

УДК 618.3-008.6



Оценка взаимосвязи минимальной равновесной концентрации блокаторов рецепторов ангиотензина II с полиморфными маркерами генов *CYP2C9* (*Arg144Cys*), *CYP2C9* (*Ile359Leu*), *AGTR1* (*A1166C*), *AGT* (*Met235Thr*, *C4072T*), *ACE* (*I/D*), *CYP11B2* (*C-344T*) и показателями офисного артериального давления

Е.В. Реброва, Е.В. Ших, В.В. Смирнов, Г.С. Аникин, Л.М. Игнатова, М.М. Богданов

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 10.01.2024

После рецензирования 17.09.2024

Принята к печати 28.11.2024

Цель. Изучить взаимосвязь минимальной равновесной концентрации блокаторов рецепторов ангиотензина II с полиморфными маркерами генов *CYP2C9* (*Arg144Cys*), *CYP2C9* (*Ile359Leu*), *AGTR1* (*A1166C*), *AGT* (*Met235Thr*, *C4072T*), *ACE* (*I/D*), *CYP11B2* (*C-344T*) и показателей офисного артериального давления (АД).

Материалы и методы. В исследование включено 179 пациентов Московского региона с впервые выявленной артериальной гипертензией (АГ) 1–2 степени, среди которых 141 (78,8%) женщина и 38 (21,2%) мужчин в возрасте от 32 до 69 лет (средний возраст — 58,2±6,4, медианный возраст — 60 (57–63 лет), которые были рандомизированы по группам лечения валсартаном и ирбесартаном в виде моно- или комбинированной терапии с гидрохлортиазидом. Через 3 нед. фармакотерапии проводили генотипирование по полиморфным маркерам *CYP2C9* (*Arg144Cys*), *CYP2C9* (*Ile359Leu*), *AGTR1* (*A1166C*), *AGT* (*Met235Thr*, *C4072T*), *ACE* (*I/D*), *CYP11B2* (*C-344T*) и определение минимальной равновесной концентрации ирбесартана и валсартана. Офисное измерение АД выполняли на каждом визите.

Результаты. Носители аллелей *2 и *3 гена *CYP2C9*, генотипа T/T гена *AGT*, генотипа I/I по I/D-полиморфизму *ACE* достигали более высоких значений минимальной равновесной концентрации ирбесартана через 3 нед. фармакотерапии. Гомозиготы A/A по генетическому полиморфизму гена *AGTR1* (*A1166C*), гомозиготы D/D по I/D полиморфизму *ACE* достигали более высоких значений минимальной равновесной концентрации валсартана через 3 нед. фармакотерапии. У пациентов, принимавших ирбесартан, было выявлено более выраженное снижение офисного систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД при увеличении концентрации на каждые 100 нг/мл через 3 нед. терапии. Ассоциации показателей с концентрацией валсартана установлено не было.

Заключение. Эффекты ирбесартана и валсартана свидетельствуют о максимальной модуляции фармакодинамических эффектов в течение 3 нед. фармакотерапии с последующим закреплением в терапевтическом диапазоне и остановкой в увеличении эффективности при дальнейшем увеличении равновесной концентрации, что может быть использовано для прогнозирования терапии, её персонализации, лучшего контроля и высокого профиля безопасности.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; *CYP2C9*; *AGTR1*; *AGT*; *ACE*; *CYP11B*; ирбесартан; валсартан; равновесная концентрация

Список сокращений: АГ — артериальная гипертензия; АД — артериальное давление; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система; *CYP2C9* — цитохром P450, семейство 2, субсемейство C, полипептид 9; *AGTR1* — ген рецептора 1-го типа ангиотензина II, *AGT* — ген ангиотензиногена; *ACE* — ген ангиотензинпревращающего фермента; *CYP11B2* — ген альдостерон синтазы; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II; ДИ — доверительный интервал; ОШ — отношение шансов; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Для цитирования: Е.В. Реброва, Е.В. Ших, В.В. Смирнов, Г.С. Аникин, Л.М. Игнатова, М.М. Богданов. Оценка взаимосвязи минимальной равновесной концентрации блокаторов рецепторов ангиотензина II с полиморфными маркерами генов *CYP2C9* (*Arg144Cys*), *CYP2C9* (*Ile359Leu*), *AGTR1* (*A1166C*), *AGT* (*Met235Thr*, *C4072T*), *ACE* (*I/D*), *CYP11B2* (*C-344T*) и показателями офисного артериального давления. *Фармация и фармакология*. 2024;12(3):247-262. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-3-247-262

© Е.В. Реброва, Е.В. Ших, В.В. Смирнов, Г.С. Аникин, Л.М. Игнатова, М.М. Богданов, 2024

For citation: E.V. Rebrova, E.V. Shikh, V.V. Smirnov, G.S. Anikin, L.M. Ignatova, M.M. Bogdanov. Evaluation of the relationship between the minimum steady-state concentration of angiotensin II receptor blockers and polymorphic markers of *CYP2C9* (*Arg144Cys*), *CYP2C9* (*Ile359Leu*), *AGTR1* (*A1166C*), *AGT* (*Met235Thr*, *C4072T*), *ACE* (*I/D*), *CYP11B2* (*C-344T*) genes and office arterial pressure. *Pharmacy & Pharmacology*. 2024;12(3):247-262. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-3-247-262

Evaluation of the relationship between the minimum steady-state concentration of angiotensin II receptor blockers and polymorphic markers of *CYP2C9* (*Arg144Cys*), *CYP2C9* (*Ile359Leu*), *AGTR1* (*A1166C*), *AGT* (*Met235Thr*, *C4072T*), *ACE* (*I/D*), *CYP11B2* (*C-344T*) genes and office arterial pressure

E.V. Rebrova, E.V. Shikh, V.V. Smirnov, G.S. Anikin, L.M. Ignatova, M.M. Bogdanov

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

E-mail: katrina1987@rambler.ru

Received 10 Jan 2024

After peer review 17 Sep 2024

Accepted 28 Nov 2024

The aim of the work was to study the relationship of the minimum steady-state concentration of angiotensin II receptor blockers with polymorphic markers of *CYP2C9* (*Arg144Cys*), *CYP2C9* (*Ile359Leu*), *AGTR1* (*A1166C*), *AGT* (*Met235Thr*, *C4072T*), *ACE* (*I/D*), *CYP11B2* (*C-344T*) genes and the office blood pressure (BP) indices.

Materials and methods. The study included 179 patients of the Moscow region with newly diagnosed hypertension of stages 1–2, among whom there were 141 (78.8%) women and 38 (21.2%) men aged from 32 to 69 years (mean age — 58.2±6.4, median age — 60 (57–63 years), who had been randomized into treatment groups with valsartan and irbesartan in the form of mono- or combination therapy with hydrochlorothiazide. After 3 weeks of pharmacotherapy, polymorphic markers *CYP2C9* (*Arg144Cys*), *CYP2C9* (*Ile359Leu*), *AGTR1* (*A1166C*), *AGT* (*Met235Thr*, *C4072T*), *ACE* (*I/D*), *CYP11B2* (*C-344T*) were genotyped and the minimum steady-state concentrations of irbesartan and valsartan were determined. The office BP measurements were performed on each visit.

Results. The carriers of alleles *2 and *3 of the *CYP2C9* gene, the genotype T/T of the *AGT* gene, the genotype I/I of the *ACE* I/D polymorphism achieved higher values of the minimum steady-state concentration of irbesartan after 3 weeks of pharmacotherapy. Homozygotes A/A for the genetic polymorphism of the *AGTR1* gene (*A1166C*), homozygotes D/D for the *ACE* I/D polymorphism reached significantly higher values of the minimum-steady concentration of valsartan after 3 weeks of pharmacotherapy. In the patients taking irbesartan, a more pronounced decrease in the office systolic (SBP) and diastolic (DBP) BP was detected with an increase in the concentration for every 100 ng/mL after 3 weeks of therapy. Any association of the indicators with the valsartan concentration was found out.

Conclusion. The effects of irbesartan and valsartan indicate a maximum modulation of pharmacodynamic effects during 3 weeks of pharmacotherapy, followed by a consolidation in the therapeutic range and a stop in the increasing the effectiveness with a further increase in the steady-state concentration, which can be used to predict therapy, personalize it, a better control and a high safety profile.

Keywords: arterial hypertension; *CYP2C9*; *AGTR1*; *AGT*; *ACE*; *CYP11B*; irbesartan; valsartan; plasma concentration

Abbreviations: AH — arterial hypertension; BP — blood pressure; RAAS — renin-angiotensin-aldosterone system; *CYP2C9* — cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 9; *AGTR1* — angiotensin II type 1 receptor gene, *AGT* — angiotensinogen gene; *ACE* gene — angiotensin-converting enzyme gene; *CYP11B2* — aldosterone synthase gene; GFR — glomerular filtration rate; ACE — angiotensin-converting enzyme; ARB — angiotensin II receptor blockers; CI — confidence interval; OR — odds ratio; SBP — systolic blood pressure; DBP — diastolic blood pressure; HR — heart rate.

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из наиболее значимых проблем глобального здравоохранения [1, 2]. Она затрагивает от 16 до 37% взрослого населения по всему миру [3–5]. Высокая распространенность этого заболевания обуславливает его значительное влияние на смертность и заболеваемость, поскольку АГ является ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых катастроф [6], включая ишемическую болезнь сердца [7], острые нарушения мозгового кровообращения [8], сердечную недостаточность и заболевания периферических сосудов [9, 10].

Регуляция артериального давления (АД) представляет собой сложный мультифакторный процесс, в котором задействованы ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) [11, 12], натрийуретические пептиды [13], эндотелиальные механизмы [14], симпатическая нервная система и иммунные процессы [15, 16]. Современные исследования показывают, что генетическая предрасположенность к АГ охватывает широкий спектр генетических вариаций — от редких моногенных мутаций до полигенных ассоциаций, включающих более 1500 однонуклеотидных полиморфизмов [18, 19].

Развитие фармакогеномики позволило значительно расширить представления о сложных причинно-следственных связях между уровнем АД, генетическими и эпигенетическими факторами, а также риском развития гипертонических осложнений. Первые достижения в этой области открыли новые перспективы для персонализированного подхода к антигипертензивной терапии, направленного на оптимизацию эффективности лечения и снижение риска побочных эффектов. Внедрение принципов персонализированной медицины в ведение пациентов с АГ может способствовать не только более точному подбору антигипертензивных препаратов, но и улучшению долгосрочного прогноза за счёт индивидуализированного контроля факторов риска.

ЦЕЛЬ. Изучить взаимосвязь минимальной равновесной концентрации блокаторов рецепторов ангиотензина II с полиморфными маркерами генов *CYP2C9* (*Arg144Cys*), *CYP2C9* (*Ile359Leu*), *AGTR1* (*A1166C*), *AGT* (*Met235Thr*, *C4072T*), *ACE* (*I/D*), *CYP11B2* (*C-344T*) и показателей офисного артериального давления.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено открытое рандомизированное контролируемое фармакогенетическое и фармакокинетическое клиническое исследование.

В исследование было включено 179 пациентов Московского региона с впервые выявленной АГ 1–2 степени, среди которых были 141 (78,8%) женщина и 38 (21,2%) мужчин в возрасте от 32 до 69 лет (средний возраст — 58,2±6,4, медианный возраст — 60 (57–63 лет) [20–22]).

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 РААС, в том числе ингибиторами ангиотензинпревращающего

фермента (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 с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией; непереносимость галактозы, недостаточность лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; установленный диагноз злокачественного новообразования на момент включения в исследование; необходимость в постоянном приёме нестероидных противовоспалительных препаратов и/или препаратов, метаболизирующихся цитохромом Р-450 *CYP2C9*, которые могут повлиять на эффективность и профиль безопасности ирбесартана.

Критерии исключения: беременность, развитие серьёзных нежелательных лекарственных реакций, острого инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения. Ни один пациент не выбыл из исследования.

Продолжительность исследования

Набор пациентов осуществлялся в период с 1 июля 2021 по 28 августа 2022 гг. Отбор участников исследования проводили в амбулаторных лечебно-профилактических учреждениях г. Москвы, клинических базах кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России: ГКБ им. Е.О. Мухина, ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 3 ДЗМ», ЦКБ гражданской авиации, ГБУЗ «ГП № 2 ДЗМ».

Процедура рандомизации

Все пациенты, включённые в исследование, ранее не получали регулярной антигипертензивной терапии и были случайным образом распределены по группам ирбесартана и валсартана методом простой рандомизации (метод конвертов).

Описание методологии исследования

Участники исследования получали 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: группа 1 (ирбесартан 150 мг 1 раз в сут) — 32 пациента; группа 2 (ирбесартан 150 мг+гидрохлортиазид 12,5 мг 1 раз в сут) — 51 пациент; группа 3 (валсартан 80 мг 1 раз в сут) — 8 пациентов; группа 4 (валсартан 80 мг+гидрохлортиазид 12,5 мг 1 раз в сут) — 88 пациентов. При достижении целевых

цифр АД через 3 нед. 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 нед. после включения в исследование производили забор крови вакуумной системой Vacuette (Shandong Chengwu Medical Products Factory, Китай) путём венепункции средней локтевой или подкожной вены для определения генетических полиморфизмов *CYP2C9*2* (*Arg144Cys*) и *CYP2C9*3* (*Ile359Leu*), rs5186 (*A1166C*) гена рецептора 1-го типа ангиотензина II *AGTR1*, rs699 (*Met235Thr*) гена ангиотензиногена *AGT*, rs4646994 *Alu Ins/Del* гена ангиотензинпревращающего фермента *ACE*, rs1799998 (*C-344T*) гена альдостерон синтазы *CYP11B2* и определения минимальной равновесной концентрации БРА. Офисное измерение АД выполняли на каждом визите — при включении в исследование, на промежуточном этапе через 3 нед. и через 3 мес терапии. 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 [20–22].

Определение генетического полиморфизма

Для определения генетических полиморфизмов использовали 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), основанном на ПЦР с последующим анализом кривых плавления образующихся ампликонов.

Определение генетического полиморфизма rs5186 (*A1166C*) гена рецептора 1-го типа ангиотензина II *AGTR1* проводили с помощью набора реагентов для выявления полиморфизма в геноме человека «SNP-ЭКСПРЕСС» в режиме реального времени производства ООО НПФ «Литех» (Россия).

Определение генетического полиморфизма rs699 (*Met235Thr*) гена ангиотензиногена *AGT* проводили с помощью набора реагентов для выявления полиморфизма в геноме человека «SNP-ЭКСПРЕСС» в режиме реального времени производства ООО НПФ «Литех» (Россия).

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

Определение генетического полиморфизма rs1799998 (*C-344T*) гена альдостерон синтазы *CYP11B2* проводили с помощью набора реагентов для выявления полиморфизма в геноме человека «SNP-Скрин» ЗАО НПК «Синтол» (Россия).

Исследование концентрации ирбесартана и валсартана

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 (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 (США), одноканальные механические дозаторы с варьруемым объёмом 100–1000 и 20–200 мкл (Thermo Scientific Блэк), центрифуга (Eppendorf, Германия), колонка C-18, размером 50×2,1 мм, 1,7 мкм, жидкостной хроматограф. Переносили 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 в течение 10 мин при 13200 об./мин. Надосадок отбирали в индивидуальные микропробирки и использовали для анализа.

Переносили 250 мкл каждого калибровочного стандартного раствора валсартана в микропробирку вместимостью 1,5 мл, добавляли 250 мкл плазмы, полученную методом центрифугирования. 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 13200 об./мин. Надосадок отбирали в индивидуальные микропробирки и использовали для анализа.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) (Протокол № 05-21 от 10.03.2021 г.). От всех пациентов было получено письменное добровольное

информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистический анализ и визуализация полученных данных проводились с использованием среды для статистических вычислений R 4.2.3 (The R Foundation, Австрия). Описательные статистики для количественных переменных без выраженной асимметрии условных выборочных распределений были представлены в виде среднего ($\pm$ стандартное отклонение, $M \pm SD$), для количественных переменных с выраженной асимметрией (абсолютное значение коэффициента асимметрии $>1,96$) — в виде медианы (1-й и 3-й выборочные квартили), Me ($Q1-Q3$). 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, определяемому равновесием Харди-Вайнберга, использовался тест отношения правдоподобия. Для корреляционного анализа использовался коэффициент ранговой корреляции r Спирмена с соответствующими 95% доверительными интервалами (95% ДИ). При наличии статистически значимой корреляции между количественными показателями проводилась оценка регрессионных коэффициентов (с соответствующими 95% ДИ) в однофакторных регрессионных моделях. Для оценки силы и статистической значимости ассоциации количественных предикторов с бинарными исходами использовались однофакторные логистические регрессионные модели, оценка коэффициентов в которых проводилась с поправкой Firth (1993) для редких исходов.

При сравнительном анализе эффектов генотипов с изменениями показателей систолического (САД), диастолического (ДАД) АД и частоты сердечных сокращений (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 расчёта доли эффекта генотипа, опосредованной концентрацией (стандартная ошибка оценивалась с использованием непараметрического бутстрапа).

Ассоциацию считали статистически значимой при $p < 0,05$ [20–22].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В таблице 1 и на рисунке 1 представлены результаты сравнительного анализа минимальной равновесной концентрации препаратов в зависимости от применения гидрохлортиазида. При проведении монотерапии достигалась более высокая концентрация ирбесартана ($p < 0,001$) и валсартана ($p = 0,011$).

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

В отношении влияния генотипа *CYP2C9* (*Ile359Leu*) также выявлено различие концентрации при применении ирбесартана и валсартана ($p < 0,001$; рис. 3). Носительство аллеля *3 (33 пациента) у пациентов, получавших ирбесартан, было статистически значимо ассоциировано с более высокой концентрацией ирбесартана ($p < 0,001$), среди пациентов, получавших валсартан, не было выявлено статистически значимой связи равновесной концентрации препарата с генотипом по данному локусу ($p = 0,854$).

Отмечалась тенденция к наличию ассоциации между генотипом по локусу *AGTR1* (*A1166C*) с достигнутой равновесной концентрацией при применении ирбесартана и валсартана ($p = 0,086$; рис. 4). Статистически значимой ассоциации данного полиморфного сайта с концентрацией ирбесартана установлено не было ($p = 0,55$), гетерозиготы по данному локусу, принимавшие валсартан, характеризовались статистически значимо меньшей концентрацией препарата по сравнению с гомозиготами AA ($p = 0,001$) и CC ($p = 0,032$).

Влияние генотипа *AGT* (*Met235Thr* *C4072T*) на равновесную концентрацию статистически значимо отличалось между пациентами, получавшими ирбесартан и валсартан ($p = 0,001$; рис. 5). Применение ирбесартана гомозиготами TT было ассоциировано с более высокой равновесной концентрацией по сравнению с гетерозиготами ($p = 0,019$) и гомозиготами TT ($p = 0,017$). В группе пациентов, получавших валсартан, отмечена тенденция к более низкой концентрации у гомозигот TT по сравнению с гетерозиготами и гомозиготами CC ($p = 0,058$).

Генотип полиморфного локуса *ACE* оказывал различное влияние на равновесную концентрацию ирбесартана и валсартана ($p = 0,003$; рис. 6). У гомозигот D/D, получавших ирбесартан, отмечена

статистически значимо меньшая концентрация препарата по сравнению с гомозиготами I/I ($p=0,013$). При других попарных сравнениях статистически значимых отличий выявлено не было ($p=0,176$). Среди пациентов, получавших валсартан, наименьшей концентрацией характеризовались гомозиготы I/I и гетерозиготы, при этом различия были статистически значимыми при сравнении концентрации препаратов между гомозиготами D/D и гетерозиготами ($p=0,024$).

Была отмечена тенденция к наличию связи между равновесной концентрацией исследуемых сартанов и генотипа *CYP11B2* (C344T), при этом связь статистически значимо зависела от препарата ($p=0,007$; рис. 7). Гетерозиготы, принимавшие ирбесартан, характеризовались наиболее высокой концентрацией препарата, наименьшая концентрация валсартана была выявлена у гомозигот CC, а наиболее высокая — у гомозигот TT.

В таблице 3 представлены результаты изменений офисного САД, ДАД и ЧСС в ходе терапии и минимальной равновесной концентрации препарата.

У пациентов, принимавших ирбесартан, было выявлено статистически значимо более выраженное снижение офисного САД и ДАД (в среднем на 1,26 [95% ДИ: -1,51; -1] мм рт.ст. и на 0,86 [95% ДИ: -1,16; -0,55] мм рт.ст. при увеличении концентрации на каждые 100 нг/мл) при промежуточной оценке, статистически значимой ассоциации данных показателей с концентрацией валсартана установлено не было. Однако среди пациентов, получавших валсартан, при промежуточной оценке выявлено статистически значимо менее выраженное снижение офисного ЧСС в среднем на 0,25 [95% ДИ: 0,0; 0,5] уд./мин при увеличении концентрации на каждые 100 нг/мл. При оценке в конце исследования увеличение концентрации ирбесартана на каждые 100 нг/мл сопровождалось в среднем на 0,25 [95% ДИ: -0,14; 0,64] мм рт.ст. менее выраженное снижение офисного ДАД, увеличение концентрации валсартана на каждые 100 нг/мл было статистически значимо ассоциировано с меньшим снижением офисного САД в среднем на 0,41 [95% ДИ: 0,02; 0,79] мм рт.ст. и офисной ЧСС в среднем на 0,38 [95% ДИ: 0,21; 0,55] уд./мин.

При проведении однофакторного регрессионного анализа увеличение концентрации ирбесартана и валсартана на каждые 100 нг/мл сопровождалось увеличением шансов достижения целевых цифр АД при промежуточном исследовании в среднем на 1,21 [95% ДИ: 1,08; 1,37] раза ($p=0,001$) и 1,3 [95% ДИ: 1,16; 1,46] раза ($p<0,001$; рис. 8), а также снижением потребности в интенсификации терапии (ОШ=0,51 [95% ДИ: 0,36; 0,7] и 0,78 [95% ДИ: 0,7; 0,88] ($p<0,001$ соответственно) (рис. 9). В конце исследования отмечена обратная ассоциация концентрации ирбесартана и шансов достижения целевого АД (ОШ=0,64 [95% ДИ: 0,42; 0,99], $p=0,043$), среди пациентов, получавших валсартан,

статистически значимой ассоциации выявлено не было (ОШ=0,96 [95% ДИ: 0,79; 1,16], $p=0,651$) (рис. 10). Среди пациентов, получавших ирбесартан, также была установлена статистически значимая связь равновесной концентрации с увеличением шансов развития артериальной гипотонии (ОШ=1,72 [95% ДИ: 1,15; 2,56], $p=0,008$). При применении валсартана ассоциация не была статистически значимой (ОШ=1,05 [95% ДИ: 0,86; 1,27], $p=0,651$) (рис. 11).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время количество исследований, посвящённых изучению ассоциации генетических полиморфизмов и концентрации БРА в плазме крови и ее возможном влиянии, ограничено количеством изучаемых генетических полиморфизмов, объёмом выборки, расовой принадлежностью.

В одном из первых исследований зависимости между концентрацией антигипертензивного препарата и его эффективностью от генотипа L. Kurland с соавт. [23] обнаружили взаимосвязь между концентрацией ирбесартана в плазме и динамикой снижения АД у пациентов с АГ гомозигот T/T по генетическому полиморфизму C5245T гена *AGTR1*. В исследование было включено 42 пациента с АГ 1–2 степени и гипертрофией левого желудочка, которым был назначен ирбесартан 150 мг в виде монотерапии в течение 12 нед., которым измеряли АД и концентрацию ирбесартана в минимальном его значении (через 24 ч после последней дозы), определяли генотип по пяти генетическим полиморфизмам гена *AGTR1*. Авторами было установлено, что ни концентрация ирбесартана, ни генетические полиморфизмы не были связаны с ответом АД на лечение ирбесартаном. Однако было определено взаимодействие между концентрацией ирбесартана в плазме и генетическим полиморфизмом гена *AGTR1* (C5245T) со снижением САД ($p=0,025$), и концентрация ирбесартана была связана с изменением САД у гомозигот T/T гена *AGTR1* (C5245T) — $r=-0,56$, $p=0,03$.

В исследовании, которое проводили в Китае G. Chen и соавт. [24], было проанализировано влияние генетического полиморфизма *CYP2C9* на концентрацию в плазме крови ирбесартана через 30 мин, 2 и 6 ч после приёма и фармакодинамическую эффективность ирбесартана. В исследовании приняли участие 196 пациентов. Авторы получили следующие результаты — пациенты с генотипом *CYP2C9*1* / *CYP2C9*3* имели значительно более высокие концентрации ирбесартана в плазме по сравнению с генотипом *CYP2C9*1* / *CYP2C9*1* (бета±SE=81±36) и более выраженный ответ ДАД (бета±SE=5,6±2,5 мм рт.ст.) в точке времени 6 ч, что коррелирует с полученными нами результатами. Авторы пришли к выводу, что вариант гена *CYP2C9*3* значительно изменяет концентрацию в плазме и ответ ДАД в точке времени 6 ч после лечения ирбесартаном у китайских пациентов с АГ.

Таблица 1 – Минимальная равновесная концентрация ирбесартана и валсартана в зависимости от схемы фармакотерапии, нг/мл, Ме (Q1–Q3)

Все пациенты (n=179)	Монотерапия (n=40)	Комбинированная терапия (n=139)	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

Таблица 2 – Минимальная равновесная концентрация ирбесартана и валсартана в зависимости от генотипа CYP2C9 (Arg144Cys), CYP2C9 (Ile359Leu), AGTR1 (A1166C), AGT (C4072T), ACE (I/D полиморфизм), CYP11B2 (C-344T), нг/мл, Ме (Q1–Q3)

Ген	Генотипы	Ирбесартан, нг/мл	Валсартан, нг/мл
CYP2C9 (Arg144Cys)	*1/*1	1856 (1684–2303)	1231 (688–1562)
	*1/*2 *2/*2	2557 (2472–2630)	1095 (776–1327)
	p	–	<0,001
CYP2C9 (Ile359Leu)	*1/*1	1914 (1690–2346)	1095 (586–1580)
	*1/*3	2798 (2689–2950)	1231 (1002–1355)
	p	–	<0,001
AGTR1 (A1166C)	AA	2049 (1745–2573)	1428 (740–1580)
	AC	1914 (1720–2488)	776 (505–1355)
	CC	1982 (1693–2508)	1315 (1002–1629)
AGT (C4072T)	CC	1788 (1633–2341)	1380 (1172–1568)
	CT	1909 (1707–2346)	1095 (740–1428)
	TT	2476 (1969–2672)	688 (519–1562)
ACE (I/D полиморфизм)	I/I	2346 (1973–2616)	1095 (746–1580)
	I/D	2007 (1682–2559)	1002 (519–1428)
	D/D	1789 (1690–2026)	1492 (740–1685)
CYP11B2 (C-344T)	CC	1945 (1747–2410)	889 (688–1428)
	CT	2229 (1755–2629)	1231 (505–1629)
	TT	1830 (1655–2307)	1355 (994–1580)
p	–	0,055	0,072

Таблица 3 – Результаты корреляционного анализа изменений САД, ДАД и ЧСС в ходе терапии и минимальной равновесной концентрации препарата

Показатель	Ирбесартан	Валсартан
3 недели фармакотерапии		
Δ офисного САД	-0,65 [-0,76; -0,51]; p <0,001	-0,08 [-0,27; 0,13]; p=0,465
Δ офисного ДАД	-0,48 [-0,63; -0,29]; p <0,001	-0,14 [-0,33; 0,06]; p=0,181
Δ офисной ЧСС	0,02 [-0,19; 0,24]; p=0,846	0,21 [0,01; 0,4]; p=0,036
3 месяца фармакотерапии		
Δ офисного САД	0,18 [-0,04; 0,38]; p=0,115	0,25 [0,05; 0,43]; p=0,013
Δ офисного ДАД	0,22 [0,01; 0,42]; p=0,045	0,1 [-0,1; 0,3]; p=0,312
Δ офисной ЧСС	0,18 [-0,04; 0,38]; p=0,111	0,47 [0,3; 0,61]; p <0,001

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.

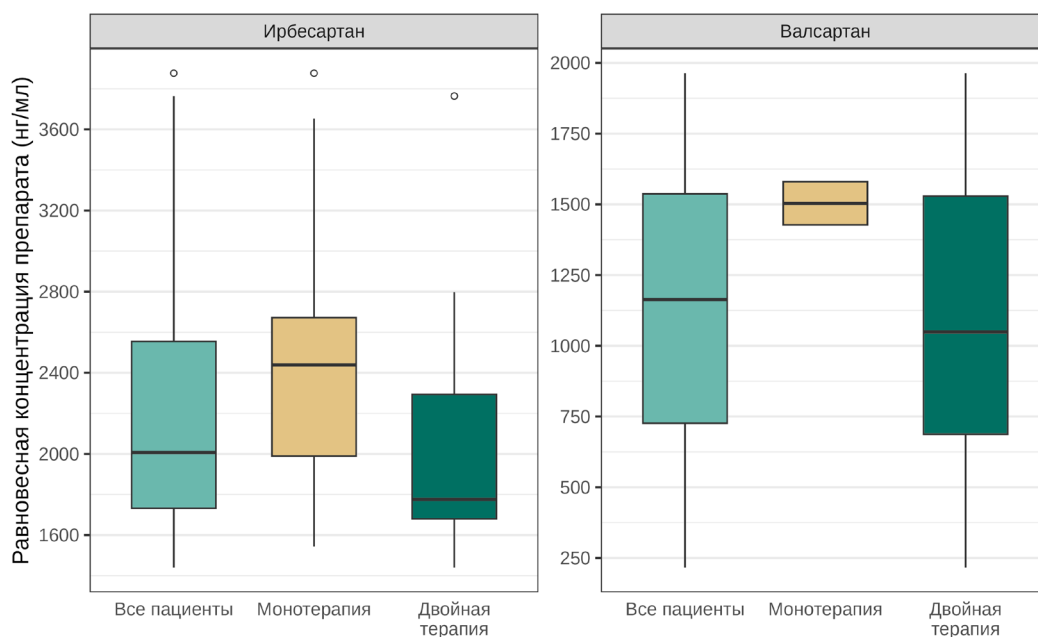


Рисунок 1 – Минимальная равновесная концентрация ирбесартана и валсартана в зависимости от схемы фармакотерапии.

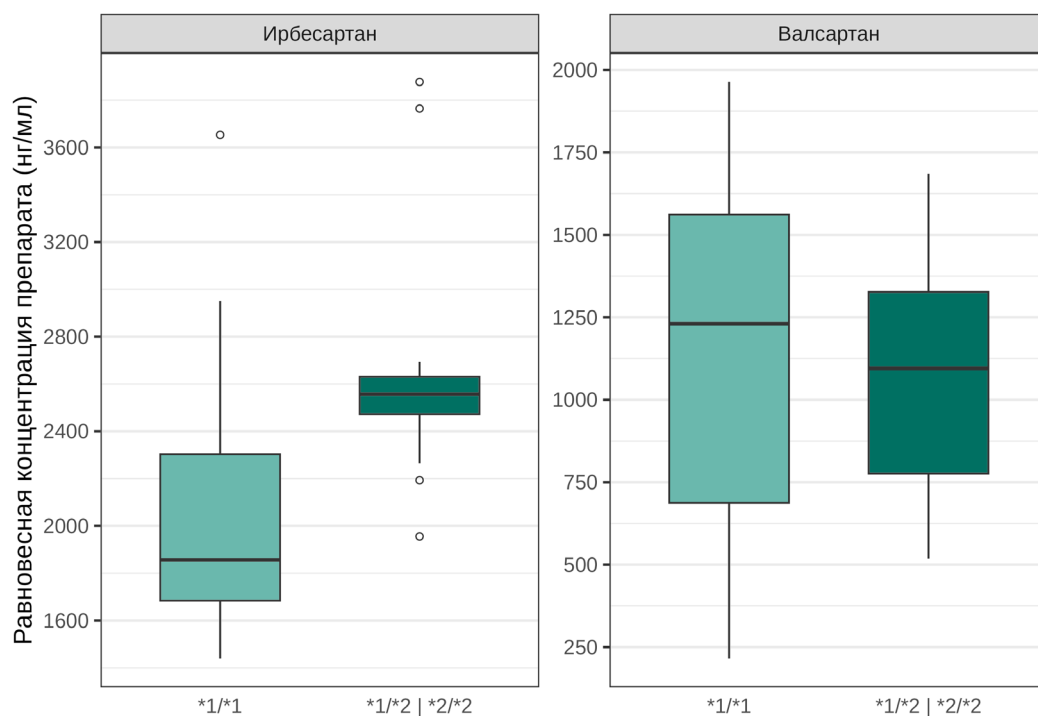


Рисунок 2 – Минимальная равновесная концентрация препаратов в зависимости от генотипа CYP2C9 (*Arg144Cys*) в группах пациентов ирбесартана и валсартана.

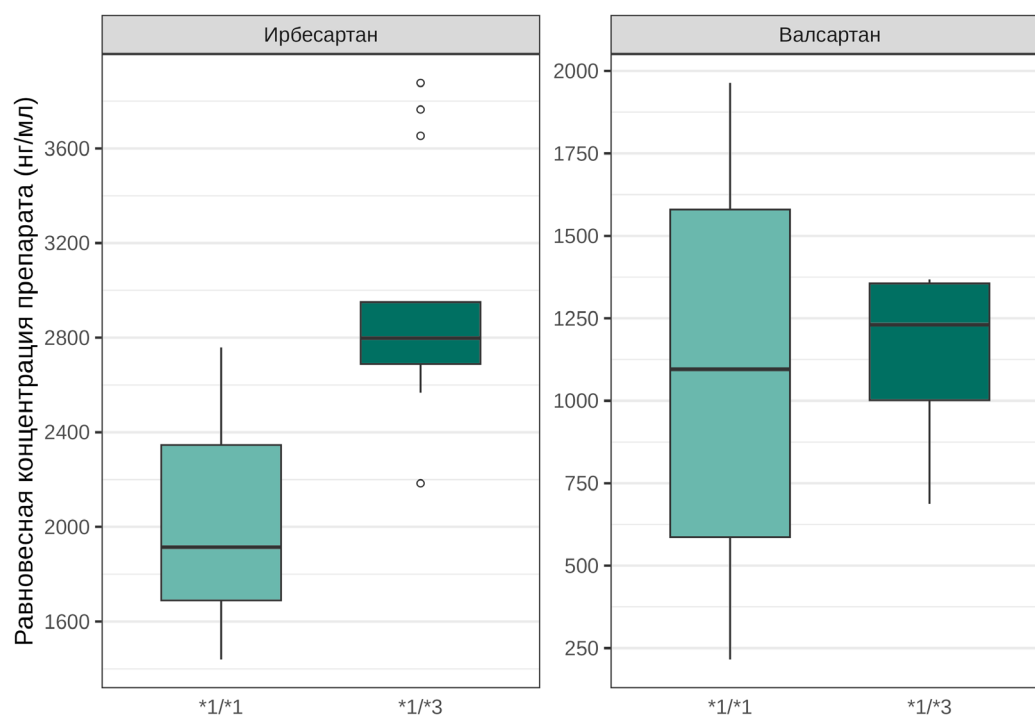


Рисунок 3 – Минимальная равновесная концентрация препаратов в зависимости от генотипа *CYP2C9* (*Ile359Leu*) в группах пациентов ирбесартана и валсартана.

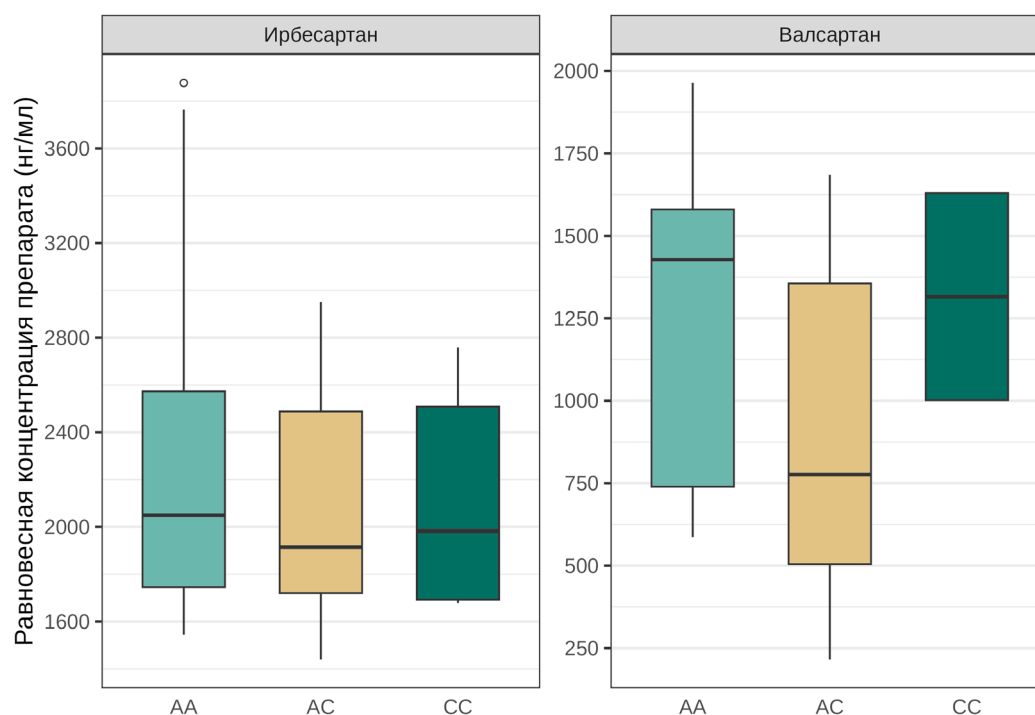


Рисунок 4 – Минимальная равновесная концентрация препаратов в зависимости от генотипа *AGTR1* (*A1166C*) в группах пациентов ирбесартана и валсартана.

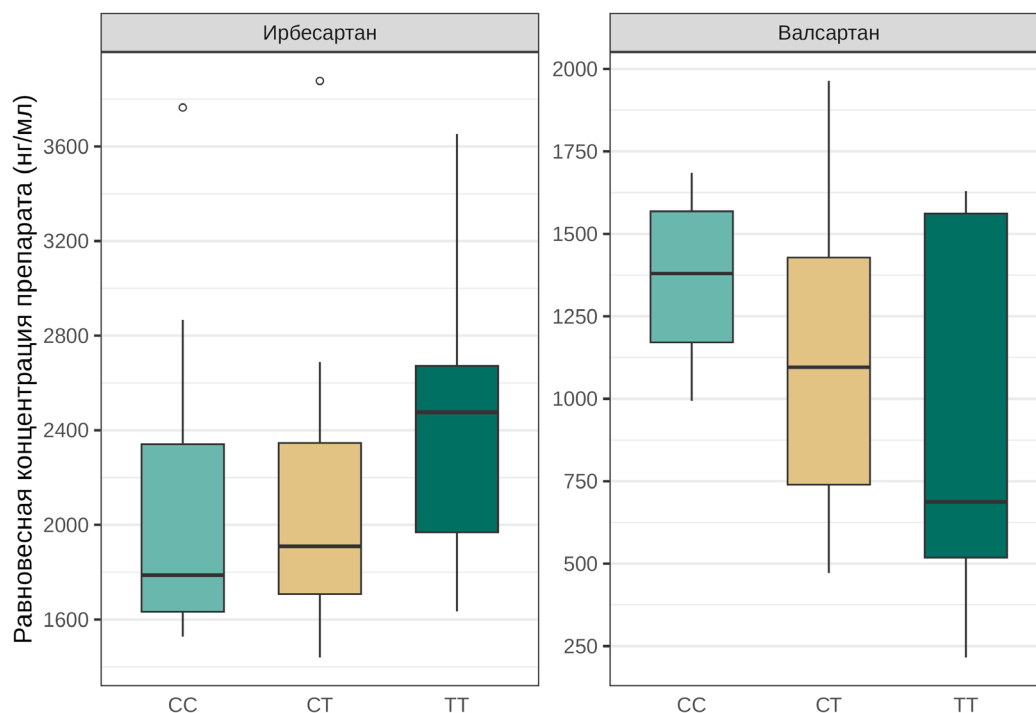


Рисунок 5 – Минимальная равновесная концентрация препаратов в зависимости от генотипа *AGT* (*C4072T*) в группах пациентов ирбесартана и валсартана.

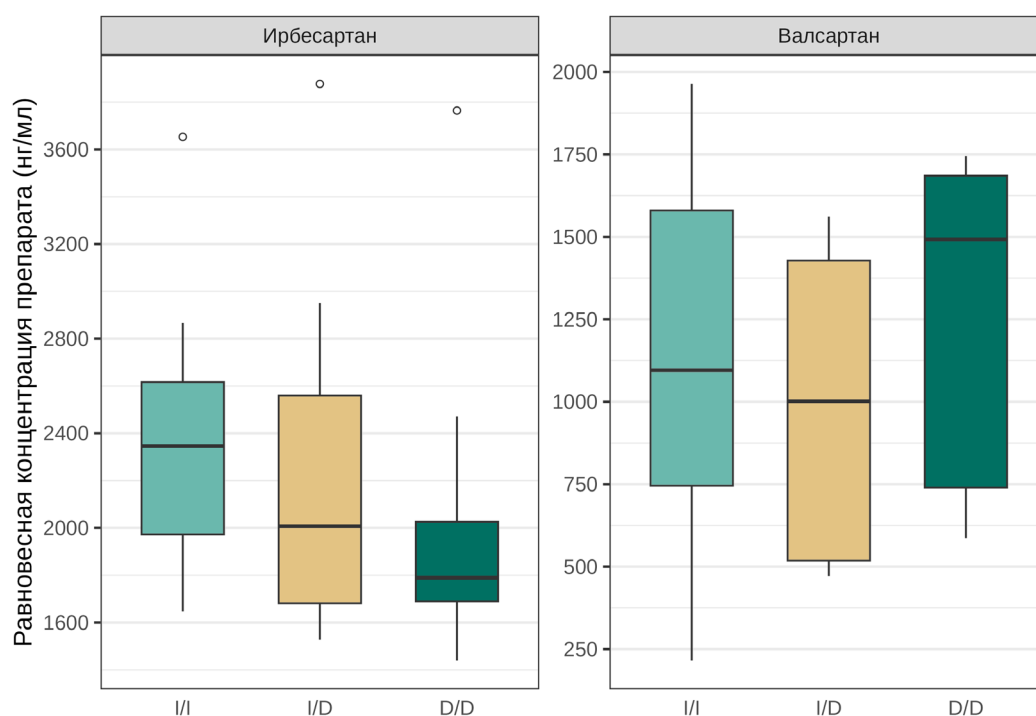


Рисунок 6 – Минимальная равновесная концентрация препаратов в зависимости от генотипа *ACE* (*I/D* полиморфизм) в группах пациентов ирбесартана и валсартана.

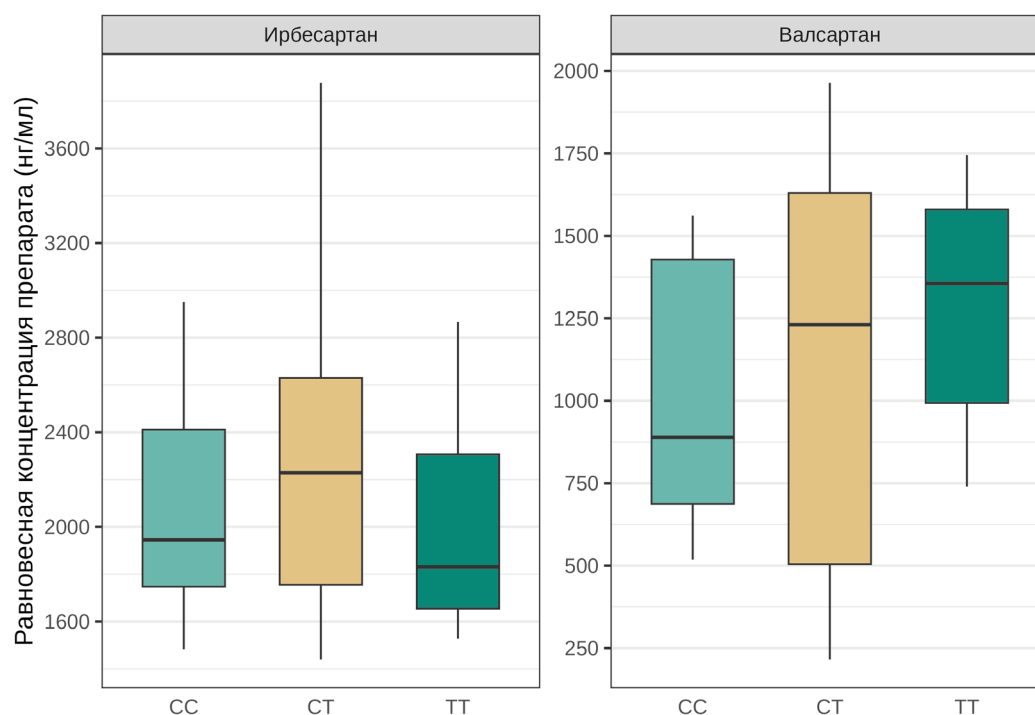


Рисунок 7 – Минимальная равновесная концентрация препаратов в зависимости от генотипа *CYP11B2* (C-344T) в группах пациентов ирбесартана и валсартана.

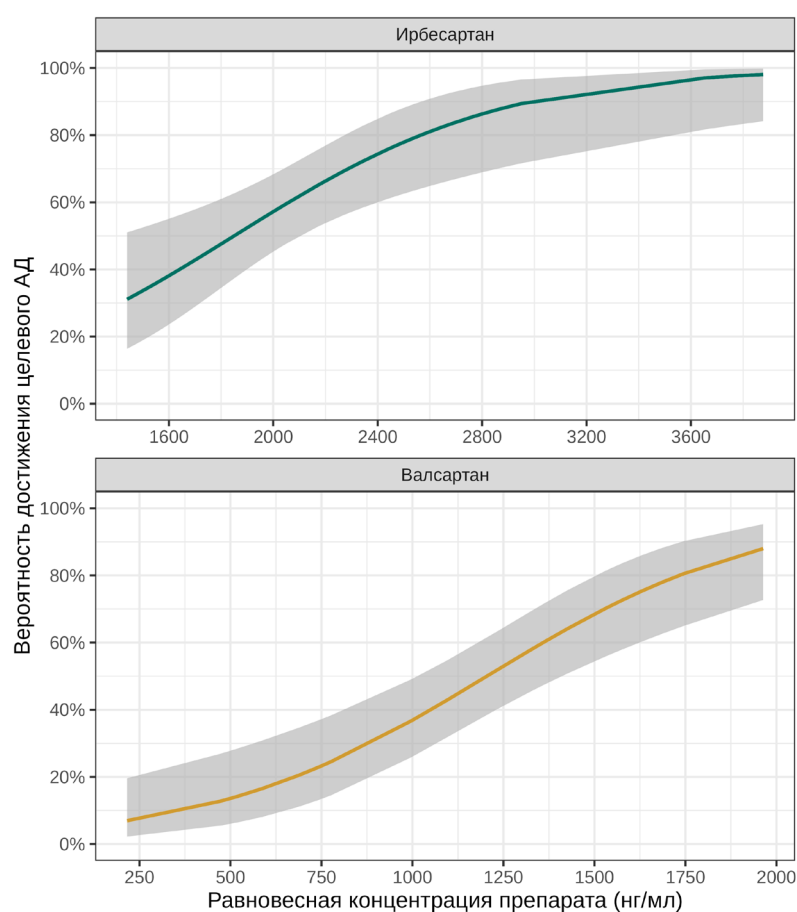


Рисунок 8 – Вероятность достижения целевого артериального давления на промежуточном этапе в зависимости от минимальной равновесной концентрации препаратов.
 Примечание: АД — артериальное давление.

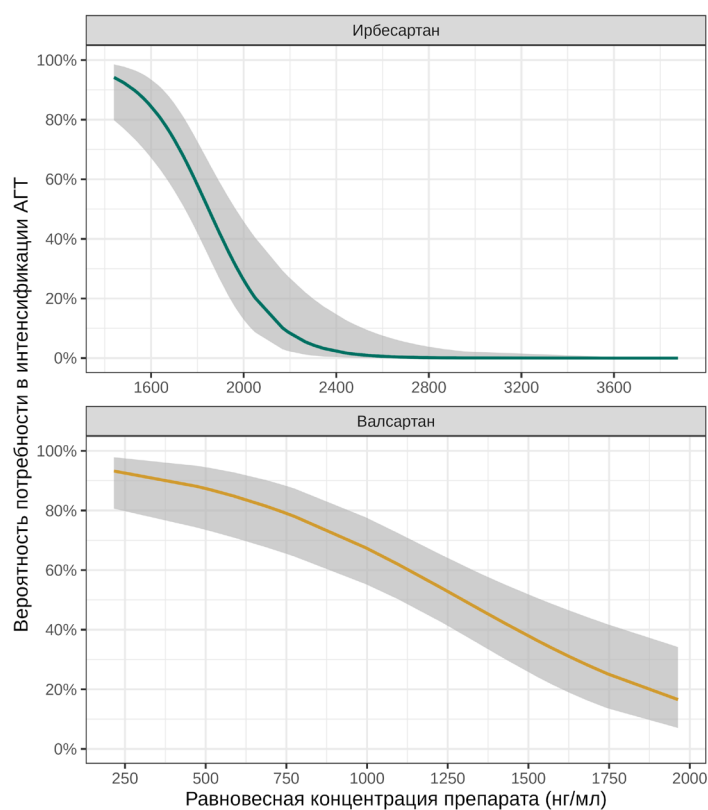


Рисунок 9 – Вероятность потребности в интенсификации антигипертензивной терапии в зависимости от минимальной равновесной концентрации препаратов.

Примечание: АГТ — антигипертензивная терапия.

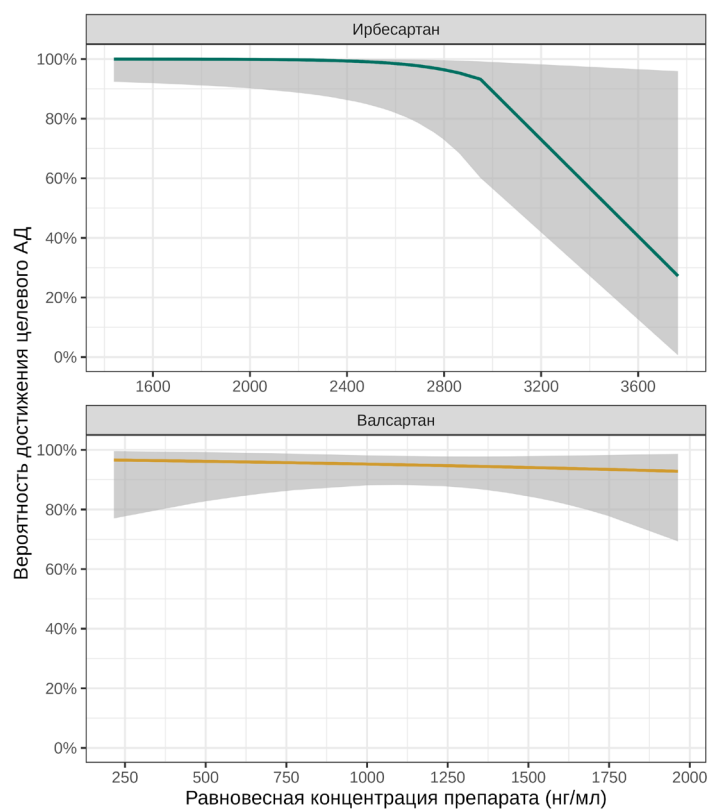


Рисунок 10 – Вероятность достижения целевого артериального давления на момент окончания исследования в зависимости от минимальной равновесной концентрации препаратов.

Примечание: АД — артериальное давление.

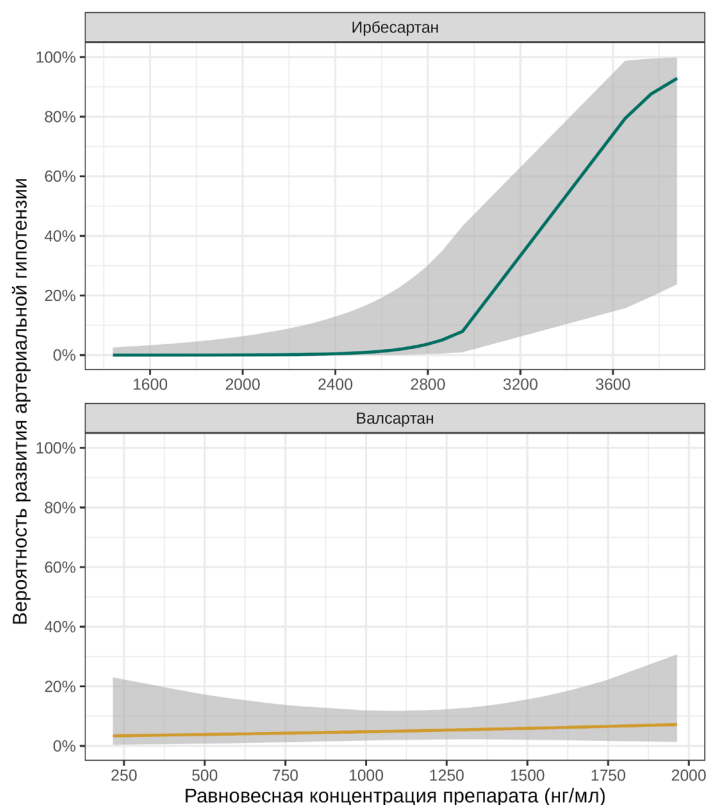


Рисунок 11 – Вероятность развития артериальной гипотензии в зависимости от минимальной равновесной концентрации препаратов.

В исследовании S. Zhang и соавт. [25] изучалась связь между полиморфизмом *ANP Val7Met* (идентификатор базы данных однонуклеотидных полиморфизмов — rs5063) и исходным АД, минимальной равновесной концентрацией ирбесартана в плазме и антигипертензивной эффективностью ирбесартана у пациентов с АГ населения Китая. В исследование были включены 756 пациентов. Авторы не обнаружили значимой связи между антигипертензивной эффективностью и полиморфизмом *Val7Met* в общей популяции, но при анализе по исходному уровню ДАД у пациентов с генотипом Val / Met+Met / Met и исходным ДАД более или равное 100 мм рт.ст. наблюдалось значительно меньшее снижение ДАД (скорректированный коэффициент регрессии был равен -5,7 [1,4] мм рт.ст.; $p < 0,001$) и САД по сравнению с пациентами с генотипом Val / Val и исходным ДАД более или равное 100 мм рт.ст. (скорректированный коэффициент регрессии — -9,8 [2,9] мм рт.ст.; $p < 0,001$). Таким образом, авторы пришли к выводу, что у пациентов с АГ, проживающих в Китае, полиморфизм *ANP Val7Met* может быть генетическим маркером исходного ДАД, концентрации ирбесартана в плазме и антигипертензивной эффективности краткосрочной терапии ирбесартаном.

В исследовании S. Hu и соавт. [26] изучали взаимосвязь полиморфизма гена кининогена

(*KNG1*) *Ile197Met* и пола с концентрацией ирбесартана в плазме крови у пациентов с АГ. В исследовании приняли участие 1100 пациентов. Авторы определили, что у пациентов мужского пола носителей G аллеля, концентрация в плазме крови была значимо ниже (GG — $p=0,015$; TG — $p=0,015$, соответственно) по сравнению с генотипом TT, и пришли к выводу, что взаимодействие пола и полиморфизма гена *KNG1 Ile197Met* может влиять на концентрацию ирбесартана в плазме крови, что может способствовать более эффективной разработке персонализированного лечения АГ у китайских пациентов.

По результатам проведенного исследования в ходе сравнительного анализа были установлены различия в отношении влияния генотипа по изучаемым генетическим полиморфизмам как в группе пациентов принимающих ирбесартан, так и валсартан, на значения минимальной равновесной концентрации БРА.

Так среди пациентов, принимавших ирбесартан, цифры минимальной равновесной концентрации были значимо выше у носителей аллеля *2 по генетическому полиморфизму гена *CYP2C9* (*Arg144Cys*), носителей аллеля *3 по генетическому полиморфизму гена *CYP2C9* (*Ile359Leu*), у гомозигот T/T по генетическому полиморфизму гена *AGT* (*Met235Thr*, *C4072T*), у гомозигот I/I по

I/D полиморфизму гена *ACE*, а также отмечена тенденция к наличию связи между минимальной равновесной концентрацией и генотипом по генетическим полиморфизмам генов *AGTR1* (A1166C) и *CYP11B2* (C-344T) — у гомозигот A/A и гетерозигот C/T, соответственно, были отмечены более высокие значения минимальной равновесной концентрации. При этом у пациентов группы ирбесартана было выявлено значимо более выраженное снижение офисного САД и ДАД при увеличении концентрации на каждые 100 нг/мл через 3 нед. приёма препарата по сравнению с группой пациентов валсартана, а через 3 мес терапии ирбесартаном на каждые 100 нг/мл статистически значимое менее выраженное снижение офисного ДАД. Увеличение концентрации в плазме крови ирбесартана на каждые 100 нг/мл сопровождалось увеличением шанса достижения целевых цифр АД через 3 нед. терапии в среднем в 1,21 [95% ДИ: 1,08; 1,37] раза ($p=0,001$) и соответственно снижением потребности в интенсификации терапии (ОШ=0,51 [95% ДИ: 0,36; 0,7] ($p<0,001$)).

Среди пациентов, принимавших валсартан, цифры минимальной равновесной концентрации были значимо выше у гомозигот A/A по генетическому полиморфизму гена *AGTR1* (A1166C), у гомозигот D/D по I/D полиморфизму гена *ACE*, а также отмечена тенденция к наличию связи между минимальной равновесной концентрацией валсартана и генотипом генетического полиморфизма гена *AGT* (*Met235Thr*, *C4072T*) — у гомозигот C/C определялись более высокие значения. При этом при увеличении минимальной равновесной концентрации на каждые 100 нг/мл при оценке через 3 нед. фармакотерапии статистически значимых ассоциаций с показателями офисного САД и ДАД выявлено не было. При анализе через 3 мес терапии валсартаном увеличение концентрации на каждые 100 нг/мл было значимо ассоциировано с меньшим снижением офисного САД и с менее выраженным снижением вариабельности ночного САД. Увеличение концентрации в плазме крови валсартана на каждые 100 нг/мл сопровождалось увеличением шанса достижения целевых цифр АД через 3 нед. терапии в среднем в 1,3 [95% ДИ: 1,16; 1,46] раза ($p<0,001$) и соответственно снижением потребности в интенсификации терапии (ОШ=0,78 [95% ДИ: 0,7; 0,88] ($p<0,001$)).

Ограничения исследования

Одним из ограничений данного исследования является относительно небольшой размер выборки и отдельный регион проведения. Перспективным направлением дальнейших исследований является определение предикторов ответа на антигипертензивную терапию, включая возраст, уровень ренина, а также генетические полиморфизмы, влияющие на фармакодинамику и фармакокинетику антигипертензивных препаратов, поскольку эти факторы могут оказывать значительное влияние на эффективность и безопасность лечения.

Детальный анализ индивидуальной чувствительности пациентов к различным классам антигипертензивных препаратов позволит разработать персонализированные подходы к выбору стартовой терапии, что может повысить эффективность контроля АД и снизить риск развития нежелательных реакций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с впервые выявленной АГ 1–2 степени Московского региона носители аллелей *2 и *3 гена *CYP2C9*, генотипа T/T гена *AGT*, генотипа I/I по I/D-полиморфизму гена *ACE* достигали более высоких значений минимальной равновесной концентрации ирбесартана через 3 нед. фармакотерапии. Пациенты с впервые выявленной АГ 1–2 степени Московского региона гомозиготы A/A по генетическому полиморфизму гена *AGTR1* (A1166C), гомозиготы D/D по I/D полиморфизму гена *ACE* достигали значимо более высоких значений минимальной равновесной концентрации валсартана через 3 нед. фармакотерапии.

У пациентов, находящихся на монотерапии БРА, значения минимальной равновесной концентрации ирбесартана и валсартана были значимо выше по сравнению с пациентами, находящимися на комбинированной терапии с гидрохлортиазидом.

Полученные эффекты ирбесартана и валсартана свидетельствуют о максимальной модуляции фармакодинамических эффектов в течение 3 нед. фармакотерапии с последующим закреплением в терапевтическом диапазоне и остановкой в увеличении эффективности при дальнейшем увеличении равновесной концентрации, что может быть использовано для фармакокинетического прогнозирования терапии, её персонализации, лучшего контроля и высокого профиля безопасности.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.В. Реброва — разработка концепции, проведение исследования, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта; Е.В. Ших — разработка концепции, проведение исследования, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта;

Г.С. Аникин — проведение исследования; В.В. Смирнов — проведение исследования, ресурсное обеспечение исследования; М.М. Богданов — проведение исследования;
Л.М. Игнатова — проведение исследования.

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).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet*. – 2020. – Vol. 396, No. 10258. – P. 1223–1249. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30752-2
- Poulter N.R., Prabhakaran D., Caulfield M. Hypertension // *Lancet*. – 2015. – Vol. 386, No. 9995. – P. 801–812. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61468-9
- Garimella P.S., du Toit C., Le N.N., Padmanabhan S. A genomic deep field view of hypertension // *Kidney Int*. – 2023. – Vol. 103, No. 1. – P. 42–52. DOI: 10.1016/j.kint.2022.09.029
- Shah W.A., Jan A., Khan M.A., Saeed M., Rahman N., Afridi M.S., Khuda F., Akbar R. Association between Aldosterone Synthase (CYP11B2) Gene Polymorphism and Hypertension in Pashtun Ethnic Population of Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan // *Genes (Basel)*. – 2023. – Vol. 14, No. 6. – P. 1184. DOI: 10.3390/genes14061184
- 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. – P. e33206. DOI: 10.1097/MD.00000000000033206
- Correia R.R., Veras A.S.C., Tebar W.R., Rufino J.C., Garcia Batista V.R., Teixeira G.R. Strength training for arterial hypertension treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials // *Sci Rep*. – 2023. – Vol. 13. – P. 201. DOI: 10.1038/s41598-022-26583-3
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants // *Lancet*. – 2021. – Vol. 398, No. 10304. – P. 957–980. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1. Erratum in: *Lancet*. – 2022. – Vol. 399, No. 10324. – P. 520. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00061-7
- Kontsevaya A.V., Shalnova S.A., Drapkina O.M. ESSE-RF study: epidemiology and public health promotion // *Cardiovascular Therapy and Prevention*. – 2021. – Vol. 20, No. 5. – P. 2987. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2987
- Dong H., Wang F.Z., Shi K., Zhang X.S., Lv D.M. Association of Cytochrome P450 2C9*3 and Angiotensin II Receptor 1 (1166A>C) Gene Polymorphisms with the Antihypertensive Effect of Irbesartan // *Am J Hypertens*. – 2021. – Vol. 34, No. 1. – P. 121. DOI: 10.1093/ajh/hpaa134
- Xie M., Tang T., Liang H. Efficacy of single-pill combination in uncontrolled essential hypertension: A systematic review and network meta-analysis // *Clin Cardiol*. – 2023. – Vol. 46, No. 8. – P. 886–898. DOI: 10.1002/clc.24082
- Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D.L., Coca A., de Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S.E., Kreutz R., Laurent S., Lip G.Y.H., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R.E., Shlyakhto E., Tsioufis C., Aboyans V., Desormais I.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39, No. 33. – P. 3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
- National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in Adults: Diagnosis and Management (NG136). London: National Institute for Health and Care Excellence, 2019.
- Wang N., Rueter P., Atkins E., Webster R., Huffman M., de Silva A., Chow C., Patel A., Rodgers A. Efficacy and Safety of Low-Dose Triple and Quadruple Combination Pills vs Monotherapy, Usual Care, or Placebo for the Initial Management of Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis // *JAMA Cardiol*. – 2023. – Vol. 8, No. 6. – P. 606–611. DOI: 10.1001/jamacardio.2023.0720
- Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A., Anderson S.G., Callender T., Emberson J., Chalmers J., Rodgers A., Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387, No. 10022. – P. 957–967. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8
- Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л., Бобкова Н.В., Бойцов С.А., Бубнова М.Г., Вавилова Т.В., Виллевалде С.В., Галявич А.С., Глезер М.Г., Гринева Е.Н., Гринштейн Ю.И., Драпкина О.М., Жернакова Ю.В., Звартау Н.Э., Иртюга Щ.Б., Кисляк О.А., Козиолова Н.А., Космачева Е.Д., Котовская Ю.В., Либис Р.А., Лопатин Ю.М., Небиридзе Д.В., Недошивин А.О., Никулина С.Ю., Остроумова О.Д., Ощепкова Е.В., Ратова Л.Г., Саласюк Ф.С., Скибицкий В.В., Ткачева О.Н., Троицкая Е.А., Чазова И.Е., Чесникова Е.И., Чумакова Г.А., Шальнова С.А., Шестакова М.В., Якушин С.С., Янишевский С.Н. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024 // *Российский кардиологический журнал*. – 2024. – Т. 29, № 9. – С. 6117. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6117
- Lackland D.T., Weber M.A. Global burden of cardiovascular disease and stroke: hypertension at the core // *Can J Cardiol*. – 2015. – Vol. 31, No. 5. – P. 569–571. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.01.009
- Padmanabhan S., Dominiczak A.F. Genomics of hypertension: the road to precision medicine // *Nat Rev Cardiol*. – 2021. – Vol. 18, No. 4. – P. 235–250. DOI: 10.1038/s41569-020-00466-4
- Lip S., Padmanabhan S. Genomics of Blood Pressure and Hypertension: Extending the Mosaic Theory Toward Stratification // *Can J Cardiol*. – 2020. – Vol. 36, No. 5. – P. 694–705. DOI: 10.1016/j.cjca.2020.03.001
- Garimella P.S., du Toit C., Le N.N., Padmanabhan S. A genomic deep field view of hypertension //

- Kidney Int. – 2023. – Vol. 103, No. 1. – P. 42–52. DOI: 10.1016/j.kint.2022.09.029
20. Реброва Е.В., Ших Е.В. Влияние инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента на эффективность антигипертензивной терапии блокаторов рецептора ангиотензина II // Фармация и фармакология. – 2023. – Т. 11, № 6. – С. 494–508. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-6-494-508
21. Реброва Е.В., Ших Е.В., Лазарева Н.Б. Влияние полиморфизма C-344T гена альдостерон синтазы на вариабельность антигипертензивной терапии блокаторами рецептора ангиотензина II: открытое рандомизированное контролируемое клиническое исследование // Фармация и фармакология. – 2024. – Т. 12, № 2. – С. 92–104. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-2-92-104
22. Реброва Е.В., Ших Е.В., Казаков Р.Е., Мелконян Г.Г., Кулагина Н.П. Анализ частоты встречаемости полиморфизмов генов CYP2C9, AGTR1, AGT, ACE, CYP11B2 у пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией 1–2 степеней // Фарматека. – 2023. – Т. 30, № 14. – С. 78–86. DOI: 10.18565/pharmateca.2023.14.78-86
23. Kurland L., Hallberg P., Melhus H., Liljedahl U., Hashemi N., Syvänen A.C., Lind L., Kahan T. The relationship between the plasma concentration of irbesartan and the antihypertensive response is disclosed by an angiotensin II type 1 receptor polymorphism: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs. Atenolol (SILVHIA) Trial // Am J Hypertens. – 2008. – Vol. 21, No. 7. – P. 836–839. DOI: 10.1038/ajh.2008.190
24. Chen G., Jiang S., Mao G., Zhang S., Hong X., Tang G., Li Z., Liu X., Zhang Y., Xing H., Wang B., Yu Y., Xu X. CYP2C9 Ile359Leu polymorphism, plasma irbesartan concentration and acute blood pressure reductions in response to irbesartan treatment in Chinese hypertensive patients // Methods Find Exp Clin Pharmacol. – 2006. – Vol. 28, No. 1. – P. 19–24. DOI: 10.1358/mf.2006.28.1.962773
25. Zhang S., Mao G., Zhang Y., Tang G., Wen Y., Hong X., Jiang S., Yu Y., Xu X. Association between human atrial natriuretic peptide Val7Met polymorphism and baseline blood pressure, plasma trough irbesartan concentrations, and the antihypertensive efficacy of irbesartan in rural Chinese patients with essential hypertension // Clin Ther. – 2005. – Vol. 27, No. 11. – P. 1774–1784. DOI: 10.1016/j.clinthera.2005.11.008
26. Hu S., Cheng J., Weinstock J., Fan X., Venners S.A., Hsu Y.H., Suwen Wu., Pan F., Zha X., Sun J., Jiang S., Xu X. A gender-specific association of the polymorphism Ile197Met in the kininogen 1 gene with plasma irbesartan concentrations in Chinese patients with essential hypertension // J Hum Hypertens. – 2018. – Vol. 32, No. 11. – P. 781–788. DOI: 10.1038/s41371-018-0119-1

АВТОРЫ

Реброва Екатерина Владиславовна — кандидат медицинских наук, доцент, 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: rebrova_e_v@staff.sechenov.ru

Ших Евгения Валерьевна — доктор медицинских наук, профессор, зав. 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: shikh_e_v@staff.sechenov.ru

Смирнов Валерий Валерьевич — доктор фармацевтических наук, доцент, профессор кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-8232-6682. E-mail: smirnov_v_v_1@staff.sechenov.ru

Аникин Георгий Станиславович — 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: 0000-0002-6298-4186. E-mail: anikin_g_s@staff.sechenov.ru

Игнатова Людмила Михайловна — студентка 4 курса института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0009-0008-7499-1042. E-mail: Nutri_mila@mail.ru

Богданов Максим Михайлович — студент 6-го курса института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0009-0009-9853-6113. E-mail: bogdanov_m_m@student.sechenov.ru