

Исследование частоты аллельных вариантов гена *CYP2C9* в популяции г. Москвы у пациентов с АГ I-II степени, получающих фармакотерапию ирбесартаном

Реброва Е. В.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства
здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Ключевые слова: полиморфизм генов; популяция; артериальная гипертензия; фармакотерапия; ирбесартан

Для цитирования:

Реброва Е. В. Исследование частоты аллельных вариантов гена *CYP2C9* в популяции г. Москвы у пациентов с АГ I-II степени, получающих фармакотерапию ирбесартаном. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2022;(2):28–29. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2022-2-28-29>

Поступила: 09 декабря 2022 г. **Принята:** 10 декабря 2022 г. **Опубликована:** 25 декабря 2022 г.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, а также цереброваскулярных (ишемический или геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака) и почечных (хроническая болезнь почек) заболеваний [1–3].

Несмотря на то, что блокаторы ангиотензин II-рецепторов (БРА) хорошо зарекомендовали себя в лечении АГ, только у одной трети пациентов на долговременной основе удаётся достичь целевого уровня снижения артериального давления на фоне терапии [4]. Генетический полиморфизм частично объясняет вариабельность ответа и причины аномального ответа организма пациента на антигипертензивные препараты.

С точки зрения фармакогенетики на эффективность и безопасность терапии БРА могут оказывать влияние полиморфизмы генов, кодирующих ферменты их биотрансформации (*CYP2C9*), а также полиморфизмы генов, кодирующих компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, таких как ген, кодирующий ангиотензиноген, ген, кодирующий альдостеронсинтазу, ген, кодирующий рецептор АТ-II, ген, кодирующий АПФ.

Ирбесартан является одним из самых эффективных БРА, так как сочетает в себе высокую эффективность, сопоставимую с эффективностью ингибиторов АПФ, переносимость, сопоставимую с плацебо и доказанное органопротективное действие. Фармакодинамика ирбесартана определяется его фармакокинетическими показателями, так его биодоступность выше, чем у других БРА, и варьирует в пределах от 60 до 80 %, а объём распределения уступает только эпросартану и колеблется в пределах 53–93 л. Изофермент цитохрома P450 2C9 (*CYP2C9*) является главным ферментом метаболизма ирбесартана и трансформирует его до неактивных метаболитов. Однонуклеотидные полиморфизмы в гене *CYP2C9* приводят к экспрессии трёх важных вариантов: *CYP2C9**1 (дикий тип), *CYP2C9**2 и *CYP2C9**3, причём последние два проявляют пониженную каталитическую активность по сравнению с диким типом.

Цель

Оптимизация фармакотерапии блокаторами рецепторов ангиотензина II пациентов с АГ путём персонализации режима дозирования на основании генотипирования по полиморфным маркерам *CYP2C9*.

Материалы и методы

Материалом для исследования явились образцы ДНК, клиничко-анамнестические и инструментальные данные 64 пациентов с артериальной гипертензией I–II степени, которые получали гипотензивную терапию ирбесартаном в течение 28 дней и более в качестве моно- или комбинированной терапии. Для генотипирования у пациентов с АГ, получающих терапию ирбесартаном, отбирали 5 мл венозной крови в вакуумные пробирки с реактивом ЭДТА, после чего проводили выделение ДНК из лейкоцитов крови с использованием набора научно-производственной фирмы «Синтол». Носительство следующих однонуклеотидных полиморфизмов (SNP): *CYP2C9**2 (C430T; Arg144Cys), *CYP2C9**3 (A1075C; Ile359Leu) изучали методом Real-Time PCR

на амплификаторе RealTime CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA) с применением соответствующих коммерческих наборов («Синтол», Москва). Программа включала предварительную денатурацию при 95 °С в течение 3 минут, затем 40 циклов: денатурация при 95 °С в течение 15 секунд, отжиг при 63 °С в течение 40 минут [5].

Результаты

Была изучена распространённость генотипов по полиморфизмам гена *CYP2C9* у пациентов с артериальной гипертензией I–II степени, получающих ирбесартан, находящихся на стационарном лечении в кардиологическом отделении многопрофильного стационара г. Москвы. По *CYP2C9* показано, что из 64 исследуемых пациентов 42 (65,6 %) являлись носителями *CYP2C9**1/*1 генотипа (экстенсивные метаболизаторы), в 20 (31,3 %) случаях пациенты оказались носителями гетерозиготных генотипов *CYP2C9**1/*2 или *CYP2C9**1/*3 (промежуточные метаболизаторы). В подгруппу слабых метаболизаторов вошли 2 пациента (3,2 %) с генотипами *CYP2C9**2/*2 и *CYP2C9**2/*3. Необходимо отметить, что нами не было выявлено ни одного носителя *CYP2C9**3 аллеля в гомозиготном состоянии.

Определяли влияние генотипа по *CYP2C9* на эффективность антигипертензивной терапии ирбесартаном. Снижение диастолического артериального давления (ДАД) различалось в зависимости от генотипа по *CYP2C9* в группе ирбесартана: снижение ДАД у пациентов с генотипом *CYP2C9**1/*1 составило 7,5 %, у больных с генотипом *CYP2C9**1/*2 — 14,4 %, а у носителей генотипов *CYP2C9**2/*2 и *CYP2C9**2/*3 снижение достигло 18,6 и 19,2 %, соответственно. Аналогичная картина была характерна и для систолического АД (САД).

Заключение

В настоящее время выполнено небольшое число исследований, посвящённых изучению влияния полиморфизма гена *CYP2C9* на фармакокинетику и эффективность ирбесартана, результаты их остаются противоречивыми и ограничены объёмом и неоднородностью выборки пациентов, принадлежностью к определённой популяции.

По полученным данным проведённого нами исследования частоты аллельных вариантов гена *CYP2C9* в популяции г. Москвы составили 81,2 % (*CYP2C9**1), 8,6 % (*CYP2C9**2) и 10,2 % (*CYP2C9**3). Гипотензивная терапия ирбесартаном АГ I–II степени эффективнее достигала уровня целевого АД у носителей *CYP2C9**2 и *CYP2C9**3 аллелей и не требовала коррекции дозы препарата.

Список литературы / References

1. Franklin SS, Lopez VA, Wong ND, Mitchell GF, Larson MG, Vasan RS, Levy D. Single versus combined blood pressure components and risk for cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009 Jan 20;119(2):243–250. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.797936.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018 Oct;36(10):1953–2041. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940.
3. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. *Системные гипертензии*. 2019;16(1):6–31. [Chazova IE, Zhernakova YuV on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6–31. (In Russ).] DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
4. Rodgers JE, Patterson JH. Angiotensin II-receptor blockers: clinical relevance and therapeutic role. *Am J Health Syst Pharm*. 2001 Apr 15;58(8):671–663. DOI: 10.1093/ajhp/58.8.671.
5. Сычев Д.А., Шпрах В.В., Китаева Е.Ю., Мирзаев К.Б. Полиморфизм генов *CYP2C19* и *ABCB1*, ассоциированный с изменением активности клопидогрела, у больных ишемическим инсультом: клинические и этнические аспекты. *Клиническая фармакология и терапия*. 2019;28(3):79–84. [Sychev DA, Shprakh VV, Kitaeva EYu, Mirzaev KB. Polymorphism of *CYP2C19* and *ABCB1* genes associated with changes in the activity of clopidogrel in patients with ischemic stroke: clinical and ethnic aspects. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther*. 2019;28(3):79–84. (In Russ).] DOI: 10.32756/0869-5490-2019-3-79-84.