

# Клиническая фармакогенетика блокаторов рецепторов ангиотензина II

Синицина И. И.<sup>1</sup>, Боярко А. В.<sup>2</sup>, Темирбулатов И. И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Россия, Москва

<sup>2</sup> – ООО «Клиника ЛМС», Россия, Москва

**Резюме.** Представлен научный обзор актуальных данных о влиянии полиморфизма генов семейства цитохрома P450 2C9 (CYP2C9), и генов, кодирующих компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) на фармакокинетику и фармакодинамику блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА). Полиморфизм данных генов определяет вариабельность фармакологического ответа при применении препаратов этой группы. Рассмотрены вопросы влияния индивидуальных генетических факторов на эффективность антигипертензивной терапии, способствующих дифференцированному подходу в применении блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА).

**Ключевые слова:** сартаны; генетический полиморфизм; цитохром P450 2C9; ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС)

## Для цитирования:

Синицина И.И., Боярко А.В., Темирбулатов И.И. Клиническая фармакогенетика блокаторов рецепторов ангиотензина II // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2020;(1):19–25. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0527-2020-1-19-25

## Clinical pharmacogenetics of angiotensin II receptor blockers

Sinitsina II<sup>1</sup>, Boyarko AV<sup>2</sup>, Temirbulatov II<sup>1</sup>

<sup>1</sup> – Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

<sup>2</sup> – LLC LMS Clinic, Russia, Moscow

**Abstract.** This scientific review presents a current data on the effect of genetic polymorphism of CYP2C9 genes and genes encoding components of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) on the angiotensin II receptor blockers (ARBs) pharmacokinetics and pharmacodynamics. The data shows that genetic polymorphisms of these genes determine the large interindividual variability of the pharmacological response to ARBs. In this article, we carried out a comprehensive review of recent findings on interpatient variability in antihypertensive therapy response due to genetic factors and individualized treatment approach in ARBs therapy.

**Keywords:** sartans; genetic polymorphism; cytochrome P450 2C9; renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS)

## For citations:

Sinitsina II, Boyarko AV, Temirbulatov II. Clinical pharmacogenetics of angiotensin II receptor blockers. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2020;(1):19–25. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0527-2020-1-19-25

## Введение

В настоящее время в Российской Федерации одобрено к клиническому применению и зарегистрировано восемь препаратов по международным непатентованным названиям (МНН) блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА II; сартанов), отличающихся между собой по химическому строению и клинической эффективности.

Сартаны широко используются в лечении артериальной гипертензии (АГ), применяются при диабетической нефропатии и сердечной недостаточности (СН), в том числе при непереносимости ингибиторов АПФ (иАПФ) [1, 2].

Несмотря на то что БРА хорошо зарекомендовали себя в лечении АГ, не у всех больных их применение оказывается эффективным, а в некоторых случаях способствует развитию нежелательных лекарствен-

ных реакций (НЛР) [3]. С точки зрения фармакогенетики, на эффективность и безопасность сартанов могут влиять как полиморфизмы генов семейства цитохрома P450 2C9 (CYP2C9), кодирующих ферменты их биотрансформации, так и генов, кодирующих компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). При этом в первом случае вариабельность фармакологического ответа на применение БРА будет связана с изменением фармакокинетики, а во втором — с непосредственным влиянием на фармакодинамику лекарственного средства (ЛС). В этой связи, целесообразно рассмотреть влияние полиморфизма генов, кодирующих CYP2C9, ангиотензиноген (АТГ), рецептор ангиотензина II (АТ1), ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), а также полиморфизма альдостеронсинтазы на фармакокинетику и фармакодинамику БРА II [4]

## Влияние полиморфизма генов цитохрома P450 2C9 на фармакокинетику блокаторов рецепторов ангиотензина II

Субсемейство CYP2C представлено около 30–40 % от общего количества ферментов цитохрома P450, при этом наиболее активно выражена экспрессия у CYP2C9, ответственного за биотрансформацию около 16 % лекарственных препаратов, представленных в настоящее время на мировом рынке, среди которых: нестероидные противовоспалительные средства, препараты сульфонилмочевины, блокаторы рецепторов ангиотензина II, непрямые антикоагулянты (варфарин) и другие [5].

Изофермент цитохрома P450 2C9 (CYP2C9) является главным ферментом метаболизма блокаторов рецепторов ангиотензина II. Он представляет собой белок, состоящий из 490 аминокислотных остатков, имеющий молекулярную массу 55 кДальтон. Ген, кодирующий CYP2C9, локализован на 10 хромосоме (10q24,1-24,3) [6]. Его генетический полиморфизм характеризуется вариантными аллелями со сниженной активностью — CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3, причём активность последнего снижена почти на 90 % [7].

Наиболее изученными и распространёнными в общей популяции полиморфизмами гена CYP2C9 являются \*2 (+430C>T; rs799853) и \*3 (+1075A>C; rs1057910). При этом наблюдаются существенные межпопуляционные различия в частоте встречаемости полиморфных аллелей. CYP2C9 \*2 чаще встречается у европейцев (11,7 %) и admixed Americans (6,6 %), в то время как CYP2C9 \*3 — среди азиатов (3,4 % в Восточной Азии и 11,3 % в Южной) и африканцев (5,6 %). Более редкие варианты CYP2C9\*5, \*6, \*8, \*9 и \*11 встречались только у представителей африканской популяции [8].

Внутри популяции Российской Федерации также наблюдается межэтническое различие в частоте встречаемости полиморфизмов гена CYP2C9. Так, CYP2C9\*2 превалирует у русских и армян как представителей европеоидной расы, и редко встречается у представителей монголоидной расы (якутов, бурятов, тувинцев). CYP2C9\*3 широко распространён у представителей народностей Северного Кавказа: черкесов, лакцев, аварцев и даргинцев. Анализ распространённости полиморфизмов выявил и характерную особенность нашей страны: частота распространённости аллельных вариантов как среди русских, так и в общей популяции меняется в зависимости от региона. Вероятно, это обусловлено миграцией населения и межнациональными браками [9].

По фармакокинетическим свойствам все БРА можно разделить на две группы: активные лекарственные вещества и пролекарства. Помимо лозартана, ещё три сартана — кандесартан, олмесартан и азилсартан являются пролекарствами, клиническая эффективность которых обеспечивается активными

ми метаболитами [10]. Отмечено, что метаболизм олмесартана не зависит от системы цитохрома P450 [11]. В свою очередь валсартан, оказался в большей степени зависим от полиморфизма CYP2C8, с помощью которого метаболизируется до неактивного метаболита (валерил 4-гидрокси валсартан). Носительство аллельного варианта CYP2C8\*2 ассоциировалось со значительным замедлением метаболизма валсартана и повышения его концентрации и AUC (площадь под кривой концентрация—время) [12]. Под влиянием CYP2C9 из лозартана образуется его активный метаболит — E-3174, который имеет более высокую аффинность в отношении AT1-рецептора и больший период полувыведения, обуславливая, таким образом, основной гипотензивный эффект [13]. У носителей вариантных аллелей CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 существенно уменьшается образование активного метаболита E-3174 [14].

В настоящее время проведено небольшое число исследований, посвящённых изучению влияния полиморфизма гена CYP2C9 на фармакокинетику блокаторов рецепторов ангиотензина II.

Так, в своей работе *Yasar U и соавт.* показали, что у гомо- и гетерозиготных носителей аллельных вариантов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 максимальная концентрация E-3174 после приёма лозартана, оказалась статистически значимо ниже, чем у лиц, имеющих «дикий» тип (генотип CYP2C9\*1/\*1).

Авторы делают вывод, что носительство аллельных вариантов CYP2C9\*2 и \*3 ведёт к существенному уменьшению образования активного метаболита E-3174 за счёт сниженной активности CYP2C9 [14].

В небольшом фармакокинетическом исследовании *Sica DA и соавт.* обнаружили, что у здоровых добровольцев с генотипом CYP2C9\*1/\*3, отношение концентрации E-3174 к концентрации ЛС, через 6 ч после приёма 25 мг, лозартана было значимо меньше по сравнению с лицами имеющими генотип CYP2C9\*1/\*1 [13].

В других работах было показано, что и у носителей «новых» аллельных вариантов CYP2C9\*5 и CYP2C9\*6 была замедлена биотрансформация лозартана [15, 16]. Однако в своём исследовании *Lee CR и соавт.* не выявили различий в фармакокинетике лозартана и E-3174 у здоровых добровольцев с генотипами CYP2C9\*1/\*1, CYP2C9\*1/\*2 и CYP2C9\*1/\*3 [17].

В связи с участием в исследованиях здоровых добровольцев, не удалось определить взаимосвязь между обнаруженным различием в фармакокинетике лозартана и антигипертензивным эффектом препарата. Таким образом, клиническое значение влияния генетического полиморфизма CYP2C9 на фармакокинетику лозартана может быть оценено в только в исследованиях с участием больных АГ [4].

Следует отметить, что CYP2C9 метаболизирует ирбесартан до неактивных метаболитов [18]. Так, в шведском исследовании SILVHIA (Swedish Irbesartan

Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol) *Hallberg P и соавт.* показали, что у больных АГ, имеющих генотип CYP2C9\*1/\*2, диастолическое АД (ДАД) снижалось на 14,4 %, тогда как у пациентов с генотипом CYP2C9\*1/\*1 — только на 7,1 %. Авторы полагают, что это объясняется медленным метаболизмом ирбесартана у больных, несущих аллельный вариант CYP2C9\*2, что создаёт более высокую концентрацию препарата в плазме крови [19].

Эта гипотеза была подтверждена в работе *Hong X. и соавт.*, в котором участвовали 1087 больных АГ. Было отмечено, что при приёме ирбесартана в дозе 150 мг/сут у лиц с генотипом CYP2C9\*1/\*3 и CYP2C9\*3/\*3 наблюдались более высокие значения минимальной и максимальной равновесных концентраций ирбесартана в плазме крови. Однако отличие в фармакокинетике ирбесартана у носителей аллельного варианта CYP2C9\*3 и не несущих таковой не имело клинического значения — гипотензивный эффект ирбесартана не различался [20].

Для кандесартана клиническое значение полиморфизма CYP2C9 менее очевидно. В экспериментальном фармакогенетическом исследовании *Hanatani T и соавт.* с помощью печёночных микросом изучали роль «дикого» CYP2C9\*1 и вариантного аллеля CYP2C9\*3 на метаболизм кандесартана, в результате не было показано значимых различий в параметрах фармакокинетики [21].

Так, *Cabaleiro T и соавт.* в фармакогенетическом исследовании у 246 здоровых добровольцев европейской популяции изучали влияние полиморфизма изоферментов CYP2C9 и CYP2C8 на фармакокинетику четырёх сартанов — лозартана, валсартана, кандесартана и телмисартана. Результаты подтвердили наличие ассоциации полиморфизма только для фармакокинетики лозартана и валсартана. Показано, что носители вариантного аллеля CYP2C9\*3 имели более высокий период полувыведения (T<sub>1/2</sub>) лозартана по сравнению с носителями «дикого» генотипа CYP2C9\*1/\*1, концентрация метаболита E-3174 также была достоверно ниже у носителей вариантного аллеля CYP2C9\*3. Для валсартана, у носителей вариантного аллеля CYP2C8\*2 отмечался более быстрый клиренс, у носителей аллеля CYP2C8\*3 отмечался более медленный клиренс, по сравнению с носителями «дикого» типа CYP2C9\*1. Генетический полиморфизм CYP2C9 и CYP2C8 не имел влияния на фармакокинетику кандесартана и телмисартана [12].

### Влияние полиморфизма генов РААС фармакодинамику блокаторов рецепторов ангиотензина II

Ген ангиотензиногена — АТГ (AGT) находится в локусе 1q42-q43 и содержит 5 экзонов. Данный ген кодирует ангиотензиноген (АТГ), который синтезируется преимущественно печенью, а также адипоцитами

жировой ткани. Синтез АТГ контролируется эстрогенами, глюкокортикоидами, тиреоидными гормонами. Под воздействием ренина, АТГ превращается в неактивный ангиотензин-I (АТ-I), который в свою очередь под действием АПФ и ряда альтернативных путей с участием химаз, катепсина G, тонина и других сериновых протеаз, преобразуется в биологически активное вещество ангиотензин-II (АТ-II) [22].

Реализуя свои эффекты через ангиотензиновые рецепторы АТ-II, обладает вазопрессорным действием, влияет на уровень АД и почечную фильтрацию, водно-солевой обмен, регулирует стрессорные реакции. Так же АТ-II влияет на гладкомышечные клетки сосудистой стенки, вызывая сосудосуживающие реакции; на эндотелий сосудов, изменяя продукцию NO и эндотелинов; на миокард, усиливая его сокращения и др. [23].

На сегодняшний день, описано несколько полиморфизмов гена АТГ, среди которых клинически значимыми являются полиморфизмы M235T, T1166C, T174M и C1015T, а также мутация в промоторной зоне гена АТГ G-6A. Наличие одной или двух мутантных Т-аллелей по 235-й позиции приводит к значительному повышению содержания АТГ в плазме крови, что ведёт к увеличению концентрации АТ-II, гипертрофии ЛЖ и развитию ИБС.

В настоящее время доказана роль полиморфизмов гена АТГ в развитии АГ.

В исследовании SILVHIA у 97 больных АГ с гипертрофией ЛЖ определяли полиморфизмы генов АТГ, M235T, G-6A, 344C/T альдостеронсинтазы и A1166C рецептора к АТ-II 1-го типа. Все больные были разделены на две группы; одной группе назначали ирбесартан в дозе 150 мг/сут за один приём, другой — атенолол в дозе 50 мг/сут в таком же режиме. По результатам сравнения выяснилось, что в снижении систолического АД эффективнее оказался атенолол в группе лиц с полиморфизмом M235T (ТТ и МТ по сравнению с ММ) и G-6A (АА и АГ по сравнению с GG), а ирбесартан был эффективнее лишь в снижении диастолического АД у больных с СТ полиморфизмом. Кроме того, ирбесартан более интенсивно уменьшал гипертрофию ЛЖ у данной категории пациентов [19].

В некоторых исследованиях установлено, что наличие аллелей риска в полиморфизме T207M (C521T) и M235T приводит к повышению экспрессии АТГ и встречаются чаще у лиц с АГ, а также рядом других сердечно-сосудистых заболеваний [24, 25].

*Watkins WS и соавт.* в своём исследовании на европейской популяции обнаружили ассоциацию между аллелями гена АТГ, уровнем ангиотензиногена в плазме и АГ, и чаще пониженным уровнем ионов натрия. Этим феноменом авторы объясняли разность результатов предыдущих исследований [26].

Ген рецептора АТ-II 1-го типа (AGTR1) локализуется в хромосоме 3 (локус 3q21–3q25). Стоит отметить,



что ген, кодирующий 2-й тип рецептора к АТ-II находится в хромосоме X. Стимуляция АТ1-рецептора локализованного в эндотелии сосудов, вызывает активацию G-белков и приводит не только к сокращению гладкомышечных клеток, но и к увеличению продукции и секреции вазоконстрикторных соединений: альдостерона, вазопрессина, катехоламинов и эндотелина.

Для данного гена наиболее изученным является A1166C-полиморфизм. Выявлено, что замена А на С в локусе 1166 оказывает влияние на функциональную активность рецептора и осуществление эффектов АТ II в клетке, стимулируя вазоконстрикцию и повышая АД [27]. Данный полиморфизм связывают с более неблагоприятным течением АГ и отчасти с резистентностью к терапии антигипертензивными препаратами.

*Spiering W u соавт.* исследовали фармакодинамические эффекты лозартана у 15 больных артериальной гипертензией с АА генотипом и у 14 пациентов с генотипом СС. В течение семи дней больные принимали лозартан, на фоне чего у лиц с АА генотипом, по сравнению с больными с генотипом СС, отмечалось значимое снижение среднего АД ( $p < 0,05$ ) [6].

В исследовании *Redon J u соавт.*, в котором участвовало 206 больных артериальной гипертензией, в течение года принимавших телмисартан в дозе 80 мг/сут, показали, что у больных с АА генотипом систолическое АД снижалось больше, чем у носителей АС и СС генотипов, но различия оказались недостоверными ( $p = 0,6051$ ) [28].

В исследовании SILVHIA было продемонстрировано, что наряду с T174M, M235T полиморфизмами, A1166C полиморфизм также сочетался с более выраженной регрессией гипертрофии ЛЖ на фоне терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II ( $p = 0,02$ ) [19].

Так, в работе *van de Wal RMA u соавт.* показано, что лица с генотипом АА не имели аллелей риска, а у лиц, имеющих генотип АС, наблюдался повышенный риск острого инфаркта миокарда, и с генотипом СС — высокий риск сосудистых осложнений, повышенный риск венозных тромбов [29].

В своём исследовании *Zhang H c соавт.* не обнаружили ассоциации полиморфизма A1166C с риском развития мозговых инсультов [30].

В настоящее время нет единого мнения, относительно функциональных эффектов генетического полиморфизма A1166C. Причина этого — локализация его в некодирующей части гена. Изменения структуры гена АТ-II 1-го типа могут приводить к изменениям в регуляции сосудистого тонуса, пролиферации сосудистой стенки, поэтому данный ген можно считать одним из генов-кандидатов, связанных с патологией сердечно-сосудистой системы [31, 32].

**Ген ангиотензинпревращающего фермента — АПФ (АСЕ)** локализуется в q23 локусе хромосомы 17 и со-

держит 26 экзонов. В 16-м интроне иногда наблюдают делецию определённой последовательности ДНК (287 пар нуклеотидов). Структурный полиморфизм по данному локусу носит инсерционно-делеционный (I/D) характер, который соответствует менделевскому типу наследования. По данным *Weekers L u соавт.*, наличие D-аллели ассоциировано с более высоким содержанием циркулирующего АПФ (от 14 до 50 %) и более высокой активностью тканевого фермента [33].

В исследовании GenHAT study была предпринята попытка выяснить, является ли I/D полиморфизм АПФ предиктором эффективности антигипертензивных ЛС. Так, в исследовании приняли участие 37 939 больных АГ. Сравнивали эффективность хлорталидона, амлодипина, лизиноприла и доксазозина. Выяснилось, что данный полиморфизм не оказал влияния на эффективность терапии данными препаратами [34].

Однако в исследовании *Kurland L c соавт.* было показано, что больные, несущие I аллель, в 89 % случаев отвечали на терапию ирбесартаном, при этом диастолическое АД снижалось более чем на 10 мм рт.ст., ( $p = 0,0096$ ), в то время как у носителей D аллели терапия оказалась эффективной лишь в 42 % случаев [35].

Влияние I/D полиморфизма гена АПФ на эффективность телмисартана у больных АГ, имеющих гипертрофию ЛЖ, продемонстрирована в небольшом отечественном исследовании с участием 35 больных. Телмисартан назначали в течение 24 недель в суточной дозе 40–80 мг. Среди 29 больных, завершивших исследование, снижение индекса массы ЛЖ, по которому оценивали эффективность терапии, отмечено в большей степени у гетерозигот (ID) по данному полиморфизму в сравнении с гомозиготами (II и DD). Несомненно, что многое остаётся не ясным во влиянии I/D полиморфизма АПФ на эффективность блокаторов рецепторов АТ-II. Однако следует отметить тенденцию к их низкой эффективности у обладателей D аллели. Не совсем ясно, почему данный полиморфизм невосприимчив к терапии гипотензивными средствами других групп [36].

**Ген альдостеронсинтазы — АСС (CYP11B2)** находится в длинном плече хромосомы 8 в локусе 8q21–q22. Альдостеронсинтаза (АСС) — главный фермент, участвующий в финальной стадии образования альдостерона. Альдостерон принимает участие в регуляции обмена натрия и объёма циркулирующей крови (ОЦК), а также оказывает стимулирующее влияние на клеточную гипертрофию и фибротические изменения в сердечно-сосудистой системе, что в дальнейшем может привести к кардиоваскулярным осложнениям.

Проводился ряд исследований по изучению одонуклеотидных полиморфизмов гена CYP11B2, которые могут влиять на функцию и активность АСС. T344C (замена тимидина на цитозин в зоне промотора) полиморфизм CYP11B2 ассоциирован

с АГ и повышением концентрации альдостерона в плазме крови [37].

По полученным ранее данным, у лиц с генотипом СС и СТ отмечают повышенную массу миокарда ЛЖ. В исследовании *Heller S и соавт.*, включавшем 113 здоровых добровольцев, вместе с генотипированием полиморфизма Т344С проводили оценку активности ренина плазмы крови. Оказалось, что лица с генотипом ТТ имеют более высокую активность ренина плазмы крови. У больных с высокой активностью ренина плазмы крови генотип ТТ обуславливал более высокий индекс массы миокарда ЛЖ [38].

По данным исследования *Kurland L и соавт.*, в группе пациентов с генотипом 344ТТ, принимающих ирбесартан, снижение систолического АД было наиболее выраженным, по сравнению с пациентами, имеющими генотипы СС и СТ [35].

В своей работе *Ortlepp JR и соавт.* у 116 больных АГ исследовали влияние полиморфизма альдостеронсинтазы (СYP11В2) на эффективность кандесартана (диастолическое АД более 95 мм рт. ст.), назначаемого в дозе 8 мг/сут или 16 мг/сут. Эффективность терапии оценивали по достижению диастолического АД 85 мм рт.ст. и ниже. По результатам исследования, значимый гипотензивный эффект кандесартана был отмечен у больных с генотипом ТТ [39].

В китайском исследовании с участием пациентов с артериальной гипертензией, *Wang L и соавт.* показали что СYP11В2 – 344 СС генотип был независимым фактором риска ИБС и инсульта [40].

Другая группа исследователей во главе с *Pi Y*, в 2013 г. провели метаанализ для изучения генетической восприимчивости к ишемическому инсульту с помощью полиморфизма – 344С/Т гена СYP11В2 и не обнаружили связи между ними [41].

Были попытки изучения влияния полиморфизма гена альдостеронсинтазы на сосудистую дисфункцию и воспалительный процесс при АГ. В своём исследовании *Androulakis E и соавт.* пришли к выводу, что гомогенный Т аллель полиморфизма –344С/Т гена СYP11В2 маркером риска развития АГ, но был не связан с сосудистыми изменениями при АГ [42].

*Chandra S и соавт.* также обнаружили прямую связь между усилением экспрессии гена СYP11В2 и АГ [43]. Данная зависимость рассматривается авторами как фактор прогрессирующей АГ. Однако в своём исследовании *Chen J и соавт.* также провели

метаанализ для оценки корреляции между полиморфизмом – 344С/Т гена СYP11В2 и риском развития АГ, и не обнаружили связи между ними [43].

Учитывая разные результаты исследователей, *Byrd JB и соавт.* провели в 2015 г. многоэтническое исследование «Dallas Heart Study (DHS)», где оценили связь между полиморфизмом – 344С/Т, rs1799998 гена СYP11В2 и сердечно-сосудистыми проявлениями в фенотипе. Авторы пришли к выводу, что между ними нет никакой связи [44].

## Заключение

Имеющиеся данные позволяют предположить, что выявление аллельных вариантов гена СYP2С9, влияющих на фармакокинетику сартанов, может способствовать дифференцированному подходу к выбору отдельных блокаторов рецепторов АТ-II. Очевидно, что при выявлении носительства аллельных вариантов СYP2С9\*2 и СYP2С9\*3 можно прогнозировать низкий фармакологический эффект лозартана и в то же время высокую эффективность ирбесартана у больных АГ.

Несмотря на многочисленные исследования по изучению влияния полиморфизма генов, кодирующих компоненты РААС, на фармакодинамику блокаторов рецепторов АТ-II, результаты их отличаются заметным противоречием. Для получения убедительных доказательств требуется проведение крупномасштабных исследований с оценкой клинического значения генетического полиморфизма в прогнозировании фармакологического ответа при терапии блокаторами рецепторов АТ-II.

В клинической практике для ряда лекарственных средств (ЛС) возможно и необходимо проведение фармакогенетического тестирования с целью выявления индивидуальных генетических особенностей, что будет способствовать повышению эффективности и безопасности фармакотерапии АГ).

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Конфликт интересов:** авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

**Участие авторов:** Синицина И.И. — написание текста; Боярко А.В., Темирбулатов И.И. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Синицина Ирина Ивановна**

ORCID ID: 0000-0002-9177-6642

д. м. н., доцент, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, Москва

**Sinitsina Irina I.**

ORCID ID: 0000-0002-9177-6642

Doctor of Medical Sciences, associate Professor, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy FSBEI FPE RMACPE MON Russia, Moscow

**Боярко Алексей Владимирович**  
ORCID ID: 0000-0002-9996-4621  
врач ООО «Клиника ЛМС», Россия, Москва

**Темирбулатов Ильяс Ильдарович**  
ORCID ID: 0000-0002-1242-0833  
ординатор кафедры клинической фармакологии и терапии  
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Россия, Москва

**Boyarko Alexey V.**  
ORCID ID: 0000-0002-9996-4621  
Doctor LLC LMS Clinic, Russia, Moscow

**Temirbulatov Ilyas I.**  
ORCID ID: 0000-0002-1242-0833  
Resident of the Department of Clinical Pharmacology and  
Therapy FSBEI FPE RMACPE MON Russia, Moscow

## Литература / References

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14;37(27):2129–2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
3. Rodgers JE, Patterson JH (2001) Angiotensin II-receptor blockers: Clinical relevance and therapeutic role. *Am J Health Syst Pharm*. 2001 Apr 15;58(8):671–683. DOI: 10.1093/ajhp/58.8.671.
4. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика: Учебное пособие / Под ред. В.Г. Кукеса, Н.П. Бочкова. — М.: ГЭОТАР Медиа; 2007. [Sychev DA, Ramenskaya GV, Ignatiev IV, Kukes VG. Klinicheskaya farmakogenetika: Uchebnoe posobie. Ed by VG Kukes, NP Bochkova. Moscow: GEOTAR Media; 2007. (In Russ).]
5. Isvoran A, Louet M, Vladoiu DL et al. Pharmacogenomics of the cytochrome P450 2C family: impacts of amino acid variations on drug metabolism. *Drug Discov Today*. 2017;22(2):366–376. DOI: 10.1016/j.drudis.2016.09.015.
6. Spiering W, Kroon AA, Fuss-Lejeune MJM, De Leeuw PW. Genetic contribution to the acute effects of angiotensin II type 1 receptor blockade. *J Hypertens*. 2005;23(4):753–758. DOI: 10.1097/01.hjh.0000163143.66965.06.
7. Wang B, Wang J, Huang S-Q et al. Genetic Polymorphism of the Human Cytochrome P450 2C9 Gene and Its Clinical Significance. *Curr Drug Metab*. 2009;10:781–834. DOI: 10.2174/138920009789895480.
8. Zhou Y, Ingelman-Sundberg M, Lauschke VM. Worldwide Distribution of Cytochrome P450 Alleles: A Meta-analysis of Population-scale Sequencing Projects. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(4):688–700. DOI: 10.1002/cpt.690.
9. Мирзаев К.Б., Федорова Д.С., Иващенко Д.В., Сычев Д.А. Мультиэтнический анализ кардиологических фармакогенетических маркеров генов цитохрома P450 и мембранных транспортеров в российской популяции // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2019;15(3):393–406. [Mirzaev KB, Fedorova DS, Ivashchenko DV, Sychev DA. Multi-Ethnic Analysis of Cardiac Pharmacogenetic Markers of Cytochrome p450 and Membrane Transporters Genes in the Russian Population. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(3):393–406. (In Russ).] DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-393-406.
10. Карева Е.Н. Эволюция сартанов или все ли сартаны одинаковы? Клин. фармакол. тер. 2016;25(3):11–21. [Kareva EN. Evolution of angiotensin receptor blockers. *Clin. Pharmacol. Ther*. 2016;25(3):11–21. (In Russ).]
11. Redon J, Fabia JM. Efficacy in angiotensin receptor blockade: A comparative review of data with olmesartan. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2009 Sep;10(3):147–156. DOI: 10.1177/1470320309342735.
12. Cabaleiro T, Román M, Ochoa D et al. Evaluation of the relationship between sex, polymorphisms in CYP2C8 and CYP2C9, and pharmacokinetics of angiotensin receptor blockers. *Drug Metab Dispos* 2013;41(1):224–229. DOI: 10.1124/dmd.112.046292.
13. Sica DA, Gehr TWB, Ghosh S. Clinical pharmacokinetics of losartan. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(8):797–814. DOI: 10.2165/00003088-200544080-00003.
14. Yasar U, Forslund-Bergengren C, Tybring G et al. Pharmacokinetics of losartan and its metabolite E-3174 in relation to the CYP2C9 genotype. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;71(1):89–98. DOI: 10.1067/mcp.2002.121216.
15. Babaoglu MO, Yasar U, Sandberg M et al. CYP2C9 genetic variants and losartan oxidation in a Turkish population. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004;60(5):337–342. DOI: 10.1007/s00228-004-0785-5.

16. Allabi AC, Gala JL, Horsmans Y et al. Functional impact of CYP2C9\*5, CYP2C9\*6, CYP2C9\*8, and CYP2C9\*11 in vivo among black Africans. *Clin Pharmacol Ther*. 2004; 76(2):113–118. DOI: 10.1016/j.clpt.2004.04.001.
17. Lee CR, Pieper JA, Hinderliter AL et al. Losartan and E3174 pharmacokinetics in cytochrome P450 2C9\*1/\*1, \*1/\*2, and \*1/\*3 individuals. *Pharmacotherapy*. 2003;23(6):720–725. DOI: 10.1592/phco.23.6.720.32187.
18. Леонова М.В. Сартаны в лечении артериальной гипертензии: преимущества кандесартана // *Consilium Medicum*. — 2019; — Т. 21. — № 1. — С. 25–30. [Leonova MV. Sartany v lechenii arterial'noi gipertonii: preimushchestva kandesartana. *Consilium Medicum*. 2019;21(1):25–30. (In Russ).] DOI:10.26442/20751753.2019.1.190280.
19. Hallberg P, Karlsson J, Kurland L et al. The CYP2C9 genotype predicts the blood pressure response to irbesartan: Results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA) trial. *J Hypertens*. 2002;20(10):2089–2093. DOI: 10.1097/00004872-200210000-00030.
20. Hong X, Zhang S, Mao G et al. CYP2C9\*3 allelic variant is associated with metabolism of irbesartan in Chinese population. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61(9):627–634. DOI: 10.1007/s00228-005-0976-8.
21. Hanatani T. CYP2C9\*3 influences the metabolism and the drug-interaction of candesartan *in vitro*. *Pharmacogenomics J*. 2001;1(4):288–292. DOI: 10.1038/sj.tpj.6500063.
22. Procopciuc L, Popescu T, Jelebeanu G et al. Essential arterial hypertension and polymorphism of angiotensinogen M235T gene. *J Cell Mol Med*. 2002;6(2):245–250. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2002.tb00191.x.
23. Zhou A, Carrell RW, Murphy MP et al. A redox switch in angiotensinogen modulates angiotensin release. *Nature*. 2010;468(7320):108–111. DOI: 10.1038/nature09505.
24. Муженя Д.В. Патофизиологическая роль и прогностическая значимость M235T полиморфизма гена ангиотензиногена (AGT) при болезнях сердечного континуума (БСК) // *Вестник Адыгейского государственного университета, серия 4: Естественно-математические и технические науки* — 2011. — № 3. — С. 69–81. [Pathophysiological role and the prognostic importance of the angiotensinogen (AGT) gene M235T polymorphism at illnesses of a heart continuum. *Vestnik Adygeiskogo gosudarstvennogo universiteta, seriya «Estestvenno-matematicheskie i tekhnicheskie nauki*. 2011;(3):69–81. (In Russ).]
25. Страмбовская Н.Н. Прогностическая роль полиморфных вариантов генов-кандидатов у больных ишемическим инсультом в Забайкалье // *Фундаментальные исследования*. — 2015. — № 1-1. — С. 140–144. [Strambovskaya NN Prognostic role genetic polymorphisms for ischemic stroke patients in transbaikal region. *Fundamental research*. 2015;(1-1):140–144. (In Russ).]. Доступно по: <http://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=36785>
26. Watkins WS, Hunt SC, Williams GH et al. Genotype-phenotype analysis of angiotensinogen polymorphisms and essential hypertension: The importance of haplotypes. *J Hypertens*. 2010;28(1):65–75. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328332031a.
27. Зотова Т.Ю., Кубанова А.П., Азова М.М., Аит Аисса Амира. Особенности клинического течения артериальной гипертензии в зависимости от полиморфного варианта гена AGTR1 // *Клиническая медицина*. — 2017. — Т. 95. — № 5. — С. 404–407. [Zotova TYu, Kubanova AP, Azova MM, Aut Aissa Amira. Peculiarities of the clinical picture of arterial hypertension depending on polymorphic variant of AGTR1 gene. *Clinical Medicine*. 2017;95(5):404–407. (In Russ).]. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-5-404-407.
28. Redon J, Luque-Otero M, Martell N et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms: Relationship with blood pressure and microalbuminuria in telmisartan-treated hypertensive patients. *Pharmacogenomics J*. 2005;5(1):14–20. DOI: 10.1038/sj.tpj.6500280.



29. Van De Wal RMA, Van Veldhuisen DJ, Van Gilst WH, Voors AA. Addition of an angiotensin receptor blocker to full-dose ACE-inhibition: Controversial or common sense? *Eur Heart J*. 2005;26(22):2361–2367. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi454.
30. Zhang H, Sun M, Sun T et al. Association between angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms and ischemic stroke: A meta-analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2011;32(5):431–438. DOI: 10.1159/000330655.
31. Szolnoki Z, Havasi V, Talián G et al. Angiotensin II type-1 receptor A1166C polymorphism is associated with increased risk of ischemic stroke in hypertensive smokers. *J Mol Neurosci*. 2006;28(3):285–290. DOI: 10.1385/JMN:28:3:285.
32. Rubattu S, Di Angelantonio E, Stanzione R et al. Gene polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system and the risk of ischemic stroke: A role of the A1166C/AT1 gene variant. *J Hypertens*. 2004;22(11):2129–2134. DOI: 10.1097/00004872-200411000-00015.
33. Weekers L, Bonhanick B, Hadjadj S et al. Modulation of the renal response to ACE inhibition by ACE insertion/deletion polymorphism during hyperglycemia in normotensive, normoalbuminuric type 1 diabetic patients. *Diabetes*. 2005;54(10):2961–2967. DOI: 10.2337/diabetes.54.10.2961.
34. Arnett DK, Davis BR, Ford CE et al. Pharmacogenetic association of the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism on blood pressure and cardiovascular risk in relation to antihypertensive treatment: The Genetics of Hypertension-Associated Treatment (GenHAT) study. *Circulation*. 2005;111(25):3374–83. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.504639.
35. Kurland L, Melhus H, Karlsson J et al. Polymorphisms in the angiotensinogen and angiotensin II type 1 receptor gene are related to change in left ventricular mass during antihypertensive treatment: Results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) trial. *J Hypertens*. 2002;20(4):657–663. DOI: 10.1097/00004872-200204000-00023.
36. Conrady AO, Kiselev IO, Usachev NI et al. Effect of 24-week treatment with telmisartan on myocardial structure and function: Relationship to insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene. *J Int Med Res*. 2005;33 Suppl 1:30A–38A. DOI: 10.1177/14732300050330s105.
37. Jia M, Yang B, Li Z et al. Computational analysis of functional single nucleotide polymorphisms associated with the CYP11B2 gene. *PLoS One*. 2014;9(8):e104311. DOI: 10.1371/journal.pone.0104311.
38. Heller S, Linhart A, Jindra A et al. Association of -344/T/C aldosterone synthase polymorphism (CYP11B2) with left ventricular structure and humoral parameters in young normotensive men. *Blood Press*. 2004;13(3):158–163. DOI: 10.1080/08037050410035554.
39. Ortlepp JR, Hanrath P, Mevissen V et al. Variants of the CYP11B2 gene predict response to therapy with candesartan. *Eur J Pharmacol*. 2002;445(1-2):151–152. DOI: 10.1016/S0014-2999(02)01766-1.
40. Wang L, Zhang Z, Liu D et al. Association of -344C/T polymorphism in the aldosterone synthase (CYP11B2) gene with cardiac and cerebrovascular events in Chinese patients with hypertension. *J Int Med Res*. 2020;48(9):300060520949409. DOI: 10.1177/0300060520949409.
41. Pi Y, Zhang L, Chang K et al. Lack of an Association between CYP11B2 C-344T Gene Polymorphism and Ischemic Stroke: A Meta-Analysis of 7,710 Subjects. *PLoS One*. 2013;8(8):e68842. DOI: 10.1371/journal.pone.0068842.
42. Androulakis E, Tousoulis D, Miliou A et al. The impact of an aldosterone synthase (CYP11B2) polymorphism on vascular function and inflammatory biomarkers in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(13):E1634. DOI: 10.1016/s0735-1097(12)61635-0.
43. Chandra S, Saluja D, Narang R et al. Atrial natriuretic peptide and aldosterone synthase gene in essential hypertension: A case-control study. *Gene*. 2015;567(1):92–97. DOI: 10.1016/j.gene.2015.04.062.
44. Byrd JB, Auchus RJ, White PC. Aldosterone Synthase Promoter Polymorphism and Cardiovascular Phenotypes in a Large, Multiethnic Population-Based Study. *J Invest Med*. 2015;63(7):862–6. DOI: 10.1097/JIM.0000000000000220.