

УДК 616.12-008.331.1



Влияние инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента на эффективность антигипертензивной терапии блокаторов рецептора ангиотензина II

Е.В. Реброва, Е.В. Ших

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет),
119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

E-mail: katrina1987@rambler.ru

Получена 15.10.2023

После рецензирования 18.12.2023

Принята к печати 26.12.2023

Эффективность антигипертензивной терапии может быть связана с генетическими факторами, которые могут влиять не только на степень повышения артериального давления (АД), но и способствовать межиндивидуальной вариабельности ответа на антигипертензивное лечение.

Цель. Изучить фармакодинамические показатели эффективности терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II в виде монотерапии и в составе комбинированных препаратов у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от генетических особенностей пациентов – полиморфизма гена, кодирующего ангиотензинпревращающий фермент или I/D-полиморфизма.

Материалы и методы. В исследование включено 179 пациентов Московского региона с впервые выявленной артериальной гипертензией (АГ) 1–2 степени, среди которых 141 (78,8%) женщины и 38 (21,2%) мужчины в возрасте от 32 до 69 лет. Пациенты случайным образом были распределены по группам, принимавшим ирбесартан и валсартан в виде моно- или комбинированной терапии с гидрохлортиазидом методом простой рандомизации. Через 3 недели фармакотерапии определяли наличие генетического полиморфизма rs4646994 Alu Ins / Del гена ангиотензинпревращающего фермента ACE и минимальную равновесную концентрацию блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА).

Результаты. Пациенты, получавшие терапию ирбесартаном, носители генотипа D/D достоверно реже достигали целевых цифр АД и им чаще требовалась интенсификация фармакотерапии по сравнению с гетерозиготами I/D ($p=0,042$ и $p=0,058$ соответственно) и гомозиготами I/I ($p=0,011$ и $p=0,011$ соответственно). Пациенты, получавшие терапию валсартаном, носители генотипа D/D достоверно чаще достигали целевых цифр АД и достоверно реже требовалась интенсификация фармакотерапии, чем носителям I/D генотипа ($p=0,05$ и $p=0,05$ соответственно). При этом достижение целевых цифр АД по результатам показателей измерения офисного АД и суточного мониторингирования АД на момент окончания исследования не было достоверно взаимосвязано с I/D полиморфизмом гена ACE.

Заключение. При персонализации терапии АГ пациентам Московского региона, носителям генотипа I/I по I/D полиморфизму гена ACE, можно рекомендовать в качестве стартовой терапии БРА ирбесартан в виде моно- или двухкомпонентной терапии; носителям генотипа D/D может быть рекомендован валсартан. Более выраженное снижение показателей вариабельности систолического АД (САД) дневного, диастолического АД (ДАД) дневного и САД ночного у пациентов группы валсартана, носителей D-аллели может свидетельствовать о более стойком эффекте антигипертензивной терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; ангиотензинпревращающий фермент; ACE; АПФ; I/D полиморфизм

Список сокращений: АГ – артериальная гипертензия; ЛС – лекарственное средство; АГП – антигипертензивные препараты; АД – артериальное давление; I/D полиморфизм – инсерционно-делеционный (I/D) полиморфизм; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; СМАД – суточное мониторирование артериального давления; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Для цитирования: Е.В. Реброва, Е.В. Ших. Влияние инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента на эффективность антигипертензивной терапии блокаторов рецептора ангиотензина II. *Фармация и фармакология*. 2023;11(6):494-508. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-6-494-508

© Е.В. Реброва, Е.В. Ших, 2023

For citation: E.V. Rebrova, E.V. Shikh. Effect of insertion/deletion polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene on efficacy of antihypertensive therapy with angiotensin II receptor blockers. *Pharmacy & Pharmacology*. 2023;11(6):494-508. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-6-494-508

Effect of insertion/deletion polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene on efficacy of antihypertensive therapy with angiotensin II receptor blockers

E.V. Rebrova, E.V. Shikh

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
Bldg. 2, 8, Trubetskaya Str., Moscow, Russia, 119991

E-mail: katrina1987@rambler.ru

Received 15 Oct 2023

After peer review 18 Dec 2023

Accepted 26 Dec 2023

The efficacy of the antihypertensive therapy may be related to genetic factors that can influence not only the degree of the blood pressure (BP) elevation but also contribute to the interindividual variability of response to the antihypertensive treatment.

The aim of the work was to study pharmacodynamic parameters of the therapy efficacy with angiotensin II receptor blockers in the form of monotherapy and as part of combined drugs in patients with the arterial hypertension depending on the genetic features of patients – polymorphism of the gene encoding angiotensin-converting enzyme, or I/D-polymorphism.

Materials and methods. The study included 179 patients of the Moscow region with a first-diagnosed arterial hypertension (AH) of 1–2 degree, including 141 (78.8%) women and 38 (21.2%) men aged from 32 to 69 years. By a simple randomization method, the patients were randomly allocated into groups receiving irbesartan and valsartan as mono- or combination therapy with hydrochlorothiazide. After 3 weeks of this pharmacotherapy, the presence of rs4646994 Alu Ins / Del genetic polymorphism of the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene and the minimum equilibrium concentration of angiotensin II receptor blockers (ARBs) were determined.

Results. The patients treated with irbesartan, the D/D genotype carriers, were significantly less likely to reach the target BP and more likely to require a pharmacotherapy intensification compared to I/D heterozygotes ($p=0.042$ and $p=0.058$, respectively) and I/I homozygotes ($p=0.011$ and $p=0.011$, respectively). The patients treated with valsartan, the D/D genotype carriers, significantly more often reached the target BP and significantly less often required a pharmacotherapy intensification than the I/D genotype carriers ($p=0.05$ and $p=0.05$, respectively). Herewith, at the end of the study, according to the results of the office BP measurements and daily BP monitoring, the target BP achievement was not significantly correlated with the I/D polymorphism of the ACE gene.

Conclusion. When personalizing the AH therapy in patients of the Moscow region, the genotype I/I carriers by I/D polymorphism of the ACE gene, can be recommended irbesartan in the form of mono- or bicomponent therapy as a starting therapy of ARBs; the D/D genotype carriers can be recommended valsartan. A more pronounced decrease in the daytime systolic BP (SBP), the daytime diastolic BP (DBP) and the nighttime SBP variabilities in the valsartan group of patients, the D allele carriers may indicate a more persistent effect of the antihypertensive therapy.

Keywords: arterial hypertension; angiotensin-converting enzyme; ACE; ACE; I/D polymorphism

Abbreviations: AH – arterial hypertension; AHDs – antihypertensive drugs; BP – blood pressure; I/D polymorphism – insertion/deletion (I/D) polymorphism; ACE – angiotensin-converting enzyme; RAAS – renin-angiotensin-aldosterone system; SBP – systolic blood pressure; DBP – daytime diastolic blood pressure; HR – heart rate; DBPM – daily blood pressure monitoring; ARBs – angiotensin II receptor blockers.

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) является полигенным наследственным заболеванием и одним из главных модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых событий. Распространённость АГ неуклонно растёт во всём мире и по оценкам разных авторов предполагается, что численность населения, страдающего АГ, вырастет на 60% в течение следующих 20 лет и составит более 1,5 млрд. человек [1].

Персонализированная фармакотерапия АГ, основанная на различных вариациях генов, ответственных за функцию метаболических ферментов лекарственных средств (ЛС), генов, которые вовлечены в патогенетические механизмы развития АГ и изменяют фармакодинамические эффекты ЛС [2–5], а также генов, связанных с переносчиками ЛС, позволит повысить эффективность

фармакотерапии АГ у пациентов, регулярно получающих антигипертензивные препараты (АГП) в соответствии с клиническими рекомендациями и при этом не достигающих целевых цифр артериального давления (АД) [6–8].

В исследовании 2020 г. Patel D.D. и соавт. [9] изучали риск развития эссенциальной АГ у носителей полиморфного аллели по I/D полиморфизму гена ACE. В исследование были включены 279 пациентов с АГ и 292 здоровых участника. Авторы определяли статистически значимое увеличение шансов развития АГ при генотипе D/D по I/D полиморфизму гена ACE (ОШ: 2,09; 95% ДИ=1,24–2,91), и пришли к выводу о прогностической значимости генетических вариантов гена ACE по I/D полиморфизму, которые могут служить предиктором развития АГ.

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) преобразует ангиотензин I в вазоактивный

ангиотензин II и инактивирует брадикинин. Для гена АПФ наиболее значимым является не одиночный нуклеотидный полиморфизм снп (SNP), а инделы (инсерции и делеции), вставки и выпадения нуклеотидов в геноме при мутагенезе [10]. В 16-м интроне гена ACE возможна вставка (insertion – I) или выпадения (deletion – D) определённой ДНК-последовательности (287 пар нуклеотидов). Полиморфизм вставки / делеции (I/D-полиморфизм, обозначение по референсному сиквенсу человека rs4340, rs4341, rs4343, rs4646994) гена ACE приводит к вариативности уровня АПФ в сыворотке крови [11–14]. По данным метаанализа 2021 года, в который были включены 57 исследований (32 862 пациента), наличие D-аллели ассоциировано с большей активностью АПФ и более высоким риском развития АГ [15], что также может служить причиной вариативности эффективности АГП у больных с АГ.

ЦЕЛЬ. Изучить фармакодинамические показатели эффективности терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II в виде монотерапии и в составе комбинированных препаратов у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от генетических особенностей пациентов – полиморфизма гена, кодирующего ангиотензинпревращающий фермент или I/D-полиморфизма.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 179 пациентов Московского региона с впервые выявленной АГ 1–2 степени, среди которых 141 (78,8%) женщины и 38 (21,2%) мужчины в возрасте от 32 до 69 лет (средний возраст – 58,2±6,4, медианный возраст 60 (57–63 лет). Поиск участников исследования проводили в амбулаторных лечебно-профилактических учреждениях г. Москвы, клинических базах кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет): ГКБ им. Е.О. Мухина, ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 3 ДЗМ», ЦКБ гражданской авиации, ГБУЗ «ГП № 2 ДЗМ».

Критерии соответствия

Пациенты соответствовали следующим критериям включения: АГ 1–2 степени; возраст от 18 до 74 лет; наличие подписанного письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии не включения пациентов в исследование: АГ 3 степени; неконтролируемая АГ; артериальная гипотензия; повышенная чувствительность к ирбесартану и валсартану или вспомогательным компонентам препарата; активные заболевания печени или повышение сывороточной активности трансаминаз более чем в 3 раза; печеночная недостаточность (классы А и В по шкале Чайлд-Пью); хроническая болезнь почек 4–5 стадии (скорость клубочковой фильтрации менее

30 мл/мин/1,73 м²; клиренс креатинина <30 мл/мин); сахарный диабет в стадии декомпенсации; беременность и период лактации; возраст до 18 лет и старше 75 лет; пациенты с первичным гиперальдостеронизмом; ангионевротический отёк, включая отёк Квинке; при лечении препаратами, влияющими на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), в том числе ингибиторами АПФ, одновременное применение алискирена и препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжёлыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); одновременное применение ингибиторов АПФ пациентами с диабетической нефропатией; непереносимость галактозы; недостаточность лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; установленный диагноз злокачественного новообразования на момент включения в исследование; необходимость в постоянном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов и/или препаратов, метаболизирующихся цитохромом Р-450 СYP2C9, которые могут повлиять на эффективность и профиль безопасности ирбесартана.

Критерии исключения: беременность; развитие серьёзных нежелательных лекарственных реакций; острого инфаркта миокарда; острого нарушения мозгового кровообращения. В процессе исследования ни один пациент не был исключен.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) (Протокол № 05-21 от 10.03.2021 г.). От всех пациентов было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Продолжительность исследования

Исследование проводили с 1 июля 2021 по 28 августа 2022 года.

Дизайн исследования

Проведено открытое рандомизированное контролируемое клиническое исследование. Программа клинико-инструментального обследования пациента включала в себя: сбор жалоб пациента, анамнеза (наличие факторов риска развития АГ, сопутствующие заболевания), физикальный осмотр, биохимический анализ крови, офисное измерение АД, электрокардиографию (ЭКГ) для исключения больных с нарушениями ритма или сопутствующими заболеваниями сердца, Эхо-КГ, суточное мониторирование АД (СМАД). Измерение АД проводилось на обеих руках по методу Короткова после 10-минутного отдыха пациента в положении сидя, и определялось как среднее значение трех измерений, сделанных с интервалом в 1 мин. СМАД проводили при включении пациентов в

исследование и через 3 мес терапии, оценивали значения стандартных дневных и ночных показателей СМАД: среднее значение, вариабельность систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и ЧСС.

Все пациенты, включенные в исследование, ранее не получали регулярной антигипертензивной терапии и были случайным образом распределены по группам ирбесартана и валсартана методом простой рандомизации (метод конвертов). Участники исследования получали блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) – ирбесартан (Апровель, «Санофи Винтроп Индустрия», Франция) и валсартан (Диован, «Новартис Фарма ГмБХ», Германия) в монотерапии или в комбинации с гидрохлортиазидом (Коапровель, «Санофи Винтроп Индустрия», Франция; Ко-диован, «Новартис Фарма ГмБХ», Германия) в течение 3 мес. Было сформировано 4 группы пациентов: 1 группа (ирбесартан 150 мг 1 р/сут) – 32 пациента; 2 группа (ирбесартан 150 мг+ гидрохлортиазид 12,5 мг 1 р/сут) – 51 пациент; 3 группа (валсартан 80 мг 1 р/сут) – 8 пациентов; 4 группа (валсартан 80 мг+гидрохлортиазид 12,5 мг 1 р/сут) – 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 мес лечения. При недостаточном контроле цифр АД проводили интенсификацию терапии путём увеличения дозы ирбесартана или валсартана до 300 и 160 мг соответственно в составе моно- или комбинированной терапии. Через 3 недели после включения в исследование производили забор крови вакуумной системой Vacuette путем венепункции средней локтевой или подкожной вены для определения генетического полиморфизма rs4646994 Alu Ins / Del гена ACE и определения минимальной равновесной концентрации БРА. Офисное измерение АД выполняли на каждом визите: при включении в исследование, на промежуточном этапе через 3 недели и через 3 мес терапии. СМАД выполняли пациентам при включении в исследование и через 3 мес терапии.

Определение генетического полиморфизма

Определение генетического полиморфизма rs4646994 Alu Ins / Del гена ангиотензинпревращающего фермента ACE проводили с помощью набора «SNP-SHOT» Two step производства ООО НПФ «Литех» (Россия) и прилагающейся к нему инструкции.

Исследование концентрации ирбесартана и валсартана

Исследование концентрации ирбесартана и валсартана в плазме крови проводили с помощью метода ВЭЖХ на жидкостном хроматографе Agilent 1290 Infinity II LC coupled with the 6470 Triple Quadrupole LC/MS (Agilent Technologies, США) 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. Дополнительное оборудование включало аналитические весы ME54 МЕТТЛЕР ТОЛЕДО (Швейцария), одноканальные механические дозаторы с варьируемым объемом 100–1000 мкл и 20–200 мкл (Thermo Scientific Блэк, США), центрифуга Eppendorf (Германия), колонка C-18, размером 50×2,1 мм, 1,7.

Для исследования отбирали 250 мкл каждого калибровочного стандартного раствора ирбесартана в микропробирку вместимостью 1,5 мл, добавляли 250 мкл плазмы. Конечная концентрация калибровочных стандартных растворов ирбесартана составляла 2500, 1000, 500, 250, 100, 50, 25 и 10 нг/мл соответственно. Проводили пробоподготовку: к 500 мкл образца добавляли 500 мкл ацетонитрила. Тщательно пипетировали и центрифугировали 10 мин при 13 200 оборотов. Надосадочную жидкость отбирали в индивидуальные микропробирки и использовали для анализа. Для валсартана отбирали 250 мкл каждого калибровочного стандартного раствора в микропробирку вместимостью 1,5 мл, добавляли 250 мкл плазмы. Конечная концентрация калибровочных стандартных растворов валсартана составляла 2500, 1000, 500, 250, 100, 50, 25, 5 и 1 нг/мл соответственно.

Проводили пробоподготовку: к 500 мкл образца добавляли 500 мкл ацетонитрила. Тщательно пипетировали и центрифугировали 10 мин при 13 200 оборотов. Надосадочную жидкость отбирали в индивидуальные микропробирки и использовали для анализа.

Статистическая обработка

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистический анализ и визуализация полученных данных проводились с использованием среды для статистических вычислений R 4.2.3 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Описательные статистики для качественных переменных представлены в виде числа наблюдений (относительная частота). Для сравнения групп в отношении качественных переменных использовался точный тест Фишера. Для анализа соответствия эмпирического распределения генотипов теоретическому, определяемого равновесием Харди-Вайнберга, использовался тест отношения правдоподобия. Для корреляционного анализа использовался коэффициент ранговой корреляции ρ Спирмена с соответствующими 95% доверительными интервалами (95% ДИ), при наличии статистически значимой корреляции между количественными показателями проводилась оценка регрессионных коэффициентов (с соответствующими 95% ДИ) в однофакторных регрессионных моделях. Для оценки силы и статистической значимости ассоциации количественных предикторов с бинарными исходами использовались однофакторные логистические регрессионные модели, оценка коэффициентов с поправкой Firth (1993) для редких исходов.

При сравнительном анализе эффектов генотипов с изменениями показателей САД, ДАД и ЧСС использовались линейные регрессионные модели с включением термина взаимодействия между генотипом и применяемым препаратом и робастными стандартными ошибками регрессионных коэффициентов. Для оценки относительного вклада концентрации препаратов в качестве посредника (медиатора) выявленных эффектов генотипов строились две линейные регрессионные модели: двухфакторная модель исхода с включением генотипа и концентрации и однофакторная модель концентрации в зависимости от генотипа, с помощью которых проводилась оценка полного и частного эффектов генотипа и отношения коэффициентов (суммы коэффициентов) для расчета доли эффекта генотипа, опосредованной концентрацией (стандартная ошибка оценивалась с использованием непараметрического бутстрапа). Полученные результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходная характеристика пациентов

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. Из них 83 (46,4%) пациента получали ирбесартан, 96 (53,6%) – валсартан, 138 (77,1%) участников исследования получали сартаны в комбинации с гидрохлортиазидом, 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 назначался 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 ИМТ и чаще имели ожирение 3 степени ($p < 0,001$), кроме того, пациенты данной группы статистически значимо чаще страдали бронхиальной астмой ($p = 0,012$) и статистически значимо реже имели болезнь Крона в анамнезе ($p = 0,044$).

Всем пациентам был определен генотип по I/D полиморфизму гена ACE, по результатам чего были сформированы группы в зависимости от определенного генотипа. По полученным нами данным частота носительства полиморфной аллели D по I/D полиморфизму гена ACE, который отвечает за преобразование ангиотензина I в вазоактивный ангиотензин II и инактивирует брадикинин, составила 173 (48,3%), в то время как гомозиготами по мутантной аллели и носителями D/D генотипа были 45 пациентов (25,1%), а гетерозиготными представителями I/D генотипа – 83 (46,4%) пациента. Не было выявлено статистически значимых

отклонений наблюдаемой частоты генотипов по I/D-полиморфизму гена ACE от теоретической, определяемой равновесием Харди-Вайнберга ($G_2 = 0,92$; $p = 0,338$).

Значения минимальной равновесной концентрации ирбесартана у пациентов с I/I генотипом по I/D полиморфизму гена ACE определялось на уровне 2346 (95% ДИ=1973–2616) нг/мл, с I/D генотипом – 2007 (95% ДИ=16582–2559) нг/мл, с D/D генотипом – 1789 (95% ДИ=1690–2026) нг/мл. Средние значения минимальной равновесной концентрации валсартана у пациентов с I/I генотипом по I/D полиморфизму гена ACE определялось на уровне 1095 (95% ДИ=746–1580) нг/мл, с I/D генотипом – 1002 (95% ДИ=519–1428) нг/мл, с D/D генотипом – 1492 (95% ДИ 740–1685) нг/мл.

В таблице 2 представлены результаты оценки динамики САД, ДАД и ЧСС у пациентов с различными генотипами ACE.

Статистически значимой ассоциации генотипа ACE с изменением офисного САД среди пациентов, получавших ирбесартан, установлено не было как при оценке через 3 недели ($p = 0,18$), так и через 3 мес терапии ($p = 0,803$) (Рис. 1). Среди пациентов, получавших валсартан, через 3 недели терапии гомозиготы I/I имели статистически значимо более выраженное изменение офисного САД в среднем на 6,3 [95% ДИ=11,7; -0,8] мм рт.ст. по сравнению с гетерозиготами ($p = 0,02$) и на 6,5 [95% ДИ=12,8; -0,3] мм рт.ст. по сравнению с гомозиготами D/D ($p = 0,038$), при этом концентрация препарата не являлась статистически значимым медиатором эффекта ($p = 0,752$). Статистически значимой связи генотипа ACE с эффектом валсартана на офисное САД не установлено ($p = 0,225$).

При оценке через 3 недели терапии среди гомозигот D/D, получавших ирбесартан, наблюдалось статистически значимо менее выраженное 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 ассоциирован с уровнем равновесной концентрации препарата ($p = 0,174$) (Рис. 2). Гомозиготы D/D по локусу ACE, принимавшие валсартан, при оценке через 3 недели терапии 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 ассоциирован с уровнем равновесной концентрации валсартана ($p = 0,698$). Статистически значимой ассоциации изменения ДАД через 3 мес терапии 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 ассоциирован с равновесной концентрацией препарата ($p = 0,622$).

Таблица 1 – Демографическая и анамнестическая характеристика групп пациентов

Характеристика	Ирбесартан (n=83)	Валсартан (n=96)	p
Пол:	–	–	<0,001
женский	53 (63,9%)	88 (91,7%)	–
мужской	30 (36,1%)	8 (8,3%)	–
Возраст, лет	57 (±7,5)	59,3 (±5,1)	0,24
ИМТ, кг/м ²	29,4 (±5,4)	33,4 (±6,8)	<0,001
Ожирение:	–	–	<0,001
нет	38 (45,8%)	44 (45,8%)	–
1-й степени	29 (34,9%)	16 (16,7%)	–
2-й степени	16 (19,3%)	20 (20,8%)	–
3-й степени	0 (0%)	16 (16,7%)	–
Хронический гастрит	10 (12%)	16 (17%)	0,382
Хронический тонзиллит	7 (8,4%)	4 (4,2%)	0,236
БА	2 (2,4%)	12 (13%)	0,012
Варикозное расширение вен нижних конечностей	8 (9,6%)	4 (4,2%)	0,144
Мигрень	2 (2,4%)	4 (4,2%)	0,687
Болезнь Крона	4 (4,8%)	0 (0%)	0,044
Псориаз	2 (2,4%)	0 (0%)	0,214
Остеохондроз	13 (16%)	12 (13%)	0,543

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; БА – болезнь Альцгеймера.

Таблица 2 – Показатели САД, ДАД и ЧСС у пациентов с различными генотипами ACE

Характеристика	Ирбесартан				Валсартан			
	I/I	I/D	D/D	p	I/I	I/D	D/D	p
Исходное офисное САД	156,1 (±5,6)	153,5 (±6,9)	158,7 (±8,4)	0,028*	155 (±10,5)	155,9 (±11,3)	155,2 (±10,7)	0,703
Офисное САД (3 нед.)	127,8 (±10,6)	131,5 (±11,2)	136,9 (±11,7)	0,055*	136,9 (±9,7)	135,7 (±12,4)	132,3 (±13,9)	0,285
Δ офисного (3 нед.)	-28,3 (±10,1)	-22 (±7,8)	-21,8 (±8,6)	0,004*	-18,1 (±12,7)	-20,2 (±12,4)	-22,8 (±10,3)	0,18
p	<0,001	<0,001	<0,001	–	<0,001	<0,001	<0,001	–
Офисное САД (3 мес.)	126,9 (±4)	126,9 (±4)	128 (±8,7)	0,105	127,6 (±5,7)	127,1 (±6,4)	125,8 (±6,2)	0,496
Δ офисного САД (3 мес.)	-29,2 (±6,4)	-26,9 (±7,2)	-30,6 (±10,8)	0,225	-27,4 (±7,1)	-28,8 (±11,3)	-29,3 (±6,5)	0,803
p	<0,001	<0,001	<0,001	–	<0,001	<0,001	<0,001	–
Исходное офисное ДАД	97,1 (±6,7)	96 (±7,4)	98 (±9)	0,452	91,7 (±7,2)	93,6 (±8,6)	97,5 (±7,1)	0,049*
Офисное ДАД (3 нед.)	75,3 (±6,5)	78,1 (±8,8)	82,9 (±10)	0,008*	81,9 (±10,2)	80 (±8,2)	77,5 (±10,9)	0,192
Δ офисного ДАД (3 нед.)	-21,8 (±7,2)	-17,9 (±8,4)	-15,2 (±9)	0,019*	-9,9 (±11,6)	-13,6 (±12,3)	-20 (±8,8)	0,011*
p	<0,001	<0,001	<0,001	–	<0,001	<0,001	<0,001	–
Офисное ДАД (3 мес.)	72,1 (±2)	73,1 (±3,4)	71,9 (±4,5)	0,167	73,9 (±4,1)	71,5 (±4,4)	69,7 (±2,4)	0,001
Δ офисного ДАД (3 мес.)	-25,2 (±7,6)	-23 (±7,4)	-26,2 (±9,9)	0,203	-17,9 (±5,7)	-22,1 (±9,5)	-27,8 (±7,1)	<0,001
p	<0,001	<0,001	<0,001	–	<0,001	<0,001	<0,001	–
Исходное офисная ЧСС	77,5 (±3,8)	76,2 (±4,3)	78 (±3,1)	0,234	78,4 (±2,5)	77,2 (±4,9)	76,3 (±5,2)	0,164
Офисная ЧСС (3 нед.)	74 (±3)	73,5 (±2)	75,4 (±2,5)	0,018*	75,3 (±8,8)	74 (±2,6)	72 (±2,6)	0,009*
Δ офисной ЧСС (3 нед.)	-3,6 (±3,8)	-2,7 (±3,7)	-2,6 (±3,2)	0,707	-3,1 (±9,2)	-3,2 (±3,4)	-4,3 (±4,7)	0,103
p	<0,001	<0,001	0,001	–	0,082	<0,001	<0,001	–
Офисная ЧСС (3 мес.)	74,4 (±2,2)	73,5 (±2,5)	74,2 (±2,6)	0,724	71,1 (±2,6)	72,7 (±2)	72,7 (±1,6)	0,016*
Δ офисной ЧСС (3 мес.)	-3,1 (±4,1)	-2,7 (±4,6)	-3,8 (±3,3)	0,706	-7,3 (±3,4)	-4,5 (±4,3)	-3,7 (±4,7)	0,007*
p	0,002	<0,001	<0,001	–	<0,001	<0,001	<0,001	–
Достижение целевого АД (3 нед.)	18/23 (78,3%)	26/39 (66,7%)	7/21 (33,3%)	0,007*	12/28 (42,9%)	16/44 (36,4%)	16/24 (66,7%)	0,053*
Увеличение дозы (интенсификация АГТ)	4/23 (17,4%)	12/39 (30,8%)	13/21 (61,9%)	0,007*	20/28 (71,4%)	28/44 (63,6%)	8/24 (33,3%)	0,015*
Среднее дневное САД исходно	153 (±8,3)	152,3 (±7,9)	151,8 (±6,3)	0,71	158,1 (±4,9)	157,6 (±6)	156,8 (±5,1)	0,384
Среднее дневное САД (3 мес.)	124,2 (±2,7)	125,1 (±3,3)	124,5 (±6,9)	0,132	128,3 (±2,4)	127,1 (±3,7)	126,5 (±6,3)	0,465
Δ среднего дневного САД	-29,2 (±8,4)	-27,4 (±6,9)	-27,3 (±10,2)	0,455	-29,9 (±6,9)	-30,5 (±6)	-30,3 (±8,2)	0,694
p	<0,001	<0,001	<0,001	–	<0,001	<0,001	<0,001	–
Среднее дневное ДАД исходно	101,3 (±5,2)	100,2 (±5,4)	100,7 (±4,7)	0,733	98,9 (±3,1)	101,6 (±4,3)	98,7 (±3,8)	0,003*
Среднее дневное ДАД (3 мес.)	70,3 (±3,1)	70,1 (±3)	70,9 (±4,1)	0,519	73,1 (±3,3)	71,1 (±5)	70 (±4,5)	0,012*
Δ среднего дневного ДАД	-31,4 (±5,5)	-30,3 (±5,6)	-29,8 (±6,9)	0,455	-25,7 (±4,9)	-30,5 (±5,7)	-28,7 (±6,7)	0,002*
p	<0,001	<0,001	<0,001	–	<0,001	<0,001	<0,001	–
Средняя дневная ЧСС исходно	74,5 (±2,1)	74,5 (±3)	75,2 (±2,4)	0,756	75 (±0,9)	74,5 (±2,5)	74,5 (±2,9)	0,483
Средняя дневная ЧСС (3 мес.)	73,1 (±1,4)	72,7 (±1,3)	73,6 (±1,8)	0,268	71,7 (±2,5)	72,4 (±1,8)	71,8 (±0,7)	0,123
Δ средней дневной ЧСС	-1,5 (±2,1)	-1,8 (±3,2)	-1,6 (±2,2)	0,688	-3,3 (±3,2)	-2,1 (±1,6)	-2,7 (±2,5)	0,268
p	0,004	0,001	0,003	–	<0,001	<0,001	<0,001	–

Характеристика	Ирбесартан				Валсартан			
	I/I	I/D	D/D	p	I/I	I/D	D/D	p
Среднее ночное САД исходно	133,6 (±6,9)	132,3 (±5,7)	131 (±6,6)	0,37	132,7 (±6)	135,8 (±6,8)	135,2 (±2,6)	0,148
Среднее ночное САД (3 мес.)	115,2 (±3,4)	115,7 (±4,1)	116,2 (±7,2)	0,082	117,4 (±1,8)	117,1 (±3,1)	116 (±5,6)	0,872
Δ среднего ночное САД	-18,7 (±8,5)	-16,8 (±5,9)	-14,9 (±10,9)	0,105	-15,3 (±7)	-18,7 (±8)	-19,2 (±7)	0,256
p	<0,001	<0,001	<0,001	–	<0,001	<0,001	<0,001	–
Среднее ночное ДАД исходно	86,1 (±4,7)	85,5 (±5,2)	86,3 (±4,5)	0,919	86,9 (±3,7)	89,1 (±5,9)	86,8 (±3,3)	0,015*
Среднее ночное ДАД (3 мес.)	61,1 (±4,1)	61,4 (±3,8)	58,6 (±3,3)	0,026*	62,4 (±4)	61,3 (±4,6)	60,5 (±4,5)	0,163
Δ среднего ночное ДАД	-25,2 (±6)	-24,4 (±5)	-27,7 (±5,9)	0,052*	-24,4 (±4,2)	-27,8 (±6,2)	-26,3 (±6,4)	0,075
p	<0,001	<0,001	<0,001	–	<0,001	<0,001	<0,001	–
Средняя ночная ЧСС исходно	69,3 (±2,9)	67,9 (±3,5)	68,1 (±2,5)	0,19	68 (±2,6)	67,9 (±3,5)	69 (±3,2)	0,186
Средняя ночная ЧСС (3 мес.)	66,7 (±2,3)	66,1 (±2,8)	66,5 (±3,3)	0,483	63,9 (±3,5)	64,3 (±3,6)	63,7 (±2,5)	0,636
Δ средней ночной ЧСС	-2,6 (±3,1)	-1,9 (±4,4)	-1,6 (±3,6)	0,593	-4,1 (±4,8)	-3,6 (±3,5)	-5,3 (±5,4)	0,095
p	<0,001	0,011	0,059	–	<0,001	<0,001	<0,001	–
Вариабельность дневного САД исходно	17,6 (±3,6)	17,2 (±3,6)	17,5 (±3,4)	0,846	19,9 (±0,3)	19,9 (±0,3)	20 (±0,3)	0,215
Вариабельность дневного САД (3 мес.)	11,5 (±0,3)	11,5 (±0,3)	11,5 (±0,2)	0,901	11,7 (±0,2)	11,5 (±0,2)	11,6 (±0,2)	<0,001*
Δ вариабельности дневного САД	-6 (±3,5)	-5,8 (±3,7)	-6 (±3,3)	0,842	-8,1 (±0,3)	-8,4 (±0,5)	-8,4 (±0,5)	0,013*
p	<0,001	<0,001	<0,001	–	<0,001	<0,001	<0,001	–
Вариабельность дневного ДАД исходно	12,5 (±1,9)	12,2 (±2)	12,1 (±1,8)	0,48	13,2 (±0,6)	13,8 (±0,5)	13,5 (±0,5)	0,002*
Вариабельность дневного ДАД (3 мес.)	9,7 (±0,3)	9,6 (±0,3)	9,7 (±0,3)	0,573	9,8 (±0,4)	9,7 (±0,2)	9,7 (±0,3)	0,768
Δ вариабельности дневного ДАД	-2,8 (±2)	-2,6 (±2)	-2,5 (±1,7)	0,586	-3,4 (±0,7)	-4,1 (±0,5)	-3,8 (±0,5)	<0,001*
p	<0,001	<0,001	<0,001	–	<0,001	<0,001	<0,001	–
Вариабельность ночного САД исходно	11,8 (±1,4)	11,6 (±1,4)	11,7 (±1,4)	0,842	12,5 (±0,8)	12,7 (±0,6)	12,3 (±0,9)	0,076
Вариабельность ночного САД (3 мес.)	9,8 (±0,3)	9,8 (±0,4)	9,7 (±0,4)	0,737	9,4 (±0,3)	9,9 (±0,3)	9,8 (±0,2)	<0,001*
Δ вариабельности ночного САД	-2 (±1,4)	-1,8 (±1,4)	-1,9 (±1,4)	0,87	-3,2 (±0,8)	-2,9 (±0,8)	-2,5 (±1)	0,018*
p	<0,001	<0,001	<0,001	–	<0,001	<0,001	<0,001	–
Вариабельность ночного ДАД исходно	9,3 (±0,6)	9,3 (±0,7)	9,2 (±0,7)	0,77	9,8 (±0,4)	9,7 (±0,5)	9,7 (±0,7)	0,921
Вариабельность ночного ДАД (3 мес.)	8,5 (±0,3)	8,6 (±0,2)	8,5 (±0,3)	0,275	8,5 (±0,2)	8,4 (±0,2)	8,4 (±0,1)	0,077
Δ вариабельности ночного ДАД	-0,8 (±0,7)	-0,7 (±0,8)	-0,7 (±0,7)	0,748	-1,2 (±0,6)	-1,3 (±0,5)	-1,3 (±0,7)	0,755
p	<0,001	<0,001	<0,001	–	<0,001	<0,001	<0,001	–
Достижение целевого АД (3 мес.)	22/22 (100%)	38/38 (100%)	20/21 (95,2%)	0,259	28/28 (100%)	40/44 (90,9%)	24/24 (100%)	0,149
НЛР (артериальная гипотензия)	1/23 (4,3%)	1/39 (2,6%)	1/21 (4,8%)	>0,999	0/28 (0%)	4/44 (9,1%)	0/24 (0%)	0,149

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; АГТ – антигипертензивная терапия; НЛР – нежелательная лекарственная реакция; * – статистически значимо при $p < 0,05$.

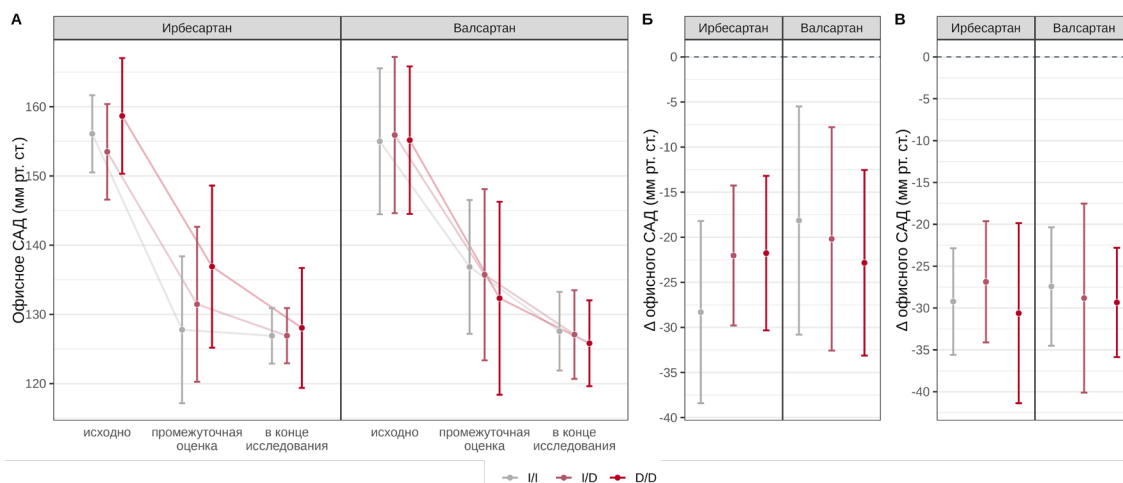


Рисунок 1 – Динамика офисного САД у пациентов с различными генотипами АСЕ

Примечание: А – динамика снижения офисного САД в течение всего периода исследования с различными генотипами АСЕ; Б – дельта значений офисного САД исходно и через 3 недели с различными генотипами АСЕ; В – дельта значений офисного САД через 3 недели – 3 месяца терапии с различными генотипами АСЕ; САД – систолическое артериальное давление.

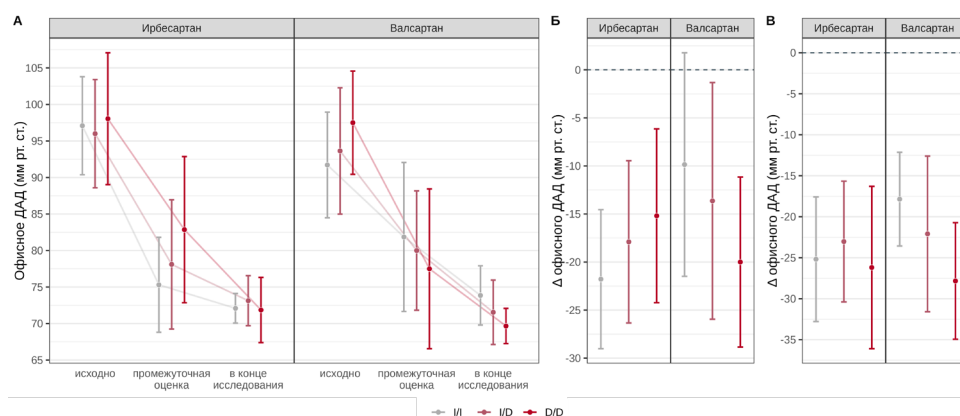


Рисунок 2 – Динамика офисного ДАД у пациентов с различными генотипами ACE

Примечание: А – динамика снижения офисного ДАД в течение всего периода исследования с различными генотипами ACE; Б – дельта значений офисного ДАД исходно и через 3 недели с различными генотипами ACE; В – дельта значений офисного ДАД через 3 недели – 3 месяца терапии с различными генотипами ACE; ДАД – диастолическое артериальное давление.

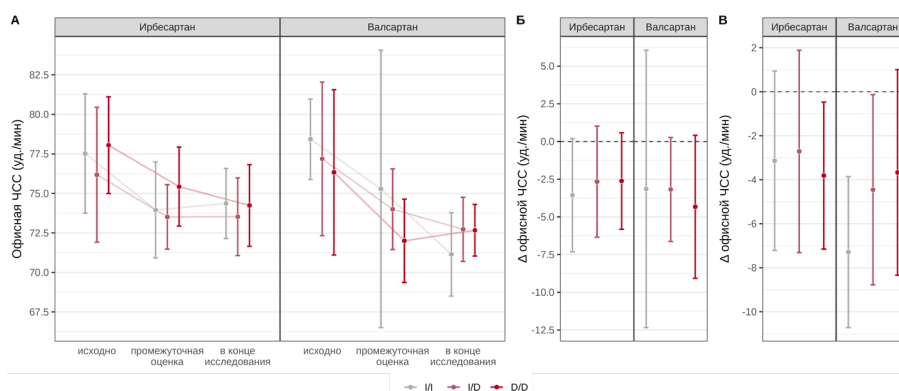


Рисунок 3 – Динамика офисной ЧСС у пациентов с различными генотипами ACE

Примечание: А – динамика снижения офисной ЧСС в течение всего периода исследования с различными генотипами ACE; Б – дельта значений офисной ЧСС исходно и через 3 недели с различными генотипами ACE; В – дельта значений офисной ЧСС через 3 недели – 3 месяца терапии с различными генотипами ACE; ЧСС – частота сердечных сокращений.

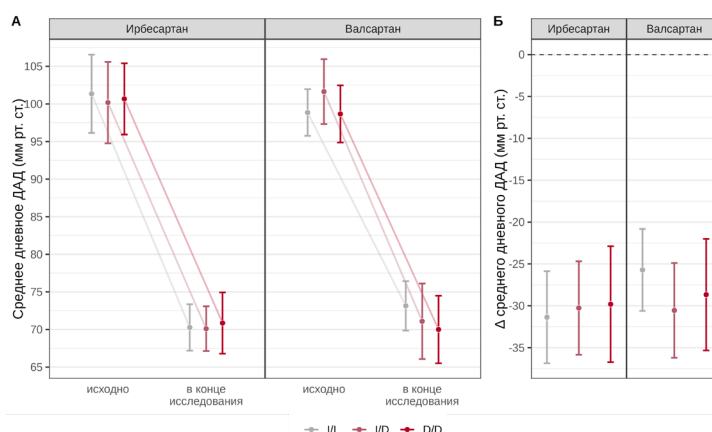


Рисунок 4 – Динамика среднего дневного ДАД у пациентов с различными генотипами ACE

Примечание: А – динамика снижения среднего дневного ДАД исходно и через 3 месяца с различными генотипами ACE; Б – дельта значений среднего дневного ДАД исходно – через 3 месяца с различными генотипами ACE; ДАД – диастолическое артериальное давление.

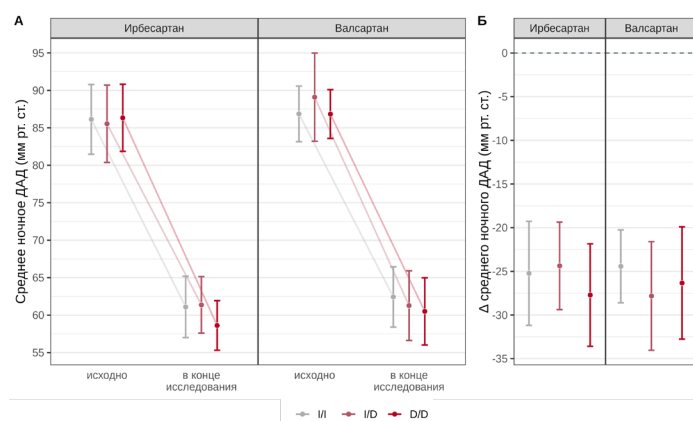


Рисунок 5 – Динамика среднего ночного ДАО у пациентов с различными генотипами ACE
 Примечание: А – динамика снижения среднего ночного ДАО исходно и через 3 месяца с различными генотипами ACE;
 Б – дельта значений среднего ночного ДАО исходно и через 3 месяца с различными генотипами ACE;
 ДАО – диастолическое артериальное давление.

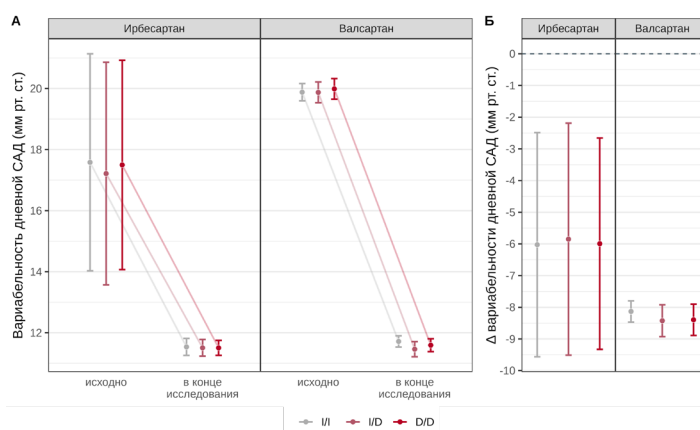


Рисунок 6 – Динамика вариабельности САД днем у пациентов с различными генотипами ACE
 Примечание: А – динамика снижения вариабельности САД днем исходно и через 3 месяца с различными генотипами ACE;
 Б – дельта значений вариабельности САД днем исходно – через 3 месяца с различными генотипами ACE;
 САД – систолическое артериальное давление.

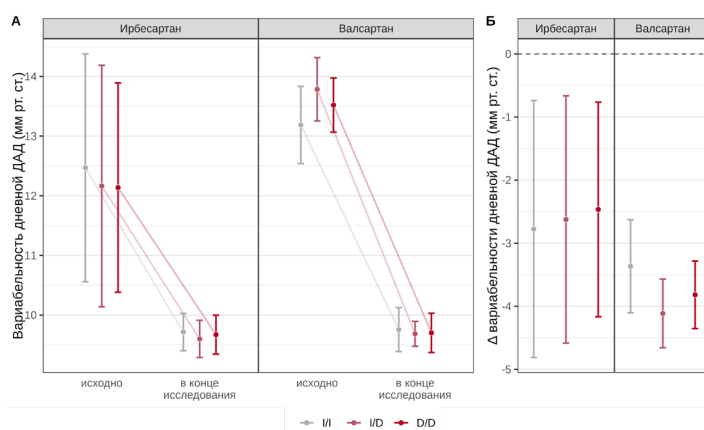


Рисунок 7 – Динамика вариабельности ДАД днем у пациентов с различными генотипами ACE
 Примечание: А – динамика снижения вариабельности ДАД днем исходно и через 3 месяца с различными генотипами ACE;
 Б – дельта значений вариабельности ДАД днем исходно и через 3 месяца с различными генотипами ACE;
 ДАД – диастолическое артериальное давление.

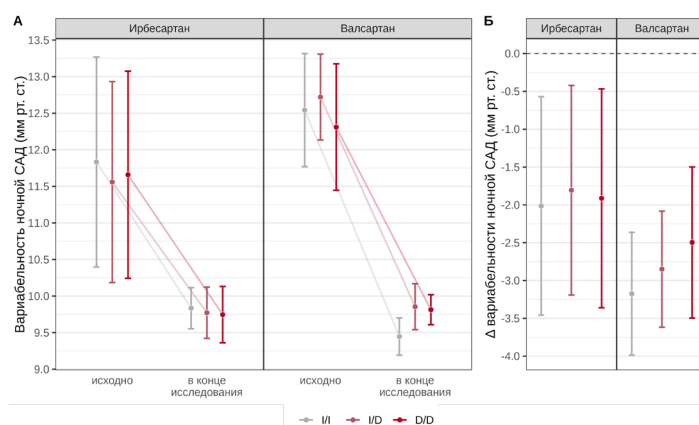


Рисунок 8 – Динамика вариабельности САД ночью у пациентов с различными генотипами ACE

Примечание: А – динамика снижения вариабельности САД ночью исходно и через 3 месяца с различными генотипами ACE;

Б – дельта значений вариабельности САД ночью исходно и через 3 месяца с различными генотипами ACE;

САД – систолическое артериальное давление.

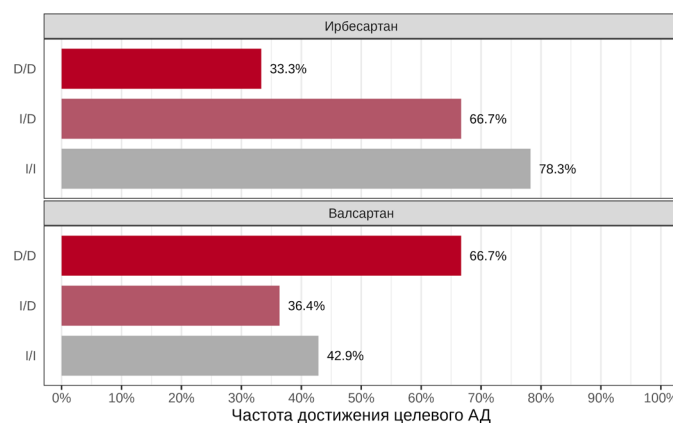


Рисунок 9 – Частота достижения целевого АД у пациентов с различными генотипами ACE через 3 недели терапии

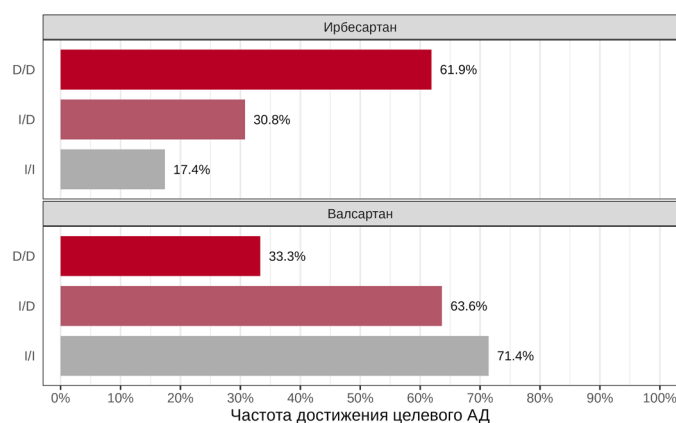


Рисунок 10 – Частота возникновения необходимости интенсификации антигипертензивной терапии у пациентов с различными генотипами ACE через 3 недели терапии

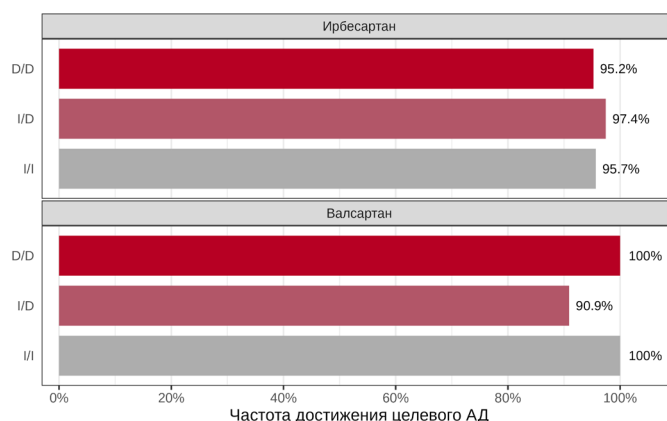


Рисунок 11 – Частота достижения целевого АД у пациентов с различными генотипами ACE через 3 месяца терапии

Статистически значимой связи генотипа ACE с изменением на фоне лечения офисной ЧСС среди пациентов, принимавших ирбесартан, как через 3 недели, так и через 3 мес терапии, не установлено ($p=0,707$ и $p=0,706$, соответственно). Среди пациентов, принимавших валсартан, также не было выявлено статистически значимой связи с генотипом через 3 недели терапии ($p=0,103$), однако, через 3 мес гомозиготы D/D, принимавшие препарат, имели менее выраженное снижение ЧСС по сравнению с гомозиготами I/I на 3,6 [95% ДИ=0,9; 6,4] уд./мин в среднем ($p=0,007$), при этом данный эффект не был ассоциирован с концентрацией валсартана ($p=0,558$) (Рис. 3).

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

Была отмечена тенденция к более выраженному снижению среднего ночного ДАД у гомозигот D/D, получавших ирбесартан, по сравнению с гетерозиготами в среднем на 3,3 [95% ДИ=-6,9; 0,2] мм рт.ст. ($p=0,071$) и гетерозигот, получавших валсартан, по сравнению с гомозиготами I/I в среднем на 3,4 [95% ДИ=-6,7; 0,1] мм рт.ст. ($p=0,064$), причем указанные эффекты не были ассоциированы с концентрациями препаратов ($p=0,726$ и $p=0,58$, соответственно) (Рис. 5).

Нами не было установлено статистически значимой ассоциации вариабельности САД днем с генотипом по локусу ACE среди пациентов, получавших ирбесартан ($p=0,842$). Гетерозиготы, получавшие валсартан, характеризовались более выраженным уменьшением вариабельности дневного САД в среднем на 0,3 [95% ДИ=-0,6; 0] мм рт.ст. по сравнению с гомозиготами I/I ($p=0,042$). Также отмечена

тенденция к более выраженному уменьшению данного показателя у гомозигот D/D в среднем на 0,3 [95% ДИ=-0,6; 0,1] мм рт.ст. по сравнению с гомозиготами I/I ($p=0,123$), данные эффекты не были ассоциированы с равновесной концентрацией валсартана ($p=0,932$) (Рис. 6).

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

Не было выявлено статистически значимой связи вариабельности САД ночью с генотипом по локусу ACE среди пациентов, получавших ирбесартан ($p=0,87$). Гомозиготы D/D, получавшие валсартан, по сравнению с гомозиготами I/I имели на 0,7 [95% ДИ=0,1; 1,3] мм рт.ст. менее выраженный эффект препарата в отношении вариабельности ночного САД ($p=0,019$), при этом равновесная концентрация ирбесартана не являлась статистически значимым посредником ($p=0,89$) (Рис. 8).

Среди пациентов, принимавших ирбесартан, генотип D/D характеризовался наименьшей частотой достижения целевого АД через 3 недели терапии ($p=0,011$ и $p=0,042$ по сравнению с гомозиготами I/I и гетерозиготами соответственно) (Рис. 9) и наибольшей частотой потребности в увеличении дозы препарата ($p=0,011$ и $p=0,058$ по сравнению с гомозиготами I/I и гетерозиготами соответственно) (Рис. 10).

Среди пациентов, принимавших валсартан, генотип D/D характеризовался более высокой частотой достижения целевого АД при оценке через 3 недели терапии по сравнению гетерозиготами ($p=0,05$) и наименьшей потребностью в увеличении дозы препарата ($p=0,021$ и $p=0,05$ по сравнению с

гомозиготами I/I и гетерозиготами соответственно). Достижение целевого АД через 3 мес терапии не было статистически значимо ассоциировано с генотипом ACE при применении ирбесартана ($p=0,259$) и валсартана ($p=0,149$) (Рис. 11).

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

ОБСУЖДЕНИЕ

Расовые различия полиморфизма гена АПФ хорошо известны. Например, в США афроамериканцы имеют самую высокую частоту аллели D (89%) по сравнению с индейцами (69%) и представителями европеоидной расы (69%) [16]. В Европе население Италии, Испании и Франции, также имеет высокую частоту аллели D (82–87%) [17]. Напротив, в Азии, китайцы, корейцы, тайваньцы и японцы, имеют высокую частоту аллели I гена ACE, что выше, чем в европейских популяциях (33–51% в азиатских странах против 13–27% в европейских) [18]. По результатам нашего исследования частота носительства аллели D по I/D полиморфизму гена ACE составляет 48,3% среди пациентов с впервые выявленной АГ I–II степени в Московском регионе.

Heidari F. и соавт. [19] изучали влияние I/D полиморфизма гена АПФ на эффективность терапии эналаприлом и лизиноприлом. Так, снижение САД и ДАД у носителей генотипа D/D составило $18,5\pm 8,1$ и $15,29\pm 7,1$ мм рт.ст. у носителей генотипа I/D $4,1\pm 3,3$ и $9,1\pm 3,5$ мм рт.ст. и I/I генотипа – $3,0\pm 0,2$ и $0,11\pm 6,1$ мм рт.ст.

В исследовании Yu H. и соавт. [20] (517 пациентов, из которых D/D генотип определялся у 132 пациентов (25,5%), I/D – у 255 (49,3%), I/I – у 130 (25,2%)) не было выявлено достоверного влияния I/D полиморфизма гена АПФ на степень снижения АД на фоне терапии имидаприлом или беназеприлом.

Kurland L. и соавт. [21] в исследовании SILVHIA (Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol, Шведское исследование влияния ирбесартана в сравнении с атенололом на гипертрофию левого желудочка), в которое были включены 86 пациентов, наоборот показали значимо более выраженное снижение ДАД у носителей генотипа I/I, при применении БРА ирбесартана по сравнению с носителями D-аллели.

Возможное влияние I/D полиморфизма гена АПФ на эффективность АП и долгосрочные исходы у пациентов с АГ изучалась Arnett D.K. и соавт. [22] в рамках известного исследования ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering to Prevent Heart Attack Trial, Исследование антигипертензивных и гиполипидемических препаратов для предотвращения сердечного приступа). В дополнительной части исследования, посвященной влиянию генетики на эффективность АП (GenHAT – The Genetics of Hypertension-Associated Treatment, Генетика лечения гипертонии), приняли участие

37 939 пациентов с АГ в возрасте 55 лет и старше, рандомизированных в группы хлорталидона, амлодипина, лизиноприла и доксазозина. Генотип D/D статистически достоверно ($p<0,0001$) более часто, чем I/D и I/I генотипы наблюдался у лиц негроидной расы по сравнению с европеоидной. Через 6 мес от начала терапии достоверные результаты (более выраженное снижение АД у пациентов с генотипом D/D по сравнению с I/D и I/I) были получены только в группе доксазозина. Пациенты с генотипом I/D и I/I лучше отвечали на терапию лизиноприлом, однако эти данные не были статистически достоверными. Общая длительность наблюдения за пациентами составила от 4 до 8 лет. Оценивались следующие конечные точки: фатальный / нефатальный инфаркт миокарда, развитие ИБС, ОНМК. В исследовании продемонстрировано отсутствие статистически значимого влияния I/D полиморфизма гена АПФ на риск развития ССС на фоне терапии АП.

Parving H.H. и соавт. [23] изучали влияние I/D полиморфизма гена АПФ на эффективность терапии лозартаном и плацебо у 1435 пациентов с СД 2 типа. Оценивался риск повышения сывороточной концентрации креатинина вдвое выше исходного уровня, риск развития терминальной почечной недостаточности и летального исхода. В группе плацебо риск достижения комбинированной конечной точки был значимо выше среди пациентов с I/D и D/D генотипом, по сравнению с I/I (на 17,5 и 38,1% соответственно, $p=0,029$). По сравнению с плацебо среди пациентов, получавших лозартан, было отмечено значимое влияние генотипа на риск достижения комбинированной конечной точки, на 5,8% (95% ДИ=23,3–28,0), 17,6% (95% ДИ=3,8–29,4) и 27,9% (95% ДИ=7,0–44,1) среди пациентов с генотипами I/I, I/D и D/D соответственно.

Rohman M.S. и соавт. [24] изучали влияние I/D полиморфизма гена АПФ и T/C полиморфизма гена рецептора брадикинина B_2 на риск развития сухого кашля на фоне применения ингибиторов АПФ. В исследовании принимали участие 18 пациентов с кашлем и 67 пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, без кашля. Кроме того, авторы провели метаанализ 5 клинических исследований (267 пациентов с кашлем/346 без кашля). Как по результатам собственного исследования, так и при проведении метаанализа авторами не было выявлено достоверного влияния I/D полиморфизма гена АПФ на риск развития кашля при применении ингибиторов АПФ. Однако по результатам метаанализа T-аллель гена рецептора брадикинина B_2 была ассоциирована с 1,82 кратным увеличением риска развития сухого кашля на фоне применения ингибиторов АПФ ($p=0,031$).

В Российской Федерации I/D полиморфизм гена АПФ недостаточно изучен. Небольшое отечественное исследование, в которое были включены 35 больных (24% – D/D генотип, 55% – I/D и 10% – I/I), показало большую эффективность терапии телмисартаном, которую оценивали по влиянию на индекс массы

миокарда левого желудочка, в группе гетерозигот (I/D генотип) [25]. Реброва Т.Ю. и соавт. [26] изучали I/D полиморфизм гена АПФ у 173 больных с диагнозом ишемическая болезнь сердца, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) и у 153 здоровых человек того же возраста (24,5% – генотип I/I, 53,1% – I/D и 22,4% – D/D). Мужчины, перенесшие ИМ, статистически значимо более часто имели генотип D/D по сравнению со здоровыми лицами ($p=0,038$).

Таким образом, в настоящее время выполнено ограниченное количество исследований, посвященных влиянию I/D полиморфизма гена АПФ на эффективность АП, и данные этих исследований противоречивы.

Полученные нами данные свидетельствуют, что при оценке эффективности через 3 недели после назначенной антигипертензивной терапии пациенты, которые получали терапию валсартаном, носители генотипа I/I, достоверно сильнее снижали уровень офисного САД на 6,3 мм рт.ст. [95% ДИ=-11,7; -0,8] по сравнению с гетерозиготами I/D ($p=0,02$) и на 6,5 мм рт.ст. [95% ДИ=12,8; -0,3] по сравнению с гомозиготами D/D ($p=0,038$), при этом концентрация валсартана не являлась статистически значимым медиатором эффекта ($p=0,752$). При этом уровень офисного ДАД интенсивнее снижали носители D/D генотипа на 10,1 мм рт.ст. [95% ДИ=-17,7; -2,6] по сравнению с I/D генотипом ($p=0,005$) и на 6,4 мм рт.ст. [95% ДИ=-13,2; 0,5] по сравнению с гомозиготами I/I ($p=0,075$), при этом эффекты не были ассоциированы с концентрацией валсартана ($p=0,698$). Также через 3 мес терапии уровень офисного ДАД пациенты группы валсартана, носители генотипа D/D, показали достоверно более интенсивное снижение показателя на 10 мм рт.ст. [95% ДИ=-15,3; -4,7] по сравнению с генотипом I/I ($p<0,001$) и на 5,7 мм рт.ст. [95% ДИ=-10,6; -0,9] по сравнению с гетерозиготами I/D ($p=0,015$), а гетерозиготы I/D на 4,2 мм рт.ст. [95% ДИ=-8,8; 0,4] по сравнению с I/I генотипом ($p=0,015$). Данный эффект не был ассоциирован с концентрацией валсартана ($p=0,622$). По полученным нами данным уровень офисной ЧСС в группе валсартана на момент завершения исследования у носителей генотипа D/D достоверно менее снижался на 3,6 уд./мин [95% ДИ=0,9; 6,4] по сравнению с носителями генотипа I/I ($p=0,007$). По данным СМАД через 3 месяца терапии, пациенты, принимающие валсартан, гетерозиготы I/D достоверно больше снижали среднее ДАД дневное на 4,8 мм рт.ст. [95% ДИ=-8,1; -1,5] и намечалась тенденция к достоверному снижению среднего ДАД ночного на 3,4 мм рт.ст. [95% ДИ=-6,7; 0,1] по сравнению с гомозиготами I/I ($p=0,002$ и $p=0,064$ соответственно). При этом эффекты не были ассоциированы с уровнем концентрации валсартана ($p=0,712$ и $p=0,58$ соответственно). Также отмечалось достоверное влияние валсартана на показатели вариабельности АД при сравнении результатов исходного и через 3 месяца терапии СМАД. Так, у пациентов носителей

I/D генотипа достоверно больше на 0,3 мм рт.ст. [95% ДИ=-0,6; 0] снижалась вариабельность САД дневного по сравнению с носителями I/I генотипа ($p=0,042$), и была зафиксирована тенденция у носителей генотипа D/D большего снижения вариабельности САД дневного на 0,3 мм рт.ст. [95% ДИ=-0,6; 0] по сравнению с гомозиготами I/I ($p=0,123$). При этом концентрация валсартана не являлась статистически значимым медиатором эффекта ($p=0,932$). Пациенты, носители генотипа D/D, получавшие валсартан, достоверно больше на 0,5 мм рт.ст. [95% ДИ=-0,9; 0] снижали вариабельность ДАД дневного по сравнению с гомозиготами I/I ($p=0,029$), при этом гетерозиготы по I/D полиморфизму гена ACE снижали вариабельность ДАД дневного на 0,7 мм рт.ст. [95% ДИ=-1,1; -0,4] по сравнению с I/I ($p<0,001$). Эффекты не были ассоциированы с концентрацией валсартана ($p=0,888$). Вариабельность САД ночного достоверно больше снижалась на 0,7 мм [95% ДИ: 0,1; 1,3] у пациентов с генотипом D/D против носителей генотипа I/I ($p=0,019$). Эффект при этом не был ассоциирован с концентрацией препарата ($p=0,89$). Таким образом, полученное статистически значимое снижение показателей вариабельности САД дневного, ДАД дневного и САД ночного у пациентов носителей аллеля D, может свидетельствовать о более стойком эффекте антигипертензивной терапии.

При оценке эффективности через 3 недели фармакотерапии ирбесартаном пациенты носители генотипа D/D по I/D полиморфизму гена ACE достоверно меньше снижали уровень офисного ДАД на 6,6 мм рт.ст. [95% ДИ=0,6; 12,6] по сравнению с представителями генотипа I/I ($p=0,027$). При этом эффект не был ассоциирован с концентрацией ирбесартана ($p=0,174$). Также нами была определена тенденция оказания влияния генотипа по I/D полиморфизму гена ACE на уровень среднего ДАД по данным СМАД у пациентов, получающих терапию ирбесартаном. Генотип D/D был связан с большим снижением данного показателя на 3,3 мм рт.ст. [95% ДИ=-6,9; 0,2] по сравнению с I/D генотипом ($p=0,071$). Эффект не был ассоциирован с концентрацией препарата ($p=0,726$).

Ограничения исследования

Выполненное исследование посвящено влиянию на риск развития АГ и эффективность АГП отдельного полиморфизма гена-кандидата, который преобразует ангиотензин I в вазоактивный ангиотензин II и инактивирует брадикинин. Однако, на риск развития АГ и/или эффективность АГП могут также оказывать влияние полиморфизм генов, участвующих в метаболизме АГП, ответственных за определенное звено РААС, вовлеченных в патогенетические механизмы развития АГ и оказывающих влияние на фармакодинамические эффекты ЛС, модификации механических взаимодействий между ЛС и генами, а также

полиморфизм в генах, связанных с переносчиками ЛС, что требует дальнейшего изучения. Исследование ограничено размером выборки и регионом проведения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ достижения целевых цифр АД и необходимости интенсификации фармакотерапии через 3 недели терапии показал значимые результаты в зависимости от основного препарата. Так, пациенты, получающие терапию ирбесартаном, носители генотипа D/D достоверно реже достигали целевых цифр АД и им чаще требовалась интенсификация фармакотерапии по сравнению с гетерозиготами I/D ($p=0,042$ и $p=0,058$ соответственно) и гомозиготами I/I ($p=0,011$ и $p=0,011$ соответственно). В то время, как пациенты, получающие терапию валсартаном, носители генотипа D/D достоверно чаще достигали целевых цифр АД и достоверно реже требовалась интенсификация фармакотерапии, чем носителям I/D генотипа ($p=0,05$ и $p=0,05$ соответственно). При этом достижение целевых цифр АД по результатам показателей измерения офисного АД и СМАД на момент окончания исследования не было достоверно взаимосвязано с I/D полиморфизмом гена ACE. Исходя из полученных данных, при персонализации терапии

АГ пациентам Московского региона, носителям генотипа I/I по I/D полиморфизму гена ACE для более эффективного достижения целевых цифр АД можно рекомендовать в качестве стартовой терапии БРА ирбесартан в виде моно- или двухкомпонентной терапии в зависимости от степени АГ, в то время, как носителям генотипа D/D может быть рекомендован валсартан.

Более выраженное снижение показателей вариабельности вариабельности САД дневного, ДАД дневного и САД ночного у пациентов группы валсартана, носителей D-аллели может свидетельствовать о более стойком эффекте антигипертензивной терапии.

Данное исследование посвящено отдельному полиморфизму, ответственному за определенное звено РААС и оказывающее влияние на риск развития АГ и на эффективность терапии БРА, в то время как ответ на антигипертензивную терапию также зависит и от генов, которые вовлечены в патогенетические механизмы развития АГ и изменяют фармакодинамические эффекты ЛС, модифицируют механическое взаимодействие между ЛС и генами, а также от полиморфизмов в генах, связанных с переносчиками ЛС, что определяет необходимость дальнейшего изучения влияния полиморфизмов панели генов-кандидатов.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы сделали эквивалентный и равнозначный вклад в подготовку публикации. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Е.В. Реброва – сбор и обработка материала, проведение исследования, написание текста рукописи; Е.В. Ших – проведение исследования, редактирование текста рукописи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Oliveira-Paula G.H., Pereira S.C., Tanus-Santos J.E., Lacchini R. Pharmacogenomics and hypertension: Current insights // *Pharmgenomics Pers Med.* – 2019. – Vol. 12. – P. 341–359. DOI: 10.2147/PGPM.S230201
- Wang Z., Hou J., Zheng H., Wang D., Tian W., Zhang D., Yan J. Genetic and phenotypic frequency distribution of ACE, ADRB1, AGTR1, CYP2C9*3, CYP2D6*10, CYP3A5*3, NPPA and factors associated with hypertension in Chinese Han hypertensive patients // *Medicine (Baltimore).* – 2023. – Vol. 102, No. 10. – Art. ID: e33206. DOI: 10.1097/MD.00000000000033206
- Rysz J., Franczyk B., Rysz-Górczyńska M., Gluba-Brzóška A. pharmacogenomics of hypertension treatment // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21, No. 13. – Art. ID: 4709. DOI: 10.3390/ijms21134709.
- Luizon M.R., Pereira D.A., Sandrim V.C. Pharmacogenomics of hypertension and preeclampsia: focus on gene-gene interactions // *Front Pharmacol.* – 2018. – Vol. 9. – Art. ID: 168. DOI: 10.3389/fphar.2018.00168
- Padmanabhan S., Joe B. Towards precision medicine for hypertension: A review of genomic, epigenomic, and microbiomic effects on blood pressure in experimental rat models and humans // *Physiol Rev.* – 2017. – Vol. 97, No. 4. – P. 1469–1528. DOI: 10.1152/physrev.00035.2016
- Cacabelos R., Martinez-Bouza R., Carril J.C., Fernandez-Novoa L., Lombardi V., Carrera I., Corzo L., McKay A. Genomics and pharmacogenomics of brain disorders // *Curr Pharm Biotechnol.* – 2012. – Vol. 13, No. 5. – P. 674–725. DOI: 10.2174/138920112799857576
- Torrellas C., Carril J.C., Cacabelos R. Benefits of pharmacogenetics in the management of hypertension // *J Pharmacogenomics Pharmacoproteomics.* – 2014. – Vol. 5. – Art. ID: 126. DOI: 10.4172/2153-0645.1000126
- Johnson J.A. Advancing management of hypertension through pharmacogenomics // *Ann Med.* – 2012. – Vol. 44 Suppl 1, No. 01. – P. S17–22. DOI: 10.3109/07853890.2011.653399
- Patel D.D., Parchwani D.N., Dikshit N., Parchwani T. Analysis of the pattern, alliance and risk of rs1799752

- (ACE I/D polymorphism) with essential hypertension // Indian J Clin Biochem. – 2022. – Vol. 37, No. 1. – P. 18–28. DOI: 10.1007/s12291-020-00927-0
10. Mocan O., Radulescu D., Buzdugan E., Cozma A., Leucuta D.C., Procopciuc L.M. Association between M235T-AGT and I/D-ACE polymorphisms and carotid atheromatosis in hypertensive patients: A cross-sectional study // In Vivo. – 2020. – Vol. 34, No. 5. – P. 2811–2819. DOI: 10.21873/invivo.12107
 11. Тимохина Е.В., Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Белоусова В.С., Ибрагимова С.М. Полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента ACE существенно увеличивает риск развития преэклампсии // Биохимия. – 2019. – Т. 84. – С. 181–186. DOI: 10.1134/S0006297919020093
 12. Павлова О.С., Огурцова С.Э., Горбат Т.В., Ливенцева М.М., Афонин В.Ю., Малюгин В.И., Мрочек А.Г. Полигенные ассоциации полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при эссенциальной артериальной гипертензии // Артериальная гипертензия. – 2016. – Т. 22, № 3. – С. 253–262. DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-3-253-262
 13. Sabir J.S.M., Omri A.E., Ali Khan I., Banaganapalli B., Hajrah N.H., Zrelli H., Omar A.M.S., Alharbi M.G., Alhebshi A.M., Jansen R.K., Altaf A., Shaik N.A., Khan M. ACE insertion/deletion genetic polymorphism, serum ACE levels and high dietary salt intake influence the risk of obesity development among the Saudi adult population // J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. – 2019. – Vol. 20, No. 3. – Art. ID: 1470320319870945. DOI: 10.1177/1470320319870945
 14. Krishnan R., Sekar D., Karunanithy S., Subramaniam S. Association of angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism with essential hypertension in south Indian population // Genes Dis. – 2016. – Vol. 3, No. 2. – P. 159–163. DOI: 10.1016/j.gendis.2016.03.001
 15. Liu M., Yi J., Tang W. Association between angiotensin converting enzyme gene polymorphism and essential hypertension: A systematic review and meta-analysis // J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. – 2021. – Vol. 22, No. 1. – Art. ID: 1470320321995074. DOI: 10.1177/1470320321995074
 16. Mathew J., Basheeruddin K., Prabhakar S. Differences in frequency of the deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene in different ethnic groups // Angiology. – 2001. – Vol. 52, No. 6. – P. 375–379. DOI: 10.1177/000331970105200602
 17. Lee Y.J., Tsai J.C. ACE gene insertion/deletion polymorphism associated with 1998 World Health Organization definition of metabolic syndrome in Chinese type 2 diabetic patients // Diabetes Care. – 2002. – Vol. 25, No. 6. – P. 1002–1008. DOI: 10.2337/diacare.25.6.1002
 18. Saab Y.B., Gard P.R., Overall A.D. The geographic distribution of the ACE II genotype: a novel finding // Genet Res. – 2007. – Vol. 89, No. 4. – P. 259–267. DOI: 10.1017/S0016672307009019
 19. Heidari F., Vasudevan R., Mohd Ali S.Z., Ismail P., Etemad A., Pishva S.R., Othman F., Abu Bakar S. Association of insertion/deletion polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene among Malay male hypertensive subjects in response to ACE inhibitors // J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. – 2015. – Vol. 16, No. 4. – P. 872–879. DOI: 10.1177/1470320314538878
 20. Yu H., Zhang Y., Liu G. Relationship between polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and the response to angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertensive patients // Hypertens Res. – 2003. – Vol. 26, No. 11. – P. 881–886. DOI: 10.1291/hypres.26.881
 21. Kurland L., Melhus H., Karlsson J., Kahan T., Malmqvist K., Ohman K.P., Nyström F., Hägg A., Lind L.; Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) Trial. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism predicts blood pressure response to angiotensin II receptor type 1 antagonist treatment in hypertensive patients // J Hypertens. – 2001. – Vol. 19, No. 10. – P. 1783–1787. DOI: 10.1097/00004872-200110000-00012
 22. Arnett D.K., Davis B.R., Ford C.E., Boerwinkle E., Leidecker-Foster C., Miller M.B., Black H., Eckfeldt J.H. Pharmacogenetic association of the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism on blood pressure and cardiovascular risk in relation to antihypertensive treatment: the Genetics of Hypertension-Associated Treatment (GenHAT) study // Circulation. – 2005. – Vol. 111, No. 25. – P. 3374–3383. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.504639
 23. Parving H.H., de Zeeuw D., Cooper M.E., Remuzzi G., Liu N., Linceford J., Shahinfar S., Wong P.H., Lyle P.A., Rossing P., Brenner B.M. ACE gene polymorphism and losartan treatment in type 2 diabetic patients with nephropathy // J Am Soc Nephrol. – 2008. – Vol. 19, No. 4. – P. 771–779. DOI: 10.1681/ASN.2007050582
 24. Rohman M.S., Fajar J.K., Kuncahyo B.H., Yunita L., Sidarta E.P., Belinda Saka P.N., Heriansyah T., Widodo N. Angiotensin-converting enzyme (ACE) I/D and bradykinin B2 receptor T/C genes polymorphism in patients with ACE inhibitors-related cough // Egypt J Med Hum Gen. – 2018. – Vol. 19, No. 4. – P. 307–313. DOI: 10.1016/j.ejmhg.2018.05.006
 25. Conrady A.O., Kiselev I.O., Usachev N.I., Krutikov A.N., Yakovleva O.I., Polunicheva E.V., Ovchinnikova O.A., Panov A.V. Effect of 24-week treatment with telmisartan on myocardial structure and function: relationship to insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene // J Int Med Res. 2005. – Vol. 33, Suppl 1. – P. 30A–38A. DOI: 10.1177/14732300050330S105
 26. Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Панова Н.В., Серебрякова В.Н., Комарова Е.Е., Афанасьев С.А., Гарганеева А.А., Трубочева И.А. I/D полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у больных ибс разного пола и возраста // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 10. – С. 77–81. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-10-77-81

АВТОРЫ

Реброва Екатерина Владиславовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). ORCID ID: 0000-0002-4374-9754. E-mail: katrina1987@rambler.ru

Ших Евгения Валерьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). ORCID ID: 0000-0001-6589-7654. E-mail: chih@mail.ru