

На правах рукописи

БОЯРКО АЛЕКСЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ

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

3.1.18. – Внутренние болезни

3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Синицина Ирина Ивановна - доктор медицинских наук, доцент ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е.Вотчала

Сычев Дмитрий Алексеевич - член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Официальные оппоненты:

Кисляк Оксана Андреевна - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

Батищева Галина Александровна - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Защита диссертации состоится «23» июня 2022 года в 12 часов на заседании Диссертационного совета 21.3.054.02 на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва ул. Беломорская, д.19/2 и на сайте ФГБОУ ДПО РМАНПО www.rmaro.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2022 года

Ученый секретарь
Диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Мазанкова Людмила Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертационной работы

Артериальная гипертензия (АГ) занимает ведущую позицию среди сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и является основным фактором риска, определяющим прогноз заболеваемости и смертности от ССЗ [Primatesta P. et al., 2001; Chobanian A.V. et al., 2003].

На протяжении последних 15 лет распространенность АГ в РФ сохраняется на уровне около 40%, при этом АГ регистрируется у 58% мужчин и 37% женщин [Чазова И.Е. и соавт., 2013; Кобалава Ж.Д. и соавт., 2020]. В амбулаторной практике, АГ занимает ведущую позицию среди ССЗ, как самое распространенное на сегодняшний день [Шальнова С.А. и соавт., 2006; Чазова И.Е. и соавт., 2013].

Одной из основных групп лекарственных средств (ЛС), применяемых для лечения АГ, являются антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II) [Williams B., et al 2018]. Лозартан – первый непептидный селективный антагонист АТ1-рецепторов, препарат из группы АРА II, внедренный в лечебную практику с 1995г. Несмотря на появления новых препаратов в этой группе, обладающих более выраженным антигипертензивным действием по сравнению с лозартаном, в настоящее время лозартан по-прежнему остается часто назначаемым ЛС (45% среди первичных назначений АРА II) [Suchard M.A., et al 2019], в том числе, нередко в виде монотерапии.

Следует отметить, что эффективность лозартана в длительном адекватном контроле артериального давления (АД), его органопротективная способность у разных категорий больных АГ показана в проведенных ранее крупных, рандомизированных исследованиях [Чазова И.Е. и соавт., 2007]. Тем не менее, применение лозартана, далеко не у всех оказывается в одинаковой степени эффективным. С одной стороны, это предопределено фармакодинамическими характеристиками лозартана, а с другой стороны, с позиции фармакогенетики, на эффективность лозартана могут влиять полиморфизмы гена семейства цитохрома P450 2C9 (CYP2C9), кодирующего фермент его биотрансформации [Сычев Д.А. и соавт., 2007]. В свою очередь, главным ферментом метаболизма лозартана является CYP2C9 [Кукес В.Г., 2004; Spiering W. et al., 2005]. Его генетический полиморфизм характеризуется аллелями со сниженной активностью – CYP2C9*2 (*rs1799853*) и CYP2C9*3 (*rs1057910*) [Wang B. et al., 2009]. По фармакокинетическим свойствам лозартан является пролекарством, фармакологический эффект которого в основном обеспечивается его активным метаболитом Е-3174 [Wienen W. et al., 1993; Yusuf S. et al., 2008; Кукес В.Г., Сычев Д.А., 2015].

Показано, что носительство аллельных вариантов CYP2C9*2 (*rs1799853*) и CYP2C9*3 (*rs1057910*) («медленные» метаболитаторы), ассоциировано с уменьшением концентрации Е-3174 за счет снижения активности CYP2C9 [Yasar U. et al., 2002; Sekino K. et al., 2003; Joy M.S. et al., 2009], что может в свою очередь значительно снижать клиническую эффективность лозартана. В отечественной популяции количество индивидов со сниженной активностью

CYP2C9 составляет около 20% [Gra O.A. et al., 2008; Шевченко О.В. и соавт., 2012]. Исследования, проведенные в течение последних лет, свидетельствуют, что вариативность ответа на прием различных антигипертензивных препаратов, примерно на 50% обусловлена генетическими особенностями [Turner S.T. et al., 2001; Леонова М. В. и соавт., 2016].

Сформировалась научная идея по изучению ассоциации между фармакокинетическим, фармакодинамическим профилем лозартана и его клинической эффективностью с учетом генетического полиморфизма *CYP2C9*, что позволяло бы предопределить ответную реакцию на прием ЛС.

Таким образом, анализ отечественной и зарубежной литературы последних двух десятилетий свидетельствует о том, что в настоящее время существует проблема поиска объективного метода, позволяющего прогнозировать фармакологический ответ при назначении антигипертензивной терапии.

Изучение возможности применения фармакогенетического тестирования по *CYP2C9* для прогнозирования антигипертензивного действия лозартана у больных АГ I-II ст., позволит перейти от эмпирического назначения к индивидуальному выбору ЛС, реализуя принцип персонализированной фармакотерапии АГ, способствуя повышению эффективности в лечении данного заболевания.

Степень разработанности темы диссертации

В настоящее время накоплено достаточно работ, посвященных изучению генетических основ индивидуального ответа на лекарственные препараты. Основное значение фармакогенетических исследований в области изучения АГ связано с поиском новых возможностей для повышения эффективности в лечении АГ – от эмпирического подхода к дифференцированному назначению антигипертензивных препаратов [Хохлов А.Л., и соавт., 2012; Сычев Д.А., 2015].

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

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о наличии ассоциации между гиперурикемией (ГУ) и частотой развития кардиоваскулярной и цереброваскулярной патологии, нарушением функции почек, метаболических нарушений. В ранее проведенных исследованиях JAMA (2000), PIUMA (2000) обнаружена закономерность между ГУ и ростом сердечно-сосудистой смертности. Считается, что ГУ является независимым фактором риска развития и

прогрессирования АГ [Alderman M.H., 2002; Mazzali M. et al., 2010; Гиляревский С.Р. и соавт., 2011].

В исследованиях показано, что помимо антигипертензивного эффекта, лозартан обладает уникальной особенностью снижать сывороточный уровень мочевой кислоты (МК) [Ripley E. et al., 2010]. Этот эффект обусловлен особенностью структуры исходной молекулы лозартана, а не механизма его действия - блокады АТ1-рецептора, реализуемого в основном за счет активного метаболита Е-3174 [Sica D.A., et al., 2002]. Многочисленные исследования показали урикозурическую активность лозартана [Wolff M.L., et al., 2015; Sutton Burke E.M., et al., 2019], которая опосредована ингибирующим влиянием на транспортер мочевой кислоты 1 типа (URAT1), отвечающим за реабсорбцию МК в проксимальном канальце почки [Iwanaga T., et al., 2007; Hamada T. et al., 2008].

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

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

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

Цель исследования

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

Задачи исследования

1. Оценить вариабельность ответной реакции на прием лозартана у больных артериальной гипертензией I-II ст. в зависимости от полиморфизма гена *CYP2C9*.

2. Изучить влияние генетического полиморфизма *CYP2C9* на метаболическую активность изофермента цитохрома P450 *CYP2C9*, по определению концентраций лозартана и его активного метаболита Е-3174 в моче.

3. Определить зависимость между полиморфизмом гена *CYP2C9* и гипоурикемическим действием лозартана у пациентов с артериальной гипертензией I-II ст.

4. Оценить возможность использования фармакогенетического тестирования по *CYP2C9* для прогнозирования эффективности лозартана у больных артериальной гипертензией I-II ст.

Научная новизна результатов исследования

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

Научную новизну диссертационной работы составляют следующие положения:

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

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

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

Проведена оценка метаболической активности изофермента цитохрома P450 *CYP2C9* на основе лозартанового теста - по соотношению концентраций лозартана и его активного метаболита E-3174 в моче (E-3174/лозартан), как фармакокинетического маркера активности *CYP2C9*. Показано, что значение метаболического отношения (E-3174/лозартан), не имеет достоверной разницы между носителями полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*) и пациентами с генотипом *CYP2C9*1/*1*.

Впервые изучено влияние генетического полиморфизма *CYP2C9* на гипоурикемический эффект лозартана у больных АГ I-II ст. Известно, что ГУ является независимым предиктором развития и прогрессирования АГ, а также ассоциирована с увеличением смертности от ССЗ. В результате проведенного исследования показано, что концентрация мочевой кислоты (МК) в плазме у

носителей полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*) и пациентов с генотипом *CYP2C9*1/*1*, на фоне терапии лозартаном, не имеет достоверного различия. Таким образом установлено, что гипоурикемическое действие лозартана, не ассоциировано с полиморфизмом гена *CYP2C9*. В группе больных АГ I-II ст. с бессимптомной гиперурикемией, подтвержден гипоурикемический эффект лозартана.

Предложенный метод фармакогенетического тестирования по *CYP2C9* позволяет научно обоснованно подойти к персонализированному выбору ЛС, способствуя повышению эффективности фармакотерапии АГ, снижая таким образом риски сердечно-сосудистых осложнений и частоту смертельных исходов. Вариабельность ответной реакции на прием лозартана обосновывает использование фармакогенетического тестирования по *CYP2C9* в качестве маркера прогноза антигипертензивного эффекта лозартана у больных АГ I-II ст.

Теоретическая и практическая значимость исследования

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

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

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

Доказано, что фармакогенетическое тестирование по *CYP2C9*, является маркером прогноза антигипертензивного эффекта лозартана у больных АГ I-II ст., и применение данного метода в клинической практике будет способствовать повышению качества лечения больных АГ путем достижения и поддержания целевого уровня АД, что позволит снизить риски сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, эффективный контроль АД позволит уменьшить количество повторных обращений, снизив таким образом нагрузку, в том числе на амбулаторное звено.

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

Основные положения, выносимые на защиту

1. Доказано, что антигипертензивный эффект лозартана у больных АГ I-II ст., ассоциирован с полиморфизмом гена *CYP2C9*, а носительство полиморфных аллелей *CYP2C9*2 (rs1799853)* и *CYP2C9*3 (rs1057910)*, можно рассматривать как прогностический маркер низкой эффективности лозартана.
2. Обнаружено значимое снижение концентрации мочевой кислоты в плазме на фоне терапии лозартаном, у больных АГ I-II ст. с бессимптомной гиперурикемией.
3. Установлено, что гипоурикемическое действие лозартана, не ассоциировано с генетическим полиморфизмом *CYP2C9*.

Степень достоверности и обоснованности результатов диссертационной работы

Достоверность полученных в ходе исследования результатов обеспечивается достаточным объемом выборки, а также длительностью периода наблюдения для формирования обоснованных выводов, использованием в работе современного медицинского оборудования, новейших методов оценки фенотипирования и генотипирования, а также применением адекватного цели и задачам исследования статистического анализа.

Апробация диссертации

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

Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, протокол №14 от 27 октября 2020 г.

Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета терапевтического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, протокол №8 от 10 декабря 2020 г.

Внедрение результатов исследования

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

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, что подтверждено актом внедрения (акт от 17.03.2021г.), а также внедрены в клиническую практику 1-го и 2-го терапевтического отделения ООО «Клиника ЛМС» (акт от 21.01.2021г.)

Публикации и участие в научных конференциях, посвященных теме диссертации

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

Основные положения диссертационной работы доложены в виде тезисов и научных докладов на: IV Российской зимней Школе молодых учёных по фармакогенетике, фармакогеномике и персонализированной терапии (16-18 февраля 2021г., Москва), Российском конгрессе по клинической фармакогеномике (2–5 февраля 2022г., Москва)

Личный вклад автора

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

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

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует формуле специальности 3.1.18.– «Внутренние болезни» и областям исследования: п. № 2 – "Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических, лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований"; п. № 4 - "Изучение механизмов действия, эффективности и безопасности лекарственных препаратов и немедикаментозных способов воздействия"; п. № 5 - "Совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов".

Формуле специальности 3.3.6. – «Фармакология, клиническая фармакология» и областям исследования: п. № 4 - "Исследование взаимодействий между организмом и лекарственными средствами, изучение их фармакодинамики,

фармакокинетики и метаболизма. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция фармакологических параметров с биологических моделей на человека"; п. № 7 - "Исследование фармакокинетики лекарственных средств у здоровых добровольцев и пациентов"; п. № 18 – "Разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациентов с учетом их индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии (комплаентности)".

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста, содержит 30 таблиц, иллюстрирована 53 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, глав описания материалов и методов, собственных результатов, полученных в ходе исследования и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и литературы. Список литературы включает 222 источника (из них 55 отечественных и 167 зарубежных).

Материалы и методы диссертационного исследования

Работа выполнена в период с 2018 по 2020г. Клиническая часть исследования проводилась на базе терапевтического отделения №1 и 2, амбулаторно-поликлинического звена ООО «Клиника ЛМС» г. Москвы.

Фармакогенетическое и фармакокинетическое исследования по CYP2C9 проводились на базе Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Предметом исследования является проблема прогнозирования эффективности антигипертензивной терапии лозартаном у больных АГ I-II ст. Анализировалась динамика АД по результатам СМАД (значения максимального и среднего САД и ДАД до и после терапии) с учетом генетического полиморфизма CYP2C9; между носителями полиморфных аллелей CYP2C9*2 (*rs1799853*), CYP2C9*3 (*rs1057910*) и «дикого» типа CYP2C9*1/*1.

Объект исследования: 100 пациентов (56 мужчин, 44 женщин) с АГ I-II ст. в возрасте от 24 до 74 лет, средний возраст составил 49,93±11,37 года. АГ I ст. была диагностирована у 14, АГ II ст. у 86 больных, длительность заболевания составила в среднем 6,79±4,11 года. Все пациенты исходно либо не получали антигипертензивную терапию, либо получали ее нерегулярно.

По результатам генотипирования по CYP2C9, все пациенты были разделены на две группы: первая группа - n=67 (67%), пациенты с генотипом CYP2C9*1/*1 и вторая группа - n=33 (33%), объединившая гомо- и гетерозиготных носителей по аллельному варианту CYP2C9*2 (*rs1799853*) и CYP2C9*3 (*rs1057910*). Всем пациентам назначался лозартан в дозе 25-50 мг/сут., после чего проводилось фенотипирование CYP2C9 - оценка метаболической активности изофермента цитохрома P450 CYP2C9 (лозартановый тест).

Оценка эффективности антигипертензивной терапии в сравниваемых группах (пациенты с генотипом CYP2C9*1/*1 и носители полиморфных аллелей

*CYP2C9*2* [*rs1799853*], *CYP2C9*3* [*rs1057910*]), проводилась методом СМАД, в начале исследования и в контроле, через 3 месяца. В процессе клинического наблюдения, из 100 больных, включенных в исследование, некоторым пациентам потребовалось назначение дополнительного препарата из другой группы, таким образом, монотерапию лозартаном получал 81 пациент - 46 (56,8%) мужчин и 35 (43,2%) женщин с АГ I-II ст. в возрасте от 24 до 74 лет, средний возраст составил $48,83 \pm 11,76$ года.

Также оценивалось гипоурикемическое действие лозартана между пациентами с генотипом *CYP2C9*1/*1*, $n=57$ (65,5%) и носителями полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*), $n=30$ (34,5%). В исследовании приняли участие 87 пациентов - 48 мужчин (55,2%) и 39 женщин (44,8%), в возрасте от 29 до 74 лет, средний возраст составил 49,6 лет. Лозартан назначался для лечения АГ. Никому из пациентов не устанавливался диагноз гиперурикемии или подагры. Гипоурикемический эффект изучался лишь как возможный плейотропный эффект препарата, и не был целью лечения.

Критерии включения: АГ I-II ст., возраст старше 18 лет, подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: лица с АГ III ст. и неконтролируемой АГ, перенесшие острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения менее (ОНМК), через за 6 месяцев до включения в исследование, пациенты с нестабильной стенокардией, ХСН III-IV ФК, артериальной гипотензией, а также с другими хроническими заболеваниями в стадии обострения или декомпенсации. Также исключением являлись алкоголизм, наркотическая зависимость, беременность, одновременный прием препаратов, являющихся субстратами цитохрома P-450 *CYP2C9* и непереносимость лозартана.

Диагностику проводили в соответствии с международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10. Эссенциальная (первичная) гипертензия (I10)). Традиционные клинические исследования проводили:

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

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

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

Методика генотипирования полиморфных маркеров *CYP2C9*2* (*rs1799853*); *CYP2C9*3* (*rs1057910*) гена *CYP2C9*: для определения однонуклеотидных генетических полиморфизмов *CYP2C9*2* (*C430T*, *rs1799853*), *CYP2C9*3* (*A1075C*, *rs1057910*) использовался метод аллель-специфической гибридизации в формате ПЦР в реальном времени (PCR-RT) на ДНК - амплификаторе *CFX96 Touch Real Time System* с ПО *CFX Manager* версии 3.0

компании BioRad (USA), 2016 года выпуска, и наборы ООО «Синтол» (Россия). Материалом для генотипирования служила венозная кровь из локтевой вены объемом 4 мл. в вакуумные пробирки с ЭДТА.

Определение метаболической активности изофермента цитохрома P450 CYP2C9: метаболическая активность изофермента цитохрома P450 CYP2C9 оценивалась по определению концентрации лозартана и его активного метаболита E-3174 в моче (лозартановый тест), собранной в течение 8-ми часов после приема известной дозы лозартана. Отбиралась порция объемом 5 мл. в пробирки без консерванта и замораживалась при температуре - 17 - 19°C. Концентрацию лозартана и его метаболита E-3174 определяли методом (ВЭЖХ-МС) – ультра-высокоэффективной жидкостной хроматографии (Shimadzu UFLC) с тандемной масс-спектрометрии (Simadzu LCMS-8040 с программным обеспечением LabSolutio, с хроматографической колонкой Zorbax Eclipse XDB-C18, 5 мкм (150×4,6 мм); Agilent (USA)).

Статистическая обработка полученных данных проводилась в программном пакете SPSS Statistics 22.0. Пациенты с генотипом *CYP2C9*1/*1* были использованы как группа сравнения, носители полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*) и *CYP2C9*3* (*rs1057910*) (генотипы *CYP2C9*1/*2*, *CYP2C9*1/*3*, *CYP2C9*2/*2* и *CYP2C9*2/*3*), были объединены в одну группу как «не *CYP2C9*1/*1*».

Обработка результатов подразумевала сравнение различных параметров пациентов между двумя генетическими группами. Для анализа количественных переменных (данные СМАД, доза лозартана, концентрация мочевой кислоты в крови) применялся критерий Манна-Уитни. Анализ эффективности терапии проводился при помощи метода таблиц сопряженности – двустороннего χ^2 - критерия. Для определения достоверности различий между параметрами использовалась величина $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая характеристика участников, включенных в исследование

С учетом критериев включения и исключения, в исследование был отобран 81 пациент - 46 (56,8%) мужчин и 35 (43,2%) женщин с АГ I-II ст., в возрасте от 24 до 74 лет, средний возраст составил $48,83 \pm 11,76$ года. АГ I ст. была диагностирована у 13 (16%) больных, и АГ II ст. соответственно у 68 (84%) пациентов. Длительность основного заболевания составила в среднем $6,64 \pm 4,25$ года.

Распределение генотипов *CYP2C9* среди пациентов (n=81), было следующим:
 1-ая группа - пациенты с генотипом *CYP2C9*1/*1* - n=55 (67,9%)
 2-ая группа - гомо- и гетерозиготные носители полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*) и *CYP2C9*3* (*rs1057910*), n=26 (32,1%), генотипы: *CYP2C9*1/*2* - n=13 (16%), *CYP2C9*1/*3* - n=9 (11,1%), *CYP2C9*2/*2* - n=2 (2,5%) и *CYP2C9*2/*3* - n=2 (2,5%).

Сравнение клинико-демографических данных между пациентами с различными генотипами *CYP2C9* (n=81), представлено в табл. 1.

Таблица 1.

Клинико-демографические характеристики пациентов с различными генотипами *CYP2C9*, (n=81) (представлено как среднее \pm стандартное отклонение)

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

При сопоставлении клинико-демографических данных, значимого отличия между пациентами с генотипом *CYP2C9*1/*1* и носителями полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*), не обнаружено.

Влияние полиморфизма гена *CYP2C9* на антигипертензивную эффективность лозартана по данным СМАД

В основу критериев оценки эффективности антигипертензивной терапии взяты Клинические рекомендации Европейского общества кардиологов – ЕОК и Европейского общества по артериальной гипертензии – ЕОАГ, 2018г.,

Клинические рекомендации Российского кардиологического общества по артериальной гипертензии, 2020г. Критериями эффективности проводимой терапии по данным СМАД были следующие показатели: снижение среднесуточного АД < 130/80 мм.рт.ст. (снижение максимальных и средних значений САД и ДАД).

Оценка эффективности лозартана по результатам СМАД, у больных АГ I-II ст. с различными генотипами *CYP2C9*, представлена в табл. 2

Таблица 2

Динамика показателей СМАД в зависимости от различных генотипов *CYP2C9* на фоне лечения (n=81) (представлено как медиана [Q1; Q3])

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

При сравнении данных СМАД в начале исследования, было показано, что между пациентами с генотипом *CYP2C9**1/*1 и носителями полиморфных аллелей *CYP2C9**2 (*rs1799853*), *CYP2C9**3 (*rs1057910*), достоверной разницы между значениями САД макс. (p=0,980); ДАД макс. (p=0,673), а также значениями САД сред. (p=0,313) и ДАД сред. (p=0,883), не обнаружено.

Однако в конце исследования, значения САД макс. (p < 0,001) и значения ДАД макс. (p < 0,001), статистически достоверно были выше у носителей полиморфных аллелей *CYP2C9**2 (*rs1799853*) и *CYP2C9**3 (*rs1057910*). Соответственно ΔСАД макс. (абс), p=0,005; ΔСАД макс. (%), p=0,001 и ΔДАД макс. (абс), p < 0,001; ΔДАД макс. (%), p < 0,001.

Значение САД сред. (p=0,001) и значение ДАД сред. (p=0,001) в конце исследования, также были значимо выше у пациентов с полиморфными аллелями *CYP2C9**2 (*rs1799853*) и *CYP2C9**3 (*rs1057910*). Соответственно Δ САД сред.

(абс), $p < 0,001$; Δ САД сред. (%), $p < 0,001$ и Δ ДАД сред. (абс), $p < 0,001$; Δ ДАД сред. (%), $p < 0,001$ (рис. 1, 2).

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

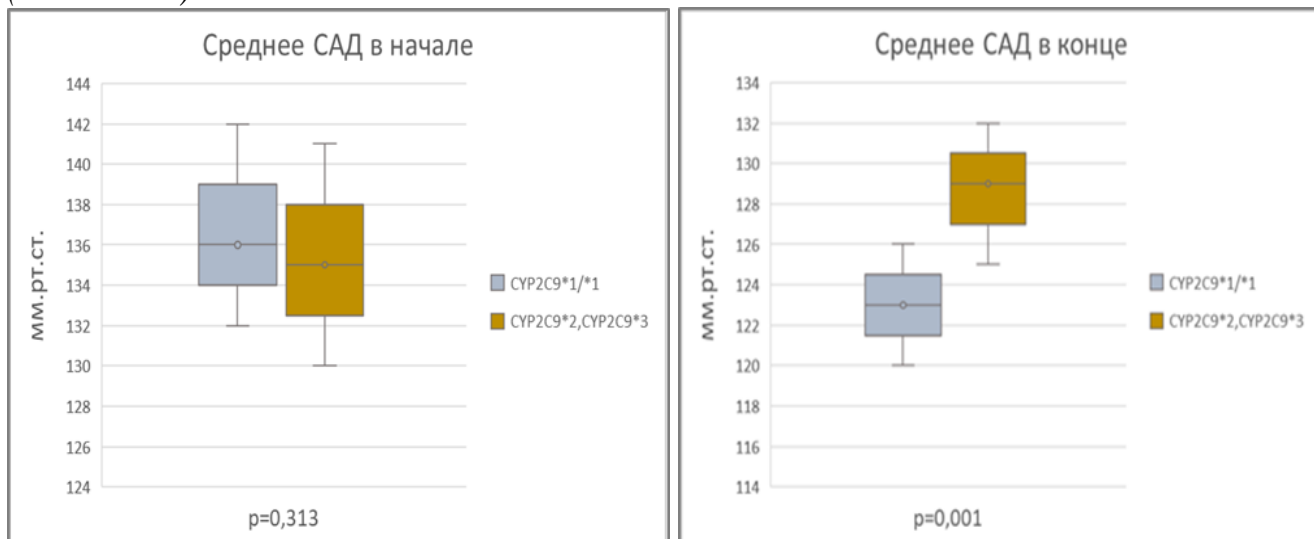


Рисунок 1. Динамика САД сред. в зависимости от полиморфизма гена *CYP2C9* на фоне лечения (n=81)

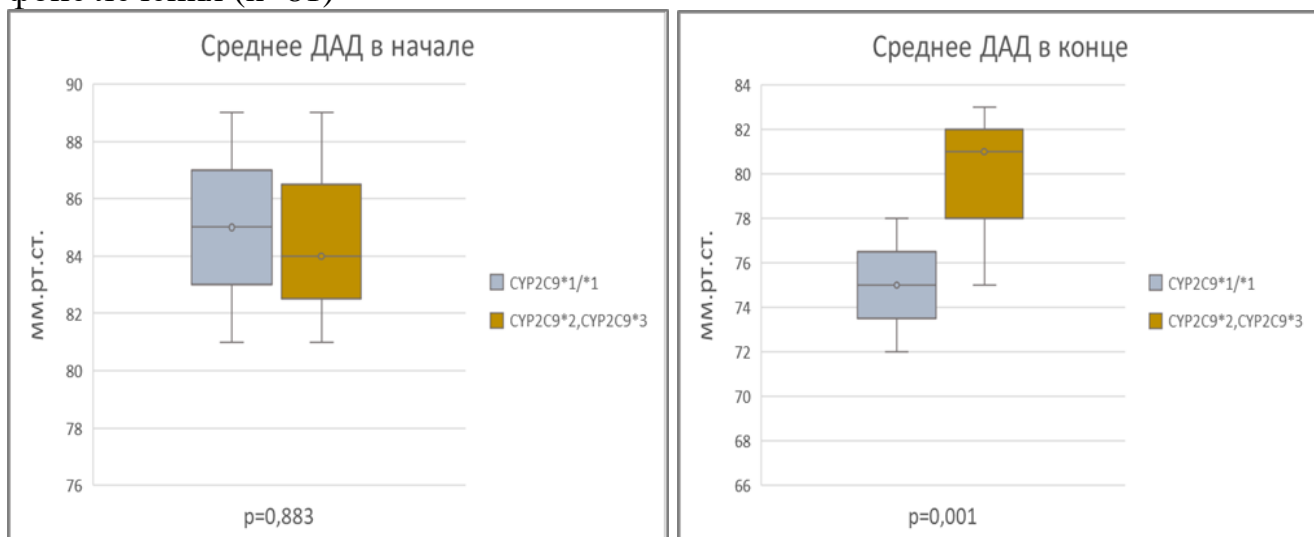


Рисунок 2. Динамика ДАД сред. в зависимости от полиморфизма гена *CYP2C9* на фоне лечения (n=81)

При оценке эффективности терапии лозартаном (n=81) обнаружено, что из 55 (67,9%) пациентов с генотипом *CYP2C9*1/*1*, достигли целевого уровня АД - n=39 (86,7%), из 26 (32,1%) пациентов носителей полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*) и *CYP2C9*3* (*rs1057910*), достигли целевого уровня АД лишь n=6 (13,3%); (отношение шансов [ОШ] = 8,13; 95% доверительный интервал [ДИ] от 2.75 до 23.98; $p < 0,001$). Чувствительность – 56% и специфичность – 87%. Прогностическая ценность положительного результата 77%. Прогностическая ценность отрицательного результата 71% (табл. 3)

Таблица 3.

Влияние полиморфизма гена *CYP2C9* на эффективность лозартана, по данным СМАД (n=81) (среднее±стандартное отклонение, медиана [Q1; Q3])

Эффективность терапии	Генотипы <i>CYP2C9</i> , n=81 (%)		χ^2 -критерий
	<i>CYP2C9</i> *1/*1 n=55(67,9%)	<i>CYP2C9</i> *2, <i>CYP2C9</i> *3 n=26 (32,1%)	
Достигли целевого АД	39 (86,7%)	6 (13,3%)	p <0,001 ОШ=8.13 (95% ДИ от 2.75 до 23.98)
Не достигли целевого АД	16 (44,4%)	20 (55,6%)	

Таким образом, на основании полученных результатов СМАД, у больных АГ I–II ст. доказано, что носительство полиморфных аллелей *CYP2C9**2 (*rs1799853*) и *CYP2C9**3 (*rs1057910*) («медленные» аллели), ассоциировано с низкой эффективностью антигипертензивной терапии лозартаном, в отличие от пациентов с генотипом *CYP2C9**1/*1, достоверно чаще достигавших целевого уровня АД.

Влияние полиморфизма гена *CYP2C9* на изменение дозы лозартана

В данном исследовании проводилась оценка влияния носительства полиморфных аллелей *CYP2C9**2 (*rs1799853*), *CYP2C9**3 (*rs1057910*), на изменение дозы лозартана. Сравнение средней дозы лозартана среди пациентов с различными генотипами *CYP2C9*, представлено в табл. 4.

Таблица 4

Средняя доза лозартана у пациентов с различными генотипами *CYP2C9*, (n=81) (среднее±стандартное отклонение)

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

В первые 2-4 недели наблюдения, проводилась коррекция дозы лозартана на основании измерения офисного АД, а также данных ДМАД. Так, в группе пациентов с генотипом *CYP2C9**1/*1, n=55 (67,9%), увеличение дозы лозартана потребовалось n=6 (33,3%); среди носителей полиморфных аллелей *CYP2C9**2 (*rs1799853*) и *CYP2C9**3 (*rs1057910*), n=26 (32,1%) - доза лозартана была увеличена у n=12 (66,7%); (отношение шансов [ОШ] = 7,00; 95% доверительный интервал [ДИ], от 2,225 до 22,018; p=0,001) (табл. 5).

Таблица 5.

Влияние полиморфизма гена *CYP2C9* на изменение дозы лозартана, (n=81) (среднее±стандартное отклонение, медиана [Q1; Q3])

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

В проведенном исследовании показано, что носительство полиморфных аллелей *CYP2C9**2 (*rs1799853*) и *CYP2C9**3 (*rs1057910*) («медленные» аллели), ассоциировано с увеличением шанса на повышение дозы лозартана в 7,00 раз; ОШ = 7,00 (95% ДИ, от 2,225 до 22,018; p=0,001), в отличии от лиц с генотипом *CYP2C9**1/*1, что может свидетельствовать о недостаточной эффективности лозартана, у пациентов с полиморфными аллелями *CYP2C9**2 (*rs1799853*), *CYP2C9**3 (*rs1057910*). Следует учесть, что средняя доза лозартана в начале исследования была достоверно выше у носителей генотипа *CYP2C9**1/*1 (p=0,001), однако в конце исследования значимой разницы в дозах лозартана между пациентами с различными генотипами *CYP2C9*, не обнаружено (p=0,414).

Таким образом, выявленная взаимосвязь требует дальнейшего детального изучения влияния полиморфизма гена *CYP2C9*, на режим дозирования лозартана у больных АГ.

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

В проведенном исследовании изучалось влияние носительства полиморфных аллелей *CYP2C9**2 (*rs1799853*) и *CYP2C9**3 (*rs1057910*) на метаболическую активность изофермента *CYP2C9*, оцененное лозартановым тестом – по определению концентрации активного метаболита Е-3174 и концентрации лозартана в моче и их соотношению - Е-3174/лозартан (метаболическое отношение [МО]). Сравнение проводилось в группе (n=81), между пациентами с генотипом *CYP2C9**1/*1 - n=55 (67,9%), и гомо- и гетерозиготными носителями по аллельным вариантам *CYP2C9**2 (*rs1799853*), *CYP2C9**3 (*rs1057910*), n=26 (32,1%) - генотипы: *CYP2C9**1/*2 - n=13 (16%), *CYP2C9**1/*3 - n=9 (11,1%), *CYP2C9**2/*2 - n=2 (2,5%) и *CYP2C9* *2/*3 - n=2 (2,5%).

По результатам проведенного исследования, отношение концентрации метаболита Е-3174 к концентрации лозартана (Е-3174/лозартан) - метаболическое отношение (МО), у пациентов с генотипом *CYP2C9**1/*1 составило 2,02 (1,5;2,61), у пациентов с полиморфными аллелями *CYP2C9**2 (*rs1799853*) и *CYP2C9**3 (*rs1057910*), соответственно 2,21 (1,47;2,94); p=0,288 (табл. 6).

Таблица 6

Средние значения концентраций Е-3174, лозартана и их отношение в зависимости от полиморфизма гена *CYP2C9*, (n=81) (представлено как медиана [Q1; Q3])

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

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

Изучение гипоурикемического действия лозартана у больных АГ I-II ст.; ассоциация с полиморфизмом гена *CYP2C9*

В исследование были включены 87 пациентов, принимающих лозартан - 48 мужчин (55,2%) и 39 женщин (44,8%), в возрасте от 29 до 74 лет, средний возраст составил 49,6 лет. Сравнение сывороточного уровня МК проводились между двумя группами; первая группа, n=57 (65,5%) - пациенты с генотипом *CYP2C9**1/*1 и вторая группа, n=30 (34,5%) - объединившая гомо- и гетерозиготных носителей по аллельному варианту *CYP2C9**2 (*rs1799853*), *CYP2C9**3 (*rs1057910*) - генотипы: *CYP2C9**1/*2 - n=16 (18,4%), *CYP2C9**1/*3 - n=10 (11,5%), *CYP2C9**2/*2 - n=2 (2,3%) и *CYP2C9**2/*3 - n=2 (2,3%). Достоверных отличий наблюдаемого распределения от ожидаемого согласно закону Харди-Вайнберга не выявлено (p>0,05).

Средняя доза лозартана у лиц с генотипом *CYP2C9**1/*1 и носителями полиморфных аллелей *CYP2C9**2 (*rs1799853*), *CYP2C9**3 (*rs1057910*) значимо не отличалась, средняя доза составила 45.6±19.5 мг/сут. и 43,7±19.3 мг/сут. соответственно (p=0,589).

По результатам сравнения сывороточного уровня МК (до и на фоне терапии лозартаном), между группами пациентов с различными генотипами *CYP2C9*, не обнаружено статистически достоверной разницы. Так, исходная концентрация МК в плазме у пациентов с генотипом *CYP2C9**1/*1 и у носителей полиморфных аллелей *CYP2C9**2 (*rs1799853*), *CYP2C9**3 (*rs1057910*) не имела достоверного различия (p=0,869); контрольная концентрация МК, среди пациентов с различными генотипами *CYP2C9*, также не имела значимой разницы (p=0,869) (табл. 7).

Таблица 7

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

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

При оценке гипоурикемического действия лозартана в общей группе (n=87), не обнаружено влияния полиморфизма гена *CYP2C9* на сывороточный уровень МК (рис. 3)

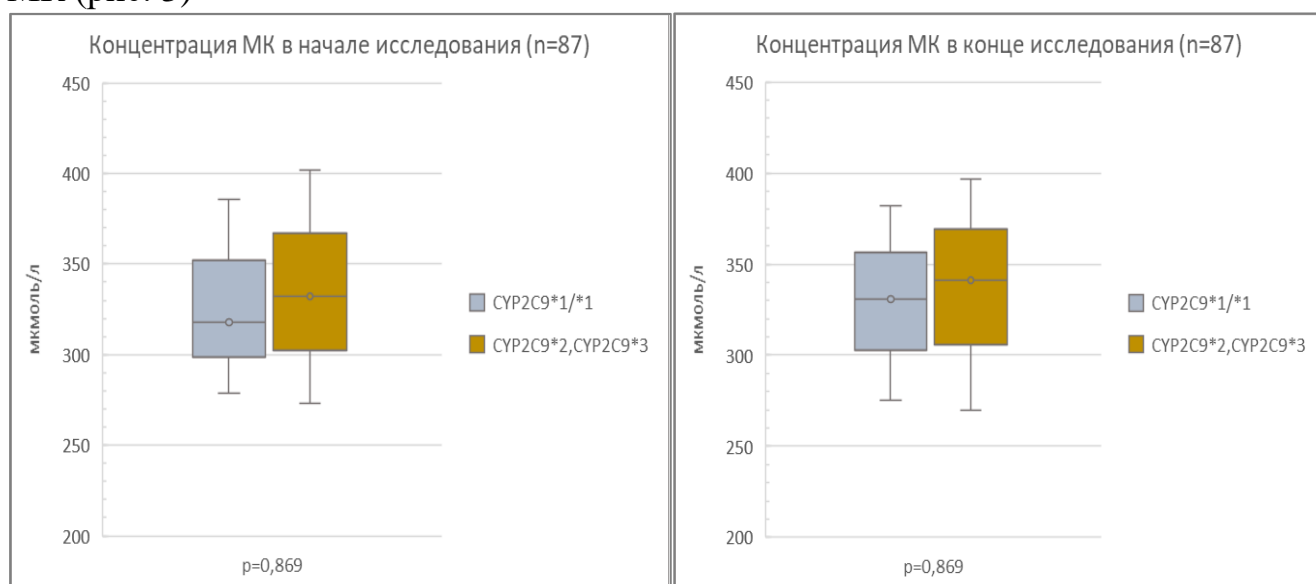


Рисунок 3. Динамика концентрации МК в плазме, в зависимости от полиморфизма гена *CYP2C9* на фоне лечения в общей группе (n=87)

По результатам сравнения концентрации МК в плазме до и после лечения в общей группе (n=87), вне зависимости от полиморфизма гена *CYP2C9*, также не было обнаружено значимого различия (p=0,488) (табл. 8).

Таблица 8

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

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

Отдельно проведено сравнение в подгруппе пациентов с исходным сывороточным уровнем МК >6мг/дл. (более 360 мкмоль/л.), определив эту концентрацию МК, как критерий бессимптомной гиперурикемии (EULAR, 2016). Из общей группы (n=87), критерию ГУ соответствовал 31 (35,6%) пациент. Средняя доза лозартана, также не отличалась в данной подгруппе пациентов (n=31); у лиц с генотипом *CYP2C9*1/*1* - n=19 (61,3%) доза лозартана составила 46.05±17.2 мг/сут, у носителей полиморфных аллелей *CYP2C9*2 (rs1799853)* и *CYP2C9*3 (rs1057910)* - n=12 (38,7%), составила 44.8±20.9 мг/сут. (p=0,646). При сравнении сывороточного уровня МК, в зависимости от полиморфизма гена *CYP2C9* в данной подгруппе, также не было найдено различий (p=0,562) (табл. 9)

Таблица 9

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

Мочевая кислота (МК) (мкмоль\л)	Генотипы <i>CYP2C9</i> , n=31 (%)		p
	<i>CYP2C9*1/*1</i> n=19 (61,3%)	<i>CYP2C9*2, CYP2C9*3</i> n=12 (38,7%)	
МК исходно	414 (381;519)	414 (382;486)	0,984
МК в конце	377 (340;459)	406 (367;446)	0,562
Δ МК (абс)	39 (24;49)	7 (37;101)	0,484
Δ МК (%)	10 (6;15)	2 (9;25)	0,535

Оценивая сывороточный уровень МК в данной подгруппе (n=31), вне зависимости от генетического полиморфизма *CYP2C9*, было обнаружено достоверное различие концентрации МК в плазме до и после терапии лозартаном (p=0,005) (табл.10), статистическая значимость с поправкой Бонферрони – менее 0.025.

Таблица 10

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

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

Полученные результаты подтверждают гипоурикемический эффект лозартана у пациентов с исходным уровнем МК >360 мкмоль/л.

Требуется дальнейшее изучение в данном направлении, в большей выборке больных АГ с сопутствующей ГУ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного исследования, разработан принцип персонализированного подхода к выбору антигипертензивной терапии путем прогнозирования эффективности лозартана у больных АГ I-II ст., с помощью фармакогенетического тестирования по *CYP2C9*.

Установлено, что у больных АГ I-II ст. являющихся носителями полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*) и *CYP2C9*3* (*rs1057910*) («медленные» метаболизаторы), следует ожидать низкую эффективность при лечении лозартаном, по сравнению с лицами с «диким» типом *CYP2C9*1/*1*, на основании сопоставительного сравнения данных суточного мониторинга АД.

В проведенном исследовании обнаружено, что носительство полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*) и *CYP2C9*3* (*rs1057910*), ассоциировано с увеличением шанса на повышение дозы лозартана, в отличие от пациентов с генотипом *CYP2C9*1/*1*, что может свидетельствовать о недостаточной эффективности лозартана, у данной категории больных. Требуется дальнейшее исследование, направленное на изучение влияния полиморфизма гена *CYP2C9* на режим дозирования лозартана у больных АГ.

При оценке метаболической активности изофермента *CYP2C9*, на основе лозартанового теста показано, что концентрации лозартана и его активного метаболита Е-3174 в моче, а также их отношение (Е-3174/лозартан), не имели статистически значимой разницы между носителями полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*), *CYP2C9*3* (*rs1057910*) и пациентами с генотипом *CYP2C9*1/*1*, что требует дальнейшего изучения вопроса по оценке активности изофермента цитохрома Р450 *CYP2C9*.

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

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

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

ВЫВОДЫ

1. Доказано, что носительство полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*) и *CYP2C9*3* (*rs1057910*), ассоциировано с низким антигипертензивным эффектом лозартана у больных артериальной гипертензией I-II ст., что подтверждается сравнительными результатами СМАД (значения максимального и среднего САД и ДАД). Достижение целевых значений АД у носителей полиморфных аллелей *CYP2C9*2* (*rs1799853*) и *CYP2C9*3* (*rs1057910*) составило $n=6$ (13,3%) vs $n=39$ (86,7%) у пациентов с «диким» типом *CYP2C9*1/*1*; ОШ=8,13 (95% ДИ от 2.75 до 23.98; $p < 0,001$).

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

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

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

5. Фармакогенетическое тестирование по *CYP2C9* позволяет прогнозировать достижение целевых значений АД у больных артериальной гипертензией I-II ст. при приеме лозартана, с чувствительностью – 56% и специфичностью – 87%; прогностическая ценность положительного результата составила – 77%, а отрицательного результата – 71%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

3. Применение лозартанового теста, не рекомендовано для прогнозирования антигипертензивного эффекта лозартана.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Боярко А.В.** Клиническая фармакогенетика блокаторов рецепторов ангиотензина II / И.И. Сеницина, **А.В. Боярко**, И.И. Темирбулатов // Фармакогенетика и Фармакогеномика. 2020;(1)-С.19-25; 7/2,33 с. ИФ - 0,211
2. **Боярко А.В.** Влияние полиморфизмов гена CYP2C9 на гипотензивный и гипоурикемический эффекты лозартана. Материалы IV Российской зимней Школы молодых ученых и врачей по фармакогенетике и фармакогеномике и персонализированной терапии, 16-18 февраля 2021г./И.И. Темирбулатов, **А.В. Боярко**, И.И. Сеницина, Д.А. Сычёв // Фармакогенетика и Фармакогеномика. 2020;(2): С.18; 1/0,25 с. ИФ 0,211
3. **Боярко А.В.** Влияние полиморфизмов гена CYP2C9 на эффективность применения лозартана у пациентов с артериальной гипертензией I–II степеней / И.И. Сеницина, **А.В. Боярко**, И.И. Темирбулатов, **К.Б. Мирзаев**, Е.А. Гришина, Ж.А. Созаева, К.А. Акмалова, Г.Н. Шуев, Н.П. Денисенко, А.А. Качанова, Д.А. Сычев // Фарматека. 2021. - №3. - С.57-61; 5/0,45 с. ИФ 0,457
4. **Боярко А.В.** Прикладная фармакогенетика для персонализации применения блокаторов рецепторов ангиотензина II / **А.В. Боярко**, И.И. Сеницина // Монография. Прикладная фармакогенетика. Под редакцией Д.А. Сычева. ООО Издательство Триада. Москва. - 2021. - С.165-173.
5. **Боярко А.В.** Гипоурикемический эффект лозартана: ассоциация с генетическим полиморфизмом изофермента цитохрома P-450 CYP2C9 / И.И. Сеницина, **А.В. Боярко**, И.И. Темирбулатов, Д.А. Сычев // Клиническая фармакология и терапия. 2021. - №4. - С. 81-84; 4/1 с. ИФ 0,869
6. **Боярко А.В.** Влияние полиморфизма гена CYP2C9 на режим дозирования лозартана у больных артериальной гипертензией I–II степеней / И.И. Сеницина, **А.В. Боярко**, И.И. Темирбулатов, Д.А. Сычев // Фарматека. 2021. - №13. - С.86-90; 5/1,25 с. ИФ 0,457

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ - артериальная гипертензия
 АД - артериальное давление
 АРА II - антагонисты рецепторов ангиотензина II
 ВЭЖХ -МС - высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрии
 ГУ - гиперурикемия
 ДАД - диастолическое артериальное давление
 ДМАД - домашнее мониторирование артериального давления
 ЕОК/ESC - Европейское общество кардиологов
 ЕОАГ/ESH - Европейское общество по артериальной гипертензии
 EULAR- Европейская антиревматическая лига
 ЛС - лекарственное средство

МК - мочевая кислота

МО - метаболическое отношение

НЛР - нежелательная лекарственная реакция

ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения

ПЦР - полимеразная цепная реакция

САД - систолическое артериальное давление

СМАД - суточное мониторирование артериального давления

ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания

ФК - функциональный класс

ХСН - хроническая сердечная недостаточность

ЭКГ - электрокардиограмма

ЭХО КГ - эхокардиография

Е-3174 (EXP-3174) - активный метаболит лозартана