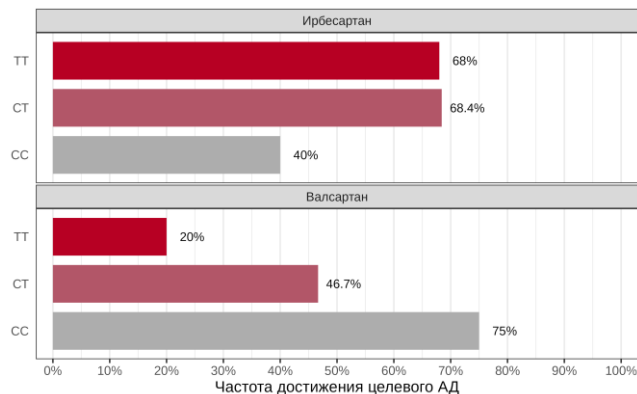


Рисунок 20 – Сравнительный анализ частоты достижения целевых цифр АД через 3 недели терапии у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру M235T гена *AGT* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

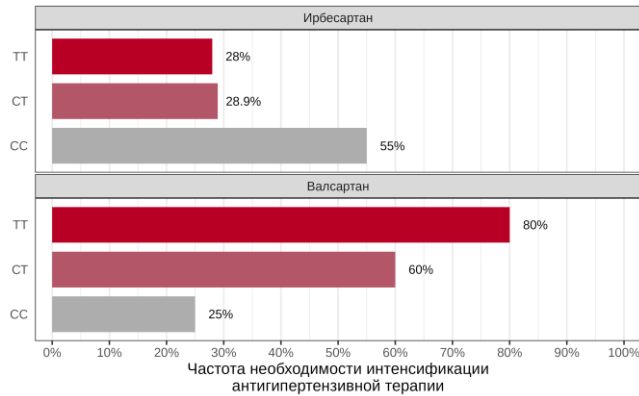


Рисунок 21 – Сравнительный анализ частоты возникновения необходимости интенсификации антигипертензивной терапии через 3 недели терапии у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру M235T гена *AGT* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

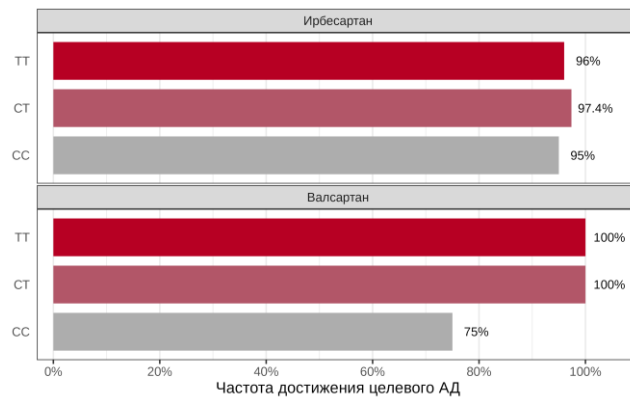


Рисунок 22 – Сравнительный анализ частоты достижения целевых цифр АД через 3 месяца терапии у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру M235T гена *AGT* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

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 *II* 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 23).

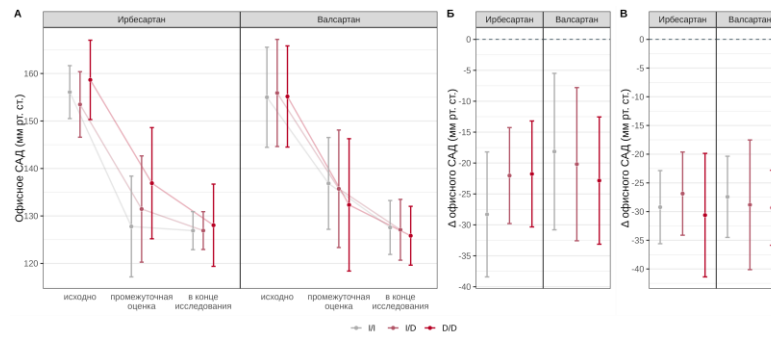


Рисунок 23 – Сравнительный анализ динамики офисного САД у пациентов с различными генотипами по I/D полиморфизму гена ACE в группах пациентов ирбесартана и валсартана

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 24).

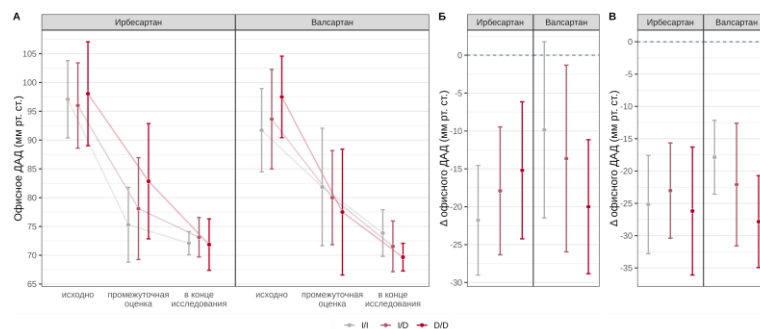


Рисунок 24 – Сравнительный анализ динамики офисного ДАД у пациентов с различными генотипами по I/D полиморфизму гена ACE в группах пациентов ирбесартана и валсартана

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 25) и наибольшей частотой потребности в увеличении дозы препарата ( $p=0,011$  и  $0,058$  по сравнению с гомозиготами I/I и

гетерозиготами соответственно) (Рисунок 26). 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 27).

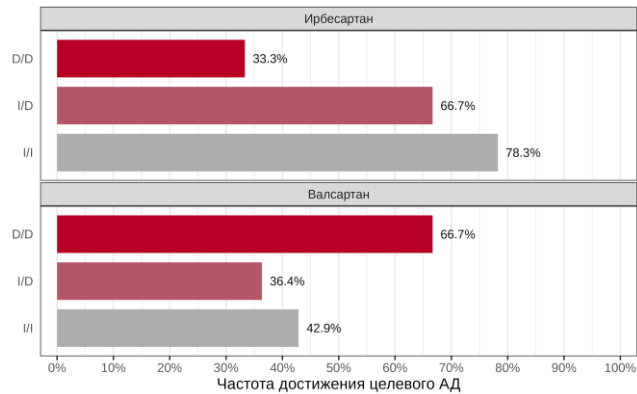


Рисунок 25 – Сравнительный анализ частоты достижения целевых цифр АД через 3 недели терапии у пациентов с различными генотипами по I/D полиморфизму гена ACE в группах пациентов ирбесартана и валсартана

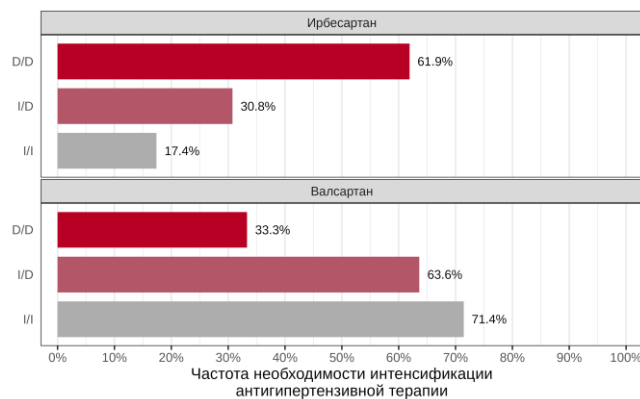


Рисунок 26 – Сравнительный анализ частоты возникновения необходимости интенсификации антигипертензивной терапии через 3 недели терапии у пациентов с различными генотипами по I/D полиморфизму гена ACE в группах пациентов ирбесартана и валсартана

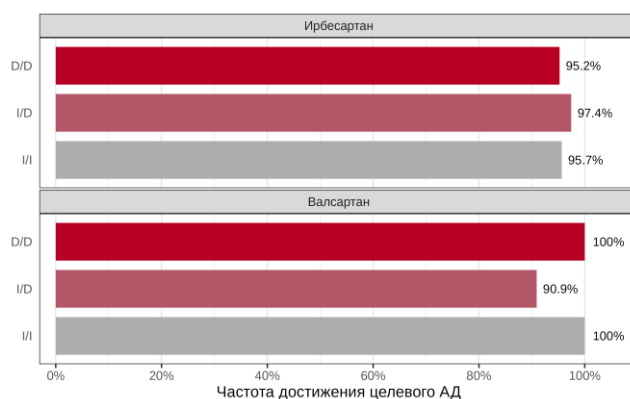


Рисунок 27 – Сравнительный анализ частоты достижения целевых цифр АД через 3 месяца терапии у пациентов с различными генотипами по I/D полиморфизму гена ACE в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Гомозиготы T/T по локусу *CYP11B2* C-344T, 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 C/C ( $p<0,001$ ) и на 7,5 [95% ДИ: -13,4; -1,6] мм рт. ст. по сравнению с гомозиготами T/T ( $p=0,009$ ), гомозиготы TT характеризовались более выраженным снижением САД в среднем на 8,2 [95% ДИ: -15; -1,4] мм рт. ст. по сравнению с гомозиготами C/C ( $p=0,014$ ), данный эффект не был опосредован концентрацией ( $p=0,538$ ). Статистически значимой ассоциации генотипа *CYP11B2* C-344T с эффектом ирбесартана на офисное САД в конце исследования выявлено не было ( $p=0,287$ ). Гетерозиготы и гомозиготы T/T, 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 CC, данный эффект не был опосредован концентрацией ( $p=0,574$ ) (Рисунок 28).

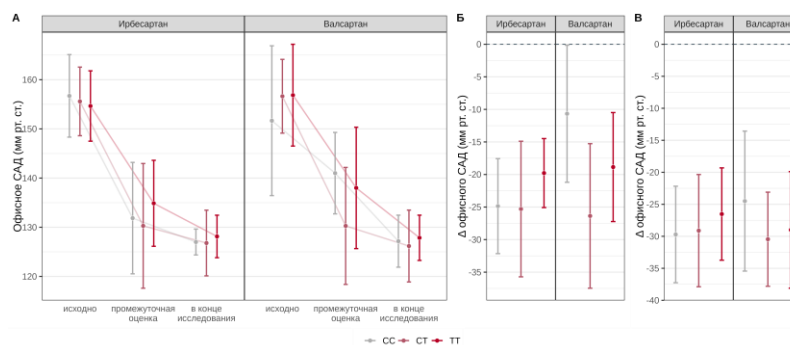


Рисунок 28 – Сравнительный анализ динамики офисного САД у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру C-344T гена *CYP11B2* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

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 29).

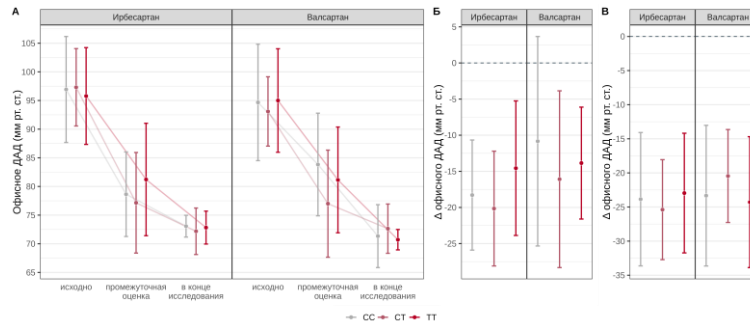


Рисунок 29 – Сравнительный анализ динамики офисного ДАД у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру С-344Т гена *CYP11B2* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

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 30). Среди пациентов, принимавших валсартан, генотип Т/Т характеризовался более высокой частотой достижения целевого АД при промежуточной оценке по сравнению с генотипами С/С ( $p<0,001$ ) и С/Т ( $p=0,084$ ), генотип С/С также характеризовался более высокой частотой по сравнению с гетерозиготами ( $p=0,059$ ). Генотип С/С также характеризовался наибольшей частотой необходимости интенсификации антигипертензивной терапии ( $p=0,009$ ) (Рисунок 31). Достижение целевого АД в конце исследования не было статистически значимо ассоциировано с генотипом *CYP11B2* С-344Т при применении ирбесартана ( $p>0,999$ ) и валсартана ( $p=0,149$ ) (Рисунок 32).

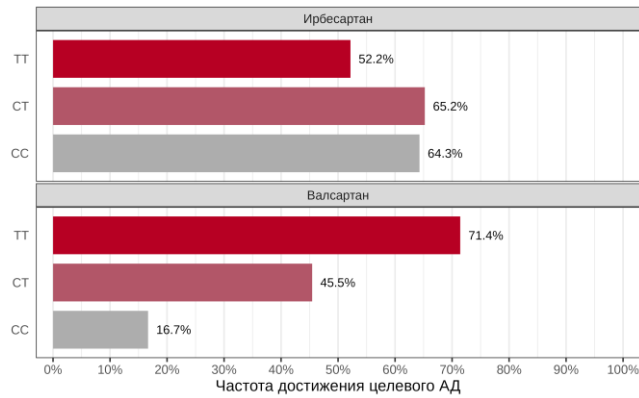


Рисунок 30 – Сравнительный анализ частоты достижения целевых цифр АД через 3 недели терапии у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру С-344Т гена *CYP11B2* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

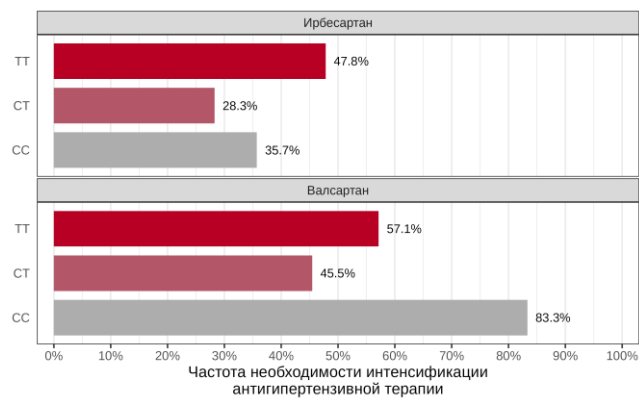


Рисунок 31 – Сравнительный анализ частоты возникновения необходимости интенсификации антигипертензивной терапии через 3 недели терапии у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру С-344Т гена *CYP11B2* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

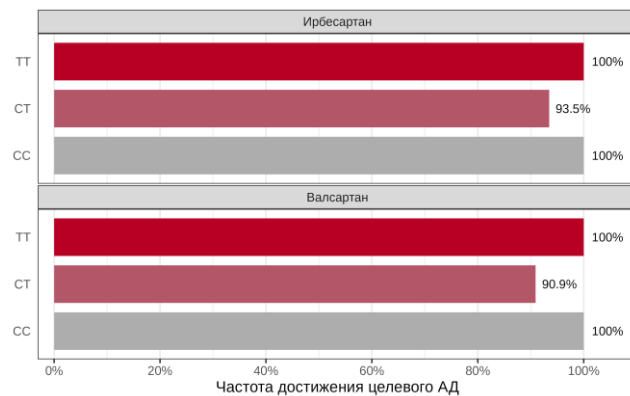


Рисунок 32 – Сравнительный анализ частоты достижения целевых цифр АД через 3 месяца терапии у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру С-344Т гена *CYP11B2* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

## Разработка схемы персонализации выбора стартовой терапии БРА у пациентов с впервые выявленной АГ 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 33 изображена предлагаемая схема персонализации выбора стартовой терапии БРА у пациентов с впервые выявленной АГ 1-2 степени.



Рисунок 33 – 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.

## 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 С/С по *AGT* (M235T) и Т/Т по *CYP11B2* (С-344Т) 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 C/C 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 T/T ( $p=0,006$ ), 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 T/T ( $p=0,107$ ); 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 T/T ( $p<0,001$ ).
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 T/T 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 гидрохлортиазидом ( $p<0,001$  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 T/T 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 минимальная 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **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. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2022-2-57-62>
2. **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. – 2022. – Т. 2. – С. 28–29. – <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2022-2-28-29>
3. **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 & Фармакотерапия.** – 2023. – Т. 3. – С. 14–16. – [https://doi.org/10.46393/27132129\\_2023\\_3\\_14](https://doi.org/10.46393/27132129_2023_3_14)
4. 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, Г.Г. Мелконян, Н.П. Кулагина // **Фарматека.** – 2023. – Т. 14. – С. 78-86. – <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2023.14.78-86>
5. **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. – <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2024-1-59-66>
6. **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. – <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-6S>
7. **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. – <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-6S>
8. **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. – <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-6S>
9. **Реброва, Е.В.** Влияние полиморфизма M235T гена ангиотензиногена на динамику офисного АД на фоне терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II / **Е.В.**

- Реброва, Е.В. Ших // Рациональная фармакотерапия в кардиологии.** – 2024. – Т. 20, №5. – 506-513. – <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2024-3067> [Scopus]
10. **Реброва, Е.В.** Влияние полиморфизма С-344Т гена альдостерон синтазы 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. – <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2024-12-2-92-104> [Scopus]
11. **Реброва, Е.В.** Оценка влияния полиморфного маркера М235Т гена ангиотензиногена на динамику показателей СМАД у пациентов с артериальной гипертензией 1-2 степени / **Е.В. Реброва, Е.В. Ших** // **Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.** – 2024. – Т. 22, №4. – С.389-397. – <https://doi.org/10.17816/RCF634263> [Scopus]
12. Оценка взаимосвязи минимальной равновесной концентрации блокаторов рецепторов ангиотензина II с полиморфными маркерами генов *CYP2C9* (Arg144Cys), *CYP2C9* (Leu359Leu), *AGTRI* (A1166C), *AGT* (Met235Thr, C4072T), *ACE* (I/D), *CYP11B2* (C-344T) и показателями офисного артериального давления / **Е.В. Реброва, Е.В. Ших, В.В. Смирнов, Г.С. Аникин, Л.М. Игнатова, М.М. Богданов** // **Фармация и фармакология.** – 2024. – Т. 12. - № 3. – С. 247-262. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2024-12-3-246-261> [Scopus]
13. **Реброва, Е.В.** Оценка влияния полиморфного маркера А1166С гена рецептора к ангиотензину II 1-го типа (*AGTRI*) 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. – <https://doi.org/10.33647/2713-0428-20-3E-248-258>
14. Анализ ассоциаций полиморфных маркеров генов *CYP2C9*, *AGTRI*, *AGT*, *ACE*, *CYP11B2* с достижением целевых цифр артериального давления у пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией 1-2 степени через 3 недели фармакотерапии блокаторами рецепторов ангиотензина II / **Е.В. Реброва, Е.В. Ших, С.А. Соловьева, Г.Г. Мелконян, Н.П. Кулагина** // **Фарматека.** – 2024. – Т.9. – С. 40-45. <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2024.9.40-45>
15. **Реброва, Е.В.** Анализ ассоциаций полиморфных маркеров генов *CYP2C9* (Arg144Cys), *CYP2C9* (Leu359Leu), 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 & Фармакотерапия.** – 2025. – Т. 1. – С. 31-34. – [https://doi.org/10.46393/27132129\\_2025\\_1\\_31-34](https://doi.org/10.46393/27132129_2025_1_31-34)
16. **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.

17. **Реброва, Е.В.** Оценка влияния генетического полиморфизма гена AGTR1 (A1166C) на показатели офисного артериального давления на фоне терапии блокаторами рецептора ангиотензина II / **Е.В. Реброва** // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2025. – Т. 24, №6S. – С.24. – <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2025-6S>

18. **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. – <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2025-6S>

19. **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. – <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2025-6S>

20. **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.** – 14 с.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ССС – сердечно-сосудистая система

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

АД – артериальное давление

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ЛС – лекарственное средство

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

НЛР – нежелательная лекарственная реакция

$C_{\min}$  – минимальная равновесная концентрация

ПЦР – полимеразная цепная реакция

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

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

АГТ – антигипертензивная терапия

ОАК – общий анализ крови

ЭКГ – электрокардиография

ИМТ – индекс массы тела

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

*AGT* – Angiotensinogen gene, ген ангиотензиногена

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

*CYP2C9* – Cytochrome P450 CYP2C9 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