



Взаимосвязь генетических вариантов *CYP2C9* с показателями офисного артериального давления у пациентов, получающих терапию ирбесартаном и валсартаном

Реброва Е. В., Ших Е. В.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Аннотация

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее значимых модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, затрагивая около 1,5 миллиардов человек по всему миру. Исследование генетических полиморфизмов, влияющих на регуляцию артериального давления, представляет собой перспективное направление, позволяющее глубже понять молекулярно-биологические механизмы патогенеза АГ. Анализ ассоциаций между вариациями в генах и характеристиками ответа на антигипертензивную терапию открывает возможности для разработки персонализированных подходов к лечению, направленных на повышение эффективности и безопасности фармакотерапии.

Цель исследования. Изучить фармакодинамические показатели эффективности терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II в виде монотерапии и в составе комбинированных препаратов у пациентов с АГ в зависимости от генетических особенностей пациентов — полиморфизмов Arg144Cys, Ile359Leu гена *CYP2C9*.

Материалы и методы. В исследование включено 179 пациентов Московского региона с впервые выявленной артериальной гипертензией (АГ) 1–2 степени, среди которых 141 (78,8 %) женщины и 38 (21,2 %) мужчины в возрасте от 32 до 69 лет, которые были случайным образом распределены по группам ирбесартана и валсартана в виде моно- или комбинированной терапии с гидрохлортиазидом методом простой рандомизации. Забор венозной крови для определения генетических полиморфизмов *CYP2C9 rs1799853* (Arg144Cys, *CYP2C9*2*) и *rs1057910* (Ile359Leu, *CYP2C9*3*) проводился через 3 недели после включения в исследование. Офисное измерение АД выполнялось при каждом визите: на момент включения в исследование (исходный уровень), через 3 недели и через 3 месяца терапии.

Результаты. У пациентов с впервые диагностированной АГ, ранее не получавших антигипертензивную терапию, проведена сравнительная оценка эффективности ирбесартана и валсартана в зависимости от генотипов полиморфизмов *CYP2C9*2* (Arg144Cys) и *CYP2C9*3* (Ile359Leu). Показано, что носительство аллелей *2 и *3 ассоциировано с более выраженным снижением офисного систолического и диастолического артериального давления через 3 недели терапии как ирбесартаном, так и валсартаном. Однако к концу 3-месячного наблюдения статистически значимой ассоциации между генотипом и выраженностью гипотензивного ответа не выявлено. Влияние полиморфизмов гена *CYP2C9* на частоту сердечных сокращений носило ограниченный характер и в большинстве случаев не достигало статистической значимости.

Заключение. Полученные данные указывают на потенциальную роль фармакогенетического тестирования при инициации терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II у пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; ирбесартан; валсартан; ген *CYP2C9*; генетические полиморфизмы; Arg144Cys; Ile359Leu

Для цитирования:

Реброва Е. В., Ших Е. В. Взаимосвязь генетических вариантов *CYP2C9* с показателями офисного артериального давления у пациентов, получающих терапию ирбесартаном и валсартаном. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2025;(1):24–35. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-1-24-35>. EDN: FEQVXQ.

Поступила: 15.01.2025. **В доработанном виде:** 21.02.2025. **Принята к печати:** 20.03.2025. **Опубликована:** 31.03.2025.

Correlation between *CYP2C9* polymorphisms and office blood pressure levels in patients treated with irbesartan and valsartan

Ekaterina V. Rebrova, Evgeniya V. Shikh

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Abstract

Arterial hypertension (AH) is one of the most significant modifiable risk factors for cardiovascular diseases, affecting approximately 1.5 billion people worldwide. The study of genetic polymorphisms involved in blood pressure regulation is a promising direction for elucidating the molecular and biological mechanisms underlying the pathogenesis of hypertension. Analyzing associations between gene variants and the response to antihypertensive therapy offers opportunities to develop personalized treatment strategies aimed at improving the efficacy and safety of pharmacotherapy.

Objective. To evaluate the pharmacodynamic efficacy of angiotensin II receptor blockers (ARBs), used as monotherapy or in combination with hydrochlorothiazide, in patients with newly diagnosed AH depending on their genetic background, specifically the *CYP2C9* gene polymorphisms Arg144Cys (rs1799853, *CYP2C9*2*) and Ile359Leu (rs1057910, *CYP2C9*3*).

Materials and methods. The study included 179 patients from the Moscow region with newly diagnosed grade 1–2 arterial hypertension, comprising 141 (78.8 %) women and 38 (21.2 %) men aged 32 to 69 years. Participants were randomly assigned to receive either irbesartan or valsartan as monotherapy or in combination with hydrochlorothiazide using simple randomization. Venous blood samples for genotyping *CYP2C9**2 and *3 polymorphisms were collected three weeks after enrollment. Office blood pressure was measured at baseline, at 3 weeks, and at 3 months of therapy.

Results. In patients with newly diagnosed AH who had not previously received antihypertensive treatment, a comparative analysis of the effectiveness of irbesartan and valsartan was performed based on *CYP2C9**2 (Arg144Cys) and *CYP2C9**3 (Ile359Leu) genotypes. Carriers of the *2 and *3 alleles showed a more pronounced reduction in office systolic and diastolic blood pressure after three weeks of therapy with both irbesartan and valsartan. However, by the end of the 3-month follow-up, no statistically significant association was observed between genotype and the magnitude of the antihypertensive response. The influence of *CYP2C9* polymorphisms on heart rate was limited and mostly did not reach statistical significance.

Conclusion. The findings suggest a potential role for pharmacogenetic testing in the initiation of angiotensin II receptor blocker therapy in patients with newly diagnosed arterial hypertension.

Keywords: arterial hypertension; irbesartan; valsartan; *CYP2C9* gene; genetic polymorphisms; Arg144Cys; Ile359Leu

For citations:

Rebrova EV, Shikh EV. Correlation between *CYP2C9* polymorphisms and office blood pressure levels in patients treated with irbesartan and valsartan. *Farmakogenetika i farmakogenomika = Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2025;(1):24–35. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2025-1-24-35>. EDN: FEQVXQ.

Received: 15.01.2025. **Revision received:** 21.02.2025. **Accepted:** 20.03.2025. **Published:** 31.03.2025.

Введение / Introduction

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [1], приблизительно у 50 % взрослых с гипертензией заболевание остаётся недиагностированным. Согласно прогнозам, к 2030 году около 40 % взрослого населения США будет страдать той или иной формой сердечно-сосудистой патологии, включая артериальную гипертензию [2]. В связи с этим ВОЗ определила снижение распространённости гипертензии на 25 % к 2025 году в качестве одной из глобальных приоритетных задач [3]. Повышенное артериальное давление является ведущей причиной потерь лет жизни, скорректированных по инвалидности (DALY) [4], и обуславливает значительную долю сердечно-сосудистых событий [5] и преждевременной смертности [6] во всём мире. Несмотря на очевидную значимость профилактики в ограничении роста распространённости артериальной гипертензии и связанных с ней коморбидных состояний, большинство клинических рекомендаций продолжают сосредотачиваться преимущественно на лечении заболевания [7, 8].

Одним из перспективных направлений повышения эффективности фармакотерапии АГ у пациентов, регулярно принимающих антигипертензивные препараты в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, но не достигающих целевых уровней артериального давления, является внедрение принципов персонализированной медицины.

Исторически представление о необходимости индивидуального подхода к лечению складывалось в медицине на протяжении столетий, однако лишь в последние десятилетия подход к индивидуализации терапии стал основываться на объективных молекулярно-генетических данных. Современная концепция персонализированной медицины предполагает использование научно обоснованных методов для подбора наиболее эффективной и безопасной фармакотерапии с учётом индивидуальных характеристик

пациента, включая генетические маркеры, влияющие на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств. Завершение проекта «Геном человека», активное развитие и клиническое внедрение молекулярно-генетических технологий, а также накопление знаний о молекулярных механизмах действия лекарств способствовали переходу от эмпирического к доказательному подходу в выборе терапии. Учитывая растущие требования к эффективности и безопасности медицинской помощи, применение фармакогенетических данных приобретает всё большую значимость в лечении хронических заболеваний, включая артериальную гипертензию [9].

Однонуклеотидные полиморфизмы (*англ.* single nucleotide polymorphisms; SNPs) ферментов системы цитохрома P450 (*CYP*), ключевых участников первой фазы биотрансформации множества лекарственных средств, представляют собой одни из важнейших генетических детерминант межличностной вариабельности лекарственного ответа. В настоящее время в различных популяциях описано более 700 аллельных вариантов ферментов семейства *CYP*, многие из которых существенно влияют на их каталитическую активность и фармакокинетические параметры соответствующих препаратов.

Фермент *CYP2C9*, обладающий высокой степенью генетического полиморфизма, участвует в метаболизме около 15–18 % всех клинически применяемых лекарственных средств, включая варфарин, глимепирид, диклофенак, карведилол, торасемид, а также блокаторы рецепторов ангиотензина II (в частности, лозартан). Наиболее изученными вариантами, отличающимися от аллеля дикого типа *CYP2C9**1, являются *CYP2C9**2 (Arg144Cys) и *CYP2C9**3 (Ile359Leu), хотя в настоящее время известно значительно большее число аллельных вариантов.

Аллель *CYP2C9**2 обусловлен заменой цитозина на тимин в позиции 430 нуклеотидной последовательности, что приводит к замещению аргинина на цистеин в

144-й позиции аминокислотной цепи и формированию фермента с сниженной метаболической активностью. Аллель CYP2C9*3 характеризуется заменой аденина на цитозин в позиции 1075, что вызывает замену изолейцина на лейцин в 359-й аминокислоте, также ассоциируясь со снижением функциональной активности фермента [10–12].

Цель исследования / Objective

Изучить фармакодинамические показатели эффективности терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II в виде монотерапии и в составе комбинированных препаратов у пациентов с АГ в зависимости от генетических особенностей пациентов — полиморфизмов Arg144Cys, Ile359Leu гена CYP2C9.

Материалы и методы / Materials and methods

В исследование были включены 179 пациентов с впервые диагностированной артериальной гипертензией (АГ) 1–2 степени, проживающих в Московском регионе. В исследуемой выборке преобладали женщины — 141 пациент (78,8 %); мужчин было 38 (21,2 %). Возраст пациентов варьировал от 32 до 69 лет; средний возраст составил $58,2 \pm 6,4$ года, медианный возраст — 60 лет (межквартильный размах: 57–63 года). Критерии включения: установленный диагноз АГ 1–2 степени, возраст от 18 до 74 лет, наличие подписанного информированного добровольного согласия на участие в исследовании [13].

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) (протокол № 05-21 от 10.03.2021 г.). Дизайн исследования — открытое, рандомизированное, контролируемое клиническое исследование. Программа клинико-инструментального обследования включала сбор жалоб и анамнеза (включая наличие факторов риска и сопутствующих заболеваний), физикальное обследование, биохимический анализ крови, офисное измерение артериального давления (АД), электрокардиографию (ЭКГ) с целью исключения пациентов с нарушениями ритма и структурной патологией сердца, а также эхокардиографию. Измерение АД проводилось на обеих руках методом Короткова Н. С. после 10-минутного отдыха пациента в положении сидя. Для анализа использовалось среднее значение трёх последовательных измерений, выполненных с интервалом в одну минуту.

Для проведения генотипирования использовалась венозная кровь, собранная в вакуумные пробирки «VACUETTE»® (Greiner Bio-One, Австрия) объёмом 4 мл (размер 13 × 75 мм), содержащие K2-ЭДТА в качестве антикоагулянта. Пробирки аккуратно переворачивались не менее 10 раз для обеспечения равномерного смешивания крови с антикоагулянтом, затем образцы

замораживались и хранились при температуре -20°C до выделения ДНК. Анализ генетических полиморфизмов проводился методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) с использованием амплификатора CFX96 Touch Real-Time PCR Detection System и программного обеспечения CFX Manager (Bio-Rad, США), а также коммерческих реagentных наборов. Генотипирование аллелей CYP2C9*2 (Arg144Cys) и CYP2C9*3 (Ile359Leu) осуществлялось с применением набора «РеалБест-Генетика Варфарин» (кат. № D-3827, «Вектор-Бест», Россия), основанного на ПЦР с последующим анализом кривых плавления ампликонов.

Статистический анализ и визуализация данных выполнялись в программной среде R версии 4.2.3 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Описательные характеристики категориальных переменных представлены в виде абсолютного числа и относительной частоты. Для сравнения групп по категориальным признакам применялся точный тест Фишера. Оценка соответствия распределения генотипов принципу Харди–Вайнберга осуществлялась с использованием критерия отношения правдоподобия [13].

Результаты / Results

Все пациенты, включённые в исследование, ранее не получали регулярной антигипертензивной терапии. После рандомизации методом простого случайного распределения (метод конвертов) участники были разделены на две группы, получавшие терапию ирбесартаном или валсартаном. Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) — ирбесартан и валсартан — применялись в виде монотерапии либо в комбинации с гидрохлоротиазидом в течение трёх месяцев. В группе ирбесартана 83 пациента получали препарат в дозе 150 мг один раз в сутки; из них 32 пациента находились на монотерапии, а 51 пациент — на комбинированной терапии (ирбесартан 150 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг). В группе валсартана 96 пациентов получали препарат в дозе 80 мг один раз в сутки; монотерапия применялась у 8 пациентов, а у 88 — комбинированная схема (валсартан 80 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг). При достижении целевых уровней артериального давления (АД) через 3 недели терапии ($<140/90$ мм рт. ст.; при хорошей переносимости — $<130/80$ мм рт. ст., но не $<120/70$ мм рт. ст.) пациенты продолжали приём назначенного режима терапии на протяжении трёх месяцев. В случае недостаточного контроля АД проводилась интенсификация терапии путём увеличения дозы ирбесартана или валсартана в два раза, как в рамках монотерапии, так и в составе комбинированной схемы [12].

Забор венозной крови для определения генетических полиморфизмов CYP2C9 rs1799853 (Arg144Cys, CYP2C9*2) и rs1057910 (Ile359Leu, CYP2C9*3) проводился через 3 недели после включения в исследование.

Офисное измерение АД выполнялось при каждом визите: на момент включения в исследование (исходный уровень), через 3 недели и через 3 месяца терапии.

Всем пациентам был определён генотип полиморфизмов Arg144Cys, Ile359Leu гена *CYP2C9*. Среди обследованных пациентов по локусу *CYP2C9**2 у 141 пациента (78,8 %) выявлен дикий гомозиготный генотип *1/*1, у 34 пациентов (19,0 %) — гетерозиготный генотип *1/*2, и у 4 пациентов (2,2 %) — мутантный гомозиготный генотип *2/*2. Распределение частот генотипов по полиморфизму *CYP2C9**3 следующее: дикий гомозиготный генотип *1/*1 обнаружен у 146 пациентов (81,6 %), гетерозиготный *1/*3 — у 33 пациентов (18,4 %). Гомозиготный мутантный генотип *3/*3 не выявлен. Кроме того, у 2 пациентов (1,1 %) зафиксировано наличие компаунд-гетерозиготного генотипа *2/*3 по локусу *CYP2C9* [14]. Не было выявлено статистически значимых отклонений наблюдаемой частоты генотипов от теоретической, определяемой равновесием Харди-Вайнберга: полиморфный локус Arg144Cys гена *CYP2C9* ($\chi^2 = 0,62$, $p = 0,43$), полиморфный локус Ile359Leu гена *CYP2C9* ($\chi^2 = 0,91$, $p = 0,341$) [15].

В табл. 1 и 2 представлены результаты оценки динамики показателей офисного САД, ДАД и ЧСС у пациентов с различными генотипами по полиморфным маркерам Arg144Cys и Ile359Leu гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана.

Как в группе пациентов, получавших ирбесартан, так и в группе пациентов, получавших валсартан,

отмечалось статистически значимое снижение офисного САД в течение периода наблюдения. Носительство аллеля *2 у пациентов, получавших ирбесартан, было статистически значимо ассоциировано с более выраженным снижением офисного САД при промежуточной оценке в среднем на 8,3 [95 % ДИ: -12,7 — -3,8] мм рт. ст., в то время как у пациентов, получавших валсартан, носительство данного аллеля было ассоциировано с менее выраженным эффектом препарата (средняя разница — 7,4 [95 % ДИ: 1,6–13,2] мм рт. ст.). Генотип *CYP2C9* Arg144Cys не был статистически значимым предиктором эффекта ирбесартана при оценке на конец исследования ($p = 0,538$), среди пациентов, получавших валсартан, отмечено статистически значимо менее выраженное снижение офисного САД в среднем на 5,2 [95 % ДИ: 0,8–9,7] мм рт. ст. (рис. 1).

В обеих группах отмечалось статистически значимое снижение офисного ДАД на протяжении исследования ($p < 0,001$). Носительство аллеля *2 у пациентов, получавших ирбесартан, было статистически значимо ассоциировано с более выраженным снижением офисного ДАД в среднем на 7,5 [95 % ДИ: -11,7 — -3,3] мм рт. ст. при промежуточной оценке эффекта. В конце исследования не было установлено статистически значимой ассоциации генотипа *CYP2C9* Arg144Cys с эффектом ирбесартана ($p = 0,65$). В группе пациентов, получавших валсартан не было выявлено статистически значимой связи генотипа *CYP2C9* Arg144Cys как при промежуточной оценке ($p = 0,384$), так и на конец исследования ($p = 0,147$) (рис. 2).

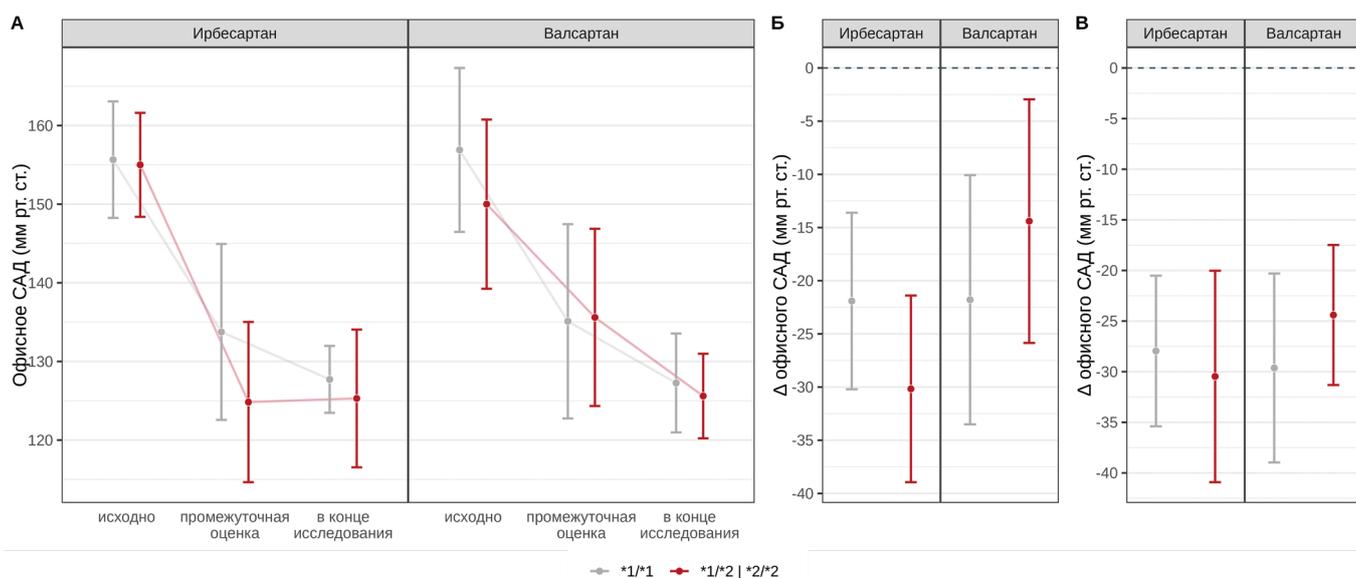


Рис. 1. Сравнительный анализ динамики офисного САД у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру Arg144Cys гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Fig. 1. Comparative analysis of office SBP dynamics in patients with different genotypes of the *CYP2C9* Arg144Cys polymorphic marker in the irbesartan and valsartan treatment groups

Таблица 1

Показатели офисного САД, ДАД и ЧСС у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру Arg144Cys гена CYP2C9 в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Table 1

Office SBP, DBP, and HR parameters in patients with different genotypes of the CYP2C9 Arg144Cys polymorphic marker in the irbesartan and valsartan treatment groups

Характеристика	Ирбесартан, M±SD			Валсартан, M±SD		
	*1/*1	*1/*2 *2/*2	p	*1/*1	*1/*2 *2/*2	p
Исходное офисное САД	155,7 (±7,4)	155 (±6,6)	0,899	156,9 (±10,4)	150 (±10,8)	0,014
Офисное САД промежуточная оценка	133,8 (±11,2)	124,8 (±10,2)	0,017	135,1 (±12,4)	135,6 (±11,3)	0,563
Δ офисного САД промежуточная оценка	-21,9 (±8,3)	-30,2 (±8,8)	<0,001	-21,8 (±11,7)	-14,4 (±11,5)	0,043
Офисное САД в конце исследования	127,7 (±4,3)	125,3 (±8,8)	0,416	127,3 (±6,3)	125,6 (±5,4)	0,194
Δ офисного САД в конце исследования	-28 (±7,4)	-30,5 (±10,4)	0,538	-29,6 (±9,3)	-24,4 (±6,9)	0,024
Исходное офисное ДАД	97 (±7,9)	96 (±6,7)	0,593	94,3 (±7,2)	93 (±11,1)	0,377
Офисное ДАД промежуточная оценка	80,4 (±8,8)	71,8 (±5,6)	<0,001	80,3 (±9,3)	78,6 (±10,7)	0,422
Δ офисного ДАД промежуточная оценка	-16,7 (±8,3)	-24,2 (±7)	<0,001	-14,1 (±10,8)	-14,4 (±15,6)	0,384
Офисное ДАД в конце исследования	72,9 (±3,2)	71,2 (±4)	0,053	71,6 (±4,6)	72,2 (±2)	0,548
Δ офисного ДАД в конце исследования	-24,3 (±8,3)	-25,1 (±8,1)	0,65	-22,7 (±7,8)	-20,8 (±11,7)	0,147
Исходная офисная ЧСС	77,2 (±4,3)	76,3 (±1,9)	0,257	77,1 (±4,8)	78,2 (±2,3)	0,216
Офисная ЧСС промежуточная оценка	74,4 (±2,6)	73 (±2)	0,029	73,7 (±2,3)	74,4 (±10,9)	0,003
Δ офисной ЧСС промежуточная оценка	-2,8 (±3,7)	-3,3 (±3)	0,641	-3,4 (±3,6)	-3,8 (±11,2)	0,774
Офисная ЧСС в конце исследования	74 (±2,4)	73,5 (±2,5)	0,93	72,9 (±1,5)	69,6 (±2,6)	<0,001
Δ офисной ЧСС в конце исследования	-3,2 (±4,5)	-2,9 (±2,5)	0,641	-4,2 (±4,3)	-8,6 (±2,7)	<0,001
Достижение целевого АД промежуточная оценка	36/65 (55 %)	15/18 (83 %)	0,053	36/76 (47 %)	8/20 (40 %)	0,62
Увеличение дозы (интенсификация АГТ)	28/65 (43 %)	1/18 (5,6 %)	0,004	44/76 (58 %)	12/20 (60 %)	>0,999

Примечания: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; АГТ — антигипертензивная терапия; НЛР — нежелательная лекарственная реакция; АД — артериальное давление.
 Notes: САД — SBP — systolic blood pressure; ДАД — DBP — diastolic blood pressure; ЧСС — HR — heart rate; АГТ — АНТ — antihypertensive therapy; НЛР — ADR — adverse drug reaction; АД — BP — blood pressure.

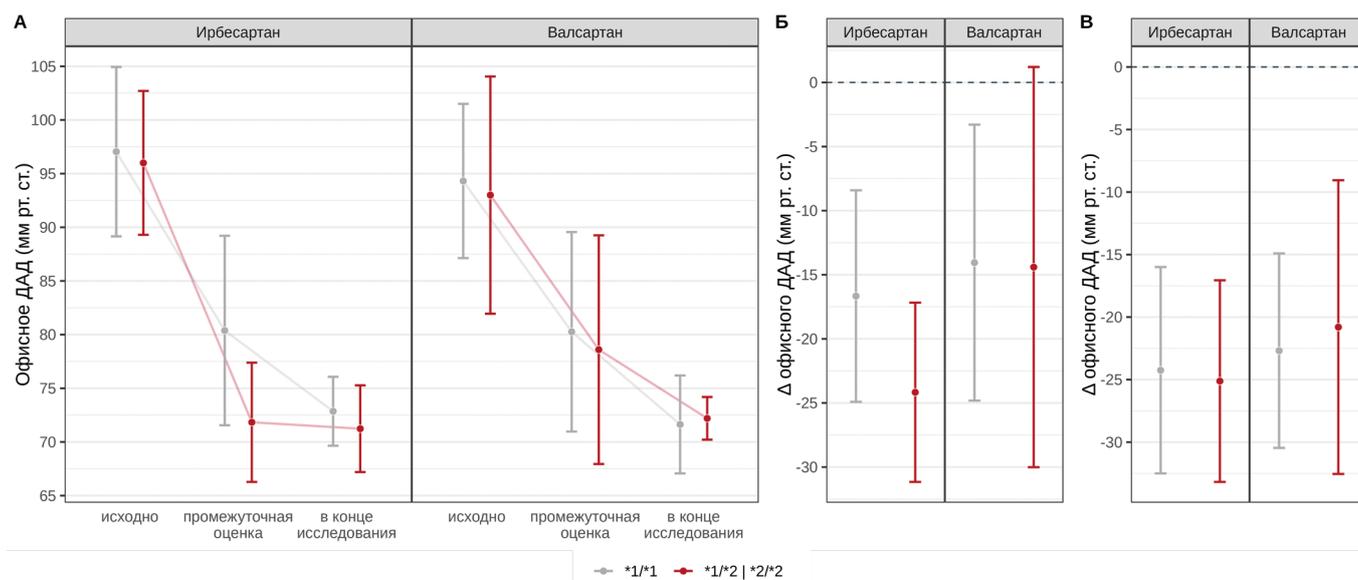


Рис. 2. Сравнительный анализ динамики офисного ДАД у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру Arg144Cys гена CYP2C9 в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Fig. 2. Comparative analysis of office DBP dynamics in patients with different genotypes of the CYP2C9 Arg144Cys polymorphic marker in the irbesartan and valsartan treatment groups

Таблица 2

Показатели офисного САД, ДАД и ЧСС у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру *CYP2C9* *Pe359Leu* гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Table 2

Office SBP, DBP, and HR parameters in patients with different genotypes of the *CYP2C9* *Pe359Leu* polymorphic marker in the irbesartan and valsartan treatment groups

Характеристика	Ирбесартан, М±SD			Валсартан, М±SD		
	*1/*1	*1/*3	<i>p</i>	*1/*1	*1/*3	<i>p</i>
Исходное офисное САД	156,3 (±7)	151,1 (±7)	0,015	155 (±11,1)	157,2 (±9,6)	0,946
Офисное САД промежуточная оценка	134,5 (±9,2)	117,5 (±12,4)	<0,001	136,9 (±10,3)	128,6 (±15,9)	0,016
Δ офисного САД промежуточная оценка	-21,9 (±6,6)	-33,6 (±13,3)	<0,001	-18,1 (±10,3)	-28,6 (±14,5)	0,003
Офисное САД в конце исследования	128,1 (±3,7)	121,7 (±10,5)	0,004	127,5 (±5,1)	124,6 (±8,7)	0,402
Δ офисного САД в конце исследования	-28,3 (±7)	-29,8 (±13,9)	0,725	-27,5 (±8,1)	-32,6 (±11,6)	0,146
Исходное офисное ДАД	97,4 (±7,9)	93,9 (±5,1)	0,085	93,2 (±8,5)	97,4 (±5,1)	0,018
Офисное ДАД промежуточная оценка	80,2 (±8,3)	69,5 (±6,7)	<0,001	81,1 (±9,5)	75,6 (±8,9)	0,023
Δ офисного ДАД промежуточная оценка	-17,1 (±8,3)	-24,5 (±7)	0,007	-12,1 (±11,5)	-21,8 (±10,1)	<0,001
Офисное ДАД в конце исследования	72,8 (±2,8)	70,6 (±6,1)	0,42	71,6 (±4,5)	72,4 (±2,6)	0,653
Δ офисного ДАД в конце исследования	-24,5 (±8,4)	-23,7 (±7,1)	0,604	-21,6 (±9,1)	-25 (±6,6)	0,119
Исходное офисная ЧСС	77,4 (±3,7)	74,8 (±4,5)	0,016	77,3 (±4,7)	77,4 (±3,6)	0,664
Офисная ЧСС промежуточная оценка	74,3 (±2,5)	73,2 (±2,6)	0,066	73,9 (±5,8)	73,6 (±2,3)	0,422
Δ офисной ЧСС промежуточная оценка	-3,1 (±3,6)	-1,7 (±3,3)	0,188	-3,4 (±6,4)	-3,8 (±3,4)	0,946
Офисная ЧСС в конце исследования	74 (±2,5)	73,8 (±1,7)	0,624	72 (±2,3)	73,2 (±1,5)	0,074
Δ офисной ЧСС в конце исследования	-3,5 (±4)	-0,8 (±4,4)	0,026	-5,3 (±4,4)	-4,2 (±4,4)	0,313
Достижение целевого АД промежуточная оценка	41/70 (58,6 %)	10/13 (76,9 %)	0,352	36/76 (47,4 %)	8/20 (40 %)	0,62
Увеличение дозы (интенсификация АГТ)	29/70 (41,4 %)	0/13 (0 %)	0,003	48/76 (63,2 %)	8/20 (40 %)	0,077

Примечания: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; АГТ — антигипертензивная терапия; НЛР — нежелательная лекарственная реакция; АД — артериальное давление.
Notes: САД — SBP — systolic blood pressure; ДАД — DBP — diastolic blood pressure; ЧСС — HR — heart rate; АГТ — АНТ — antihypertensive therapy; НЛР — ADR — adverse drug reaction; АД — BP — blood pressure.

Не было выявлено статистически значимой ассоциации генотипа *CYP2C9* Arg144Cys с эффектом ирбесартана и валсартана на офисную ЧСС при промежуточной оценке ($p = 0,641$ и $0,774$, соответственно). Статистически значимой связи генотипа по данному локусу с изменением офисной ЧСС в конце исследования по сравнению с исходными значениями у пациентов, получавших ирбесартан выявлено не было ($p = 0,641$), у пациентов, получавших валсартан, носительство аллеля *2 было статистически значимым предиктором более выраженного снижения ЧСС в среднем на $4,4$ [95 % ДИ: $-6,4$ — $-2,4$] удара в минуту (рис. 3).

Носительство аллеля *3 у пациентов, получавших ирбесартан, было статистически значимо ассоциировано с более выраженным снижением офисного САД при промежуточной оценке в среднем на $11,8$ [95 % ДИ: $-16,6$ — -7] мм рт. ст., у пациентов, получавших валсартан, носительство данного аллеля было ассоциировано с более выраженным эффектом препарата в среднем на $10,5$ [95 % ДИ: $-16,2$ — $-4,9$] мм рт. ст. Генотип *CYP2C9* *Pe359Leu* не был статистически значимым предиктором эффекта через 3 месяца фармако-

терапии, как при применении ирбесартана ($p = 0,725$), так и при применении валсартана ($p = 0,146$) (рис. 4).

Носительство аллеля *3 у пациентов, получавших ирбесартан, было статистически значимо ассоциировано с более выраженным снижением офисного ДАД при промежуточной оценке в среднем на $7,3$ [95 % ДИ: $-12,2$ — $-2,4$] мм рт. ст., у пациентов, получавших валсартан, носительство данного аллеля также было ассоциировано с более выраженным эффектом препарата в среднем на $9,7$ [95 % ДИ: $-15,3$ — $-4,1$] мм рт. ст. Генотип *CYP2C9* *Pe359Leu* не был статистически значимым предиктором эффекта в отношении офисного ДАД при оценке на конец исследования как при применении ирбесартана ($p = 0,604$), так и при применении валсартана ($p = 0,119$) (рис. 5).

Не было выявлено статистически значимой ассоциации генотипа *CYP2C9* *Pe359Leu* с эффектом ирбесартана и валсартана на офисную ЧСС при промежуточной оценке ($p = 0,188$ и $0,946$, соответственно). У пациентов, получавших валсартан носительство аллеля *3 было статистически значимым предиктором менее выраженного снижения ЧСС в среднем на $2,7$

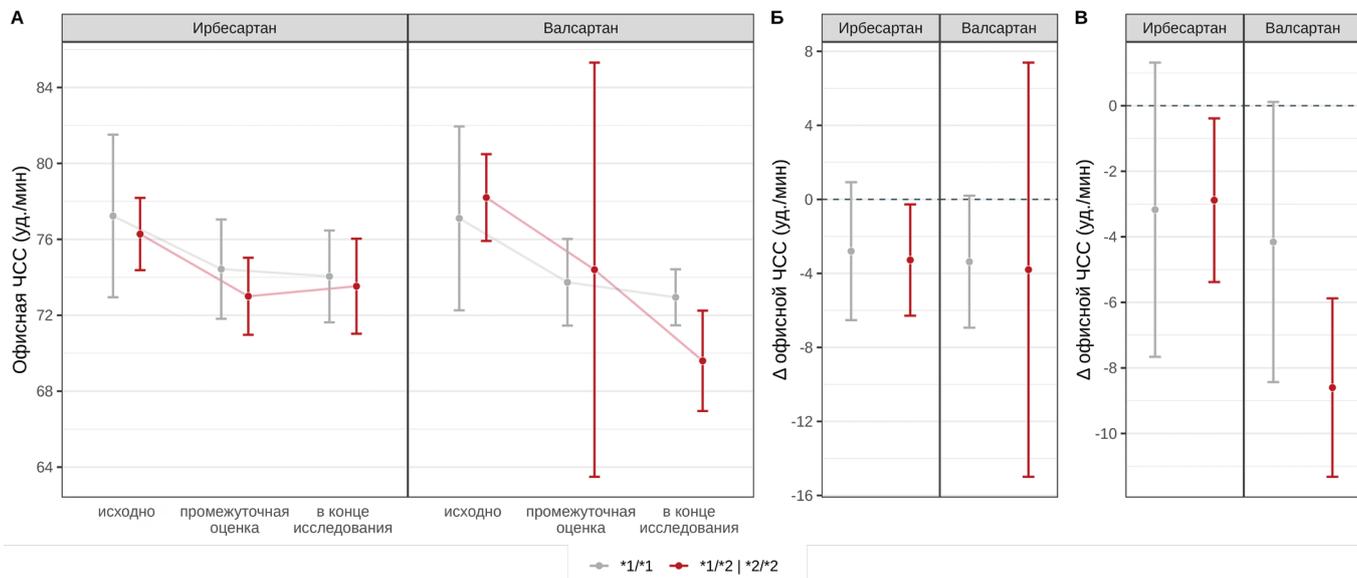


Рис. 3. Сравнительный анализ динамики офисной ЧСС у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру Arg144Cys гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана
Fig. 3. Comparative analysis of office HR dynamics in patients with different genotypes of the *CYP2C9* Arg144Cys polymorphic marker in the irbesartan and valsartan treatment groups

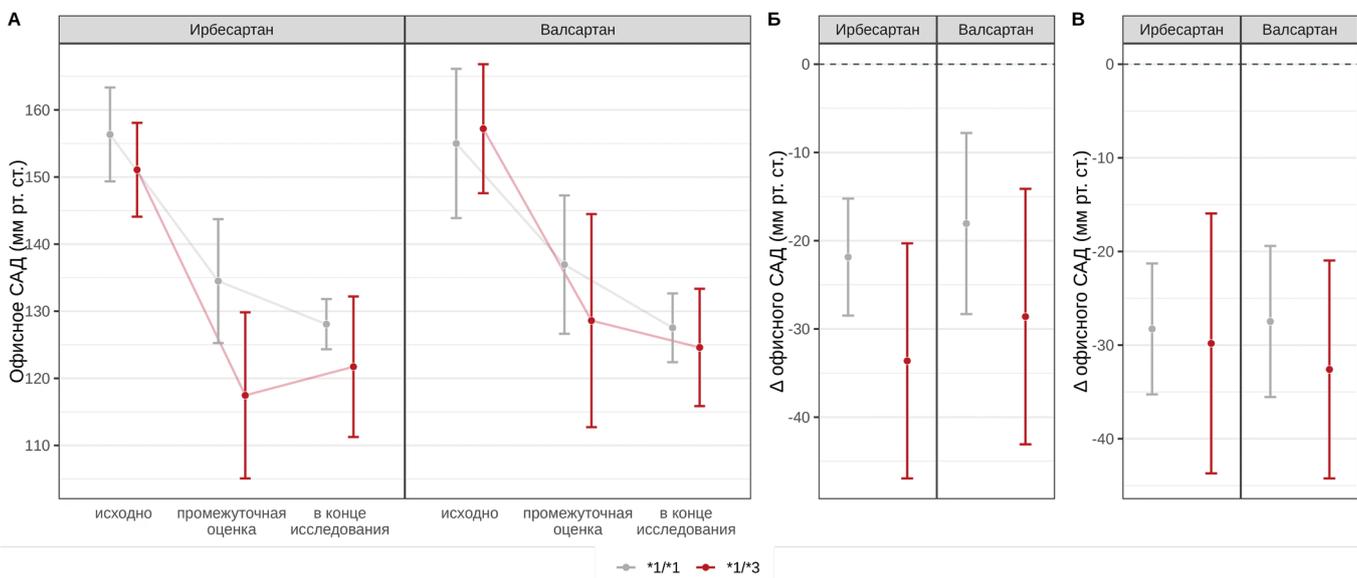


Рис. 4. Сравнительный анализ динамики офисного САД у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру Ile359Leu гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана
Fig. 4. Comparative analysis of office SBP dynamics in patients with different genotypes of the *CYP2C9* Ile359Leu polymorphic marker in the irbesartan and valsartan treatment groups

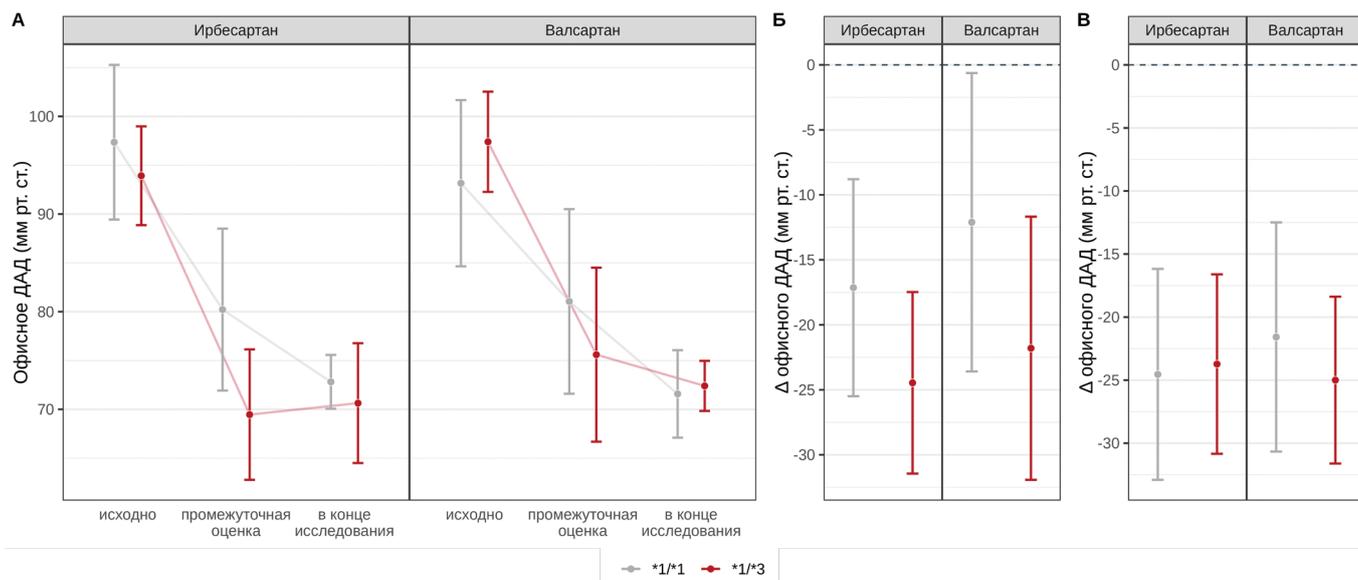


Рис. 5. Сравнительный анализ динамики офисного ДАД у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру Ile359Leu гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Fig. 5. Comparative analysis of office DBP dynamics in patients with different genotypes of the *CYP2C9* Ile359Leu polymorphic marker in the irbesartan and valsartan treatment groups

[95 % ДИ: 0–5,3] ударов в минуту, при этом эффект не был опосредован равновесной концентрацией препарата ($p = 0,766$), статистически значимой связи генотипа с изменением офисной ЧСС в конце исследования по сравнению с исходными значениями у

пациентов, получавших ирбесартан выявлено не было ($p = 0,313$). Следует также отметить, что у носителей аллеля *3, получавших ирбесартан изменение ЧСС не было статистически значимым как при промежуточной оценке, так на конец исследования (рис. 6).

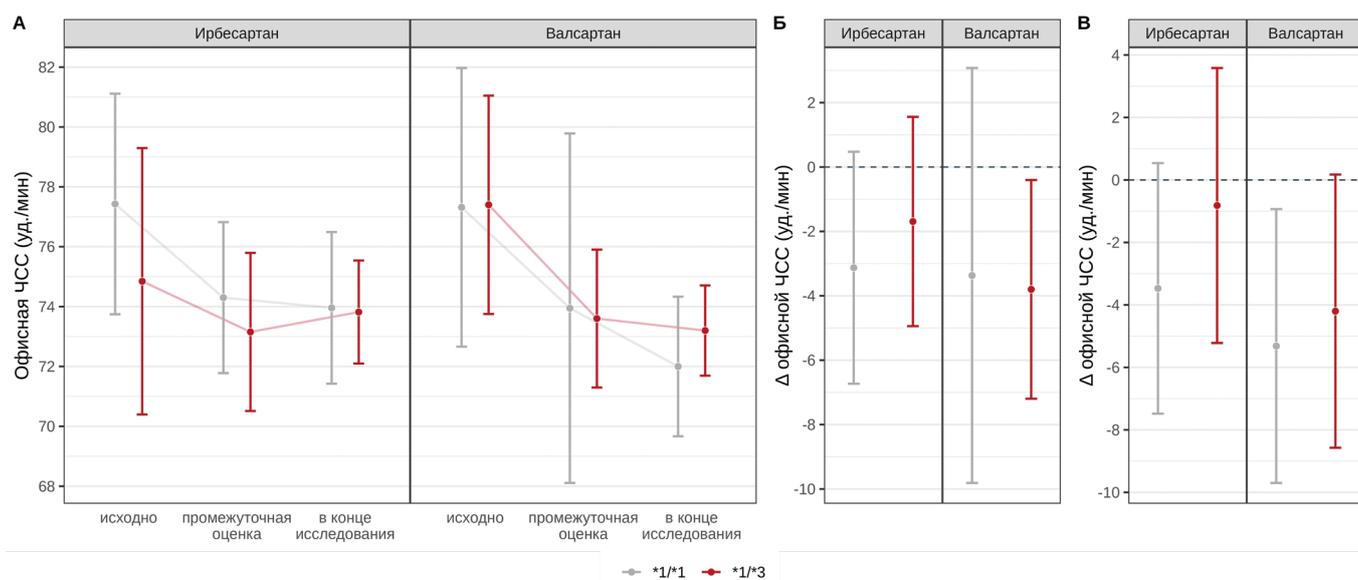


Рис. 6. Сравнительный анализ динамики офисной ЧСС у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру Ile359Leu гена *CYP2C9* в группах пациентов ирбесартана и валсартана

Fig. 6. Comparative analysis of office HR dynamics in patients with different genotypes of the *CYP2C9* Ile359Leu polymorphic marker in the irbesartan and valsartan treatment groups

Обсуждение / Discussion

Генотипы *1/*2, *2/*2, *1/*3 и *3/*3 по полиморфизмам гена *CYP2C9* (Arg144Cys, Ile359Leu) ассоциированы со сниженной активностью фермента, причём при гомозиготных вариантах наблюдается выраженное снижение его функции. В исследуемой когорте пациентов с впервые диагностированной АГ 1–2 степени частота аллелей риска *CYP2C9**2 и *CYP2C9**3 составила 11,7 и 9,2 % соответственно, что сопоставимо с частотой встречаемости данных аллелей у европейцев — 12 и 6 % [16].

В метаанализе, опубликованном в 2021 году [17], были обобщены данные восьми исследований, проведённых до марта 2021 года, с целью оценки влияния полиморфизмов гена *CYP2C9* на фармакокинетические параметры лозартана и его активного метаболита E-3174. У здоровых добровольцев, являющихся носителями аллелей *CYP2C9**2 или *CYP2C9**3, наблюдалось достоверное увеличение площади под фармакокинетической кривой (AUC) лозартана на 0,17 мкг×ч/мл (95 % ДИ: 0,04–0,29) по сравнению с носителями гомозиготного дикого типа *1/*1. При этом AUC активного метаболита E-3174 была снижена на 0,35 мкг×ч/мл (95 % ДИ: –0,62 — –0,08), а максимальная концентрация (C_{max}) — на 0,13 мкг/мл (95 % ДИ: –0,17 — –0,09). Также у носителей аллелей с пониженной функцией отмечалось удлинение периода полувыведения как для лозартана (+0,47 ч; 95 % ДИ: 0,32–0,61), так и для метаболита E-3174 (+0,68 ч; 95 % ДИ: 0,44–0,92). Эти данные подтверждают клиническую значимость генетических вариантов *CYP2C9* в контексте метаболизма лозартана и, вероятно, других блокаторов рецепторов ангиотензина II, метаболизируемых с участием данного фермента.

Согласно данным *Sinitsina И и соавт.* [18], полиморфные варианты *CYP2C9**2 и *CYP2C9**3 гена *CYP2C9* оказывают влияние на гипотензивный эффект лозартана у пациентов с АГ. В исследование были включены 81 пациент с впервые диагностированной АГ 1–2 стадии, подтверждённой данными суточного мониторирования АД (СМАД), которым была назначена терапия лозартаном. Носительство аллелей *CYP2C9**2 и *CYP2C9**3 ассоциировалось со снижением гипотензивного эффекта препарата ($p < 0,001$; ОШ = 8,13; 95 % ДИ: 2,75–23,97), что подтверждалось достоверно более высокими значениями АД по данным СМАД. При этом значимых различий в уровне мочевой кислоты в плазме и соотношении E-3174/лозартан в моче между генотипами не отмечено.

Изофермент *CYP2C9* играет ключевую роль в метаболизме не только лозартана, но также ирбесартана и азилсартана. В отличие от лозартана, метаболизм ирбесартана и азилсартана посредством *CYP2C9* приводит преимущественно к образованию неактивных метаболитов, что обуславливает потенциальное повышение концентрации исходного препарата в плазме

крови у носителей аллелей с пониженной функциональной активностью (*CYP2C9**2, *CYP2C9**3). Это, в свою очередь, может быть связано с усилением фармакодинамического эффекта и повышенным риском развития нежелательных лекарственных реакций, что требует осторожного подхода к выбору дозы. В исследовании *Hallberg P и соавт.* [19], в которое были включены 49 пациентов, получавших ирбесартан в течение трёх месяцев, у носителей аллеля *CYP2C9**2 было зафиксировано более выраженное снижение диастолического артериального давления: в группе с генотипом *CYP2C9**1/*1 ($n = 33$) снижение составило 7,5 %, тогда как у пациентов с генотипом *CYP2C9**1/*2 — 14,4 % ($p < 0,05$). Это наблюдение, вероятно, связано с повышенной экспозицией ирбесартана у лиц с замедленным метаболизмом и подчёркивает клиническую значимость учёта генетических вариантов *CYP2C9* при инициации терапии.

Дополнительные данные о влиянии генетических вариантов *CYP2C9* на фармакокинетику ирбесартана были получены в исследовании *Hong X и соавт.* [20], в котором приняли участие 1087 пациентов китайского происхождения, получавших ирбесартан в дозе 150 мг однократно в течение 28 дней. Для фармакогенетического анализа было отобрано 235 участников. Аллель *CYP2C9**2 в выборке не был выявлен, а частота носительства аллеля *CYP2C9**3 составила 3,65 %; все носители имели гетерозиготный генотип *CYP2C9**1/*3. У данной группы пациентов плазменная концентрация ирбесартана как через 24 часа (на 27-й день терапии), так и через 6 часов после приёма (на 28-й день), была статистически значимо выше по сравнению с пациентами с генотипом *CYP2C9**1/*1. Несмотря на выявленные фармакокинетические различия, достоверного влияния генотипа *CYP2C9* на степень снижения артериального давления в рамках исследования установлено не было. Эти результаты подчёркивают сложный характер взаимодействия между фармакокинетикой и клиническим ответом, а также необходимость учёта дополнительных факторов при интерпретации фармакогенетических данных.

В последующем анализе, выполненном *Chen G и соавт.* [21], из общего числа участников исследования *Hong X и соавт.* [20] ($n = 1087$) были отобраны 196 пациентов, демонстрировавших выражено максимальный или минимальный гипотензивный ответ на терапию ирбесартаном. Частота носительства аллеля *CYP2C9**3 в данной подвыборке составила 2,3 %. Согласно полученным данным, у пациентов с гетерозиготным генотипом *CYP2C9**1/*3 концентрация ирбесартана в плазме крови через 6 часов после приёма препарата, а также степень снижения диастолического артериального давления, были статистически значимо выше по сравнению с носителями дикого типа (*CYP2C9**1/*1). Эти результаты подтверждают возможную клиническую значимость генотипирования

CYP2C9 при прогнозировании эффективности терапии ирбесартаном, особенно на начальных этапах лечения.

В исследовании *Choi CI и соавт.* [22] была проведена сравнительная оценка фармакокинетических параметров ирбесартана у 28 здоровых корейских добровольцев с различными генотипами *CYP2C9*: *CYP2C9*1/*1* ($n = 12$), *CYP2C9*1/*3* ($n = 10$) и *CYP2C9*1/*13* ($n = 6$). У носителей аллелей *CYP2C9*3* и *CYP2C9*13* максимальная плазменная концентрация ирбесартана была достоверно выше — в 1,56 и 1,5 раза соответственно, период полувыведения препарата увеличен — в 1,64 и 1,79 раза, а пероральный клиренс — достоверно ниже (на 19,3 и 44,0 %) по сравнению с носителями «дикого» типа (*CYP2C9*1/*1*). Полученные данные подтверждают, что снижение метаболической активности фермента *CYP2C9* у носителей сниженно-функциональных аллелей может приводить к увеличению системной экспозиции ирбесартана, что потенциально влияет как на его эффективность, так и на безопасность терапии.

В исследовании *Dong H и соавт.* [23] 598 пациентов с АГ получали ирбесартан в дозе 150 мг один раз в сутки в течение 4 недель. У носителей генотипов *CYP2C9*1/*3* и *CYP2C9*3/*3* наблюдалось более выраженное снижение САД и ДАД (на $34,9 \pm 15,5$ против $29,3 \pm 10,2$ мм рт. ст. и на $22,8 \pm 9,0$ против $19,6 \pm 8,5$ мм рт. ст. соответственно) по сравнению с пациентами с генотипом *CYP2C9*1/*1*, что коррелирует с полученными результатами среди исследуемой выборки пациентов, в группе ирбесартана. Таким образом, полиморфизмы гена *CYP2C9* могут оказывать значимое влияние на антигипертензивный эффект отдельных представителей группы блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА). У носителей сниженно-функциональных аллелей *CYP2C9* отмечается уменьшение эффективности терапии лозартаном, вплоть до отсутствия выраженного гипотензивного ответа, в то время как при применении ирбесартана и, вероятно, азилсартана, наблюдается тенденция к усилению фармакодинамического эффекта, сопровождающемуся потенциальным повышением риска развития нежелательных лекарственных реакций. Препараты БРА, не подвергающиеся метаболизму с участием изоферментов цитохрома P450 (валсартан, кандесартан, телмисартан, эпросартан и олмесартан), демонстрируют стабильную антигипертензивную активность, не зависящую от генетических вариантов *CYP2C9*.

Однако в нашем исследовании была выявлена ассоциация между генетическими вариантами *CYP2C9* и антигипертензивной эффективностью валсартана, что противоречит данным о его преимущественно внепечёночной элиминации и метаболической независимости от ферментов системы цитохрома P450. Это наблюдение может быть обусловлено рядом факторов, включая индивидуальные особенности экспрессии и активности ферментов печени, участие других изоферментов P450 в метаболизме валсартана у отдельных пациентов, а также возможное влияние полиморфизмов *CYP2C9* на фармакодинамические параметры — такие как чувствительность рецепторов ангиотензина II или транспорт лекарственного вещества. Кроме того, не исключено, что генетические варианты *CYP2C9* могут опосредованно влиять на активность других метаболических или регуляторных путей, участвующих в реализации гипотензивного ответа. Эти данные требуют дальнейшего изучения с привлечением более широкой выборки и применения популяционного фармакокинетического анализа.

Заключение / Conclusion

Полученные результаты демонстрируют статистически значимое снижение САД и ДАД у пациентов с впервые выявленной АГ 1-2 степени на фоне терапии ирбесартаном и валсартаном в течение трёх месяцев. Носительство полиморфных аллелей *2 (Arg144Cys) и *3 (Leu359Leu) гена *CYP2C9* ассоциировано с более выраженным снижением САД и ДАД при промежуточной оценке эффективности лечения (через 3 недели), однако к концу периода наблюдения генотипы *CYP2C9* не являлись статистически значимыми предикторами антигипертензивного эффекта. Влияние генотипа на ЧСС носило ограниченный характер и зависело от сочетания аллеля и применяемого препарата: носительство аллеля *2 ассоциировалось с более выраженным снижением ЧСС у пациентов, получавших валсартан, а аллеля *3 — с менее выраженным снижением ЧСС в той же группе. Таким образом, результаты исследования подтверждают потенциальную роль полиморфизмов *CYP2C9* в модификации раннего ответа на терапию БРА, что может иметь значение при персонализированном подборе гипотензивных средств.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Реброва Екатерина Владиславовна — к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: katrina1987@rambler.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4374-9754>

РИНЦ SPIN-код: 9445-5564

ABOUT THE AUTHORS

Ekaterina V. Rebrova — PhD, Cand. Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenov's University), Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: katrina1987@rambler.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4374-9754>

RSCI SPIN code: 9445-5564

Ших Евгения Валерьевна — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

e-mail: chih@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>

РИНЦ SPIN-код: 2397-8414

Evgenia V. Shikh — PhD, Dr. Sci (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenov's University), Moscow, Russian Federation

e-mail: chih@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>

RSCI SPIN code: 2397-8414

Список литературы / References

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021 Sep 11;398(10304):957-980. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
2. Heidenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA, et al; American Heart Association Advocacy Coordinating Committee; Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; Council on Cardiovascular Nursing; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011 Mar 1;123(8):933-44. doi: 10.1161/CIR.0b013e31820a55f5.
3. Kulkarni S. Hypertension management in 2030: a kaleidoscopic view. *J Hum Hypertens*. 2021 Sep;35(9):812-817. doi: 10.1038/s41371-020-00438-8.
4. Mensah GA. Epidemiology and global burden of hypertension. *ESC CardioMed*. 2018;290-297. doi: 10.1093/med/9780198784906.003.0061.
5. Carey RM, Muntner P, Bosworth HB, Whelton PK. Prevention and Control of Hypertension: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Sep 11;72(11):1278-1293. doi: 10.1016/j.jacc.2018.07.008.
6. Campbell NRC, Whelton PK, Oria M, et al. 2022 World Hypertension League, Resolve To Save Lives and International Society of Hypertension

dietary sodium (salt) global call to action. *J Hum Hypertens*. 2023 Jun;37(6):428-437. doi: 10.1038/s41371-022-00690-0.

7. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al; ESC Scientific Document Group. 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. Erratum in: *Eur Heart J*. 2019 Feb 1;40(5):475. doi: 10.1093/eurheartj/ehy686.

8. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020 Jun;75(6):1334-1357. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.

9. Петров В.И., Шишиморов И.Н., Магницкая О.В., Толкачев Б.Е. Персонализированная медицина: эволюция методологии и проблемы практического внедрения. *Вестник ВолгГМУ*. 2016;1(57):3-11. [Petrov VI, Shishimorov IN, Magnitskaya OV, Tolkachyov BE. Personalized medicine: evolution of methodology and the problems of practical implementation. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2016;1(57):3-11. (In Russ.)].

10. Maekawa K, Adachi M, Matsuzawa Y, et al. Structural Basis of Single-Nucleotide Polymorphisms in Cytochrome P450 2C9. *Biochemistry*. 2017 Oct 17;56(41):5476-5480. doi: 10.1021/acs.biochem.7b00795.

11. Parikh SJ, Evans CM, Obi JO, et al. Structure of Cytochrome P450 2C9*2 in Complex with Losartan: Insights into the Effect of Genetic Polymorphism. *Mol Pharmacol*. 2020 Nov;98(5):529-539. doi: 10.1124/molpharm.120.000042.

12. Niinuma Y, Saito T, Takahashi M, et al. Functional characterization of 32 CYP2C9 allelic variants. *Pharmacogenomics J*. 2014 Apr;14(2):107-14. doi: 10.1038/tpj.2013.22.

13. Реброва Е.В., Ших Е.В. Влияние инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента на эффек-

тивность антигипертензивной терапии блокаторов рецептора ангиотензина II. *Фармация и фармакология*. 2023;11(6):494-508. [Rebrova EV, Shikh EV. Effect of insertion/deletion polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene on efficacy of antihypertensive therapy with angiotensin II receptor blockers. *Pharmacy & Pharmacology*. 2023;11(6):494-508. (In Russ.)]. doi: 10.19163/2307-9266-2023-11-6-494-508.

14. Реброва Е.В., Ших Е.В. Анализ частоты встречаемости полиморфизмов гена CYP2C9 у пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией I–II степени. *Фармакология и Фармакотерапия*. 2023;3:14-16. [Rebrova EV, Shikh EV. Analysis of the frequency of occurrence of CYP2C9 gene polymorphisms in patients with newly diagnosed arterial hypertension of I–II degree. *Pharmacology & Pharmacotherapy*. 2023;3:14-16. (In Russ.)]. doi: 10.46393/27132129_2023_3_14.

15. Реброва Е.В., Ших Е.В., Казаков Р.Е., и др. Анализ частоты встречаемости полиморфизмов генов CYP2C9, AGTR1, AGT, ACE, CYP11B2 у пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией 1–2 степеней. *Фарматека*. 2023;30(14):78-86. [Rebrova EV, Shikh EV, Kazakov RE, et al. Analysis of the frequency of CYP2C9, AGTR1, AGT, ACE, CYP11B2 gene Polymorphisms occurrence in patients with newly diagnosed 1–2 degree arterial hypertension. *Farmateka*. 2023;30(14):78-86. (In Russ.)]. doi: 10.18565/pharmateca.2023.14.78-86.

16. Николаева Т.Я., Эверстова Т.Е., Чугунова С.А., и др. Этнические особенности носительства сочетаний генотипов CYP2C9 и VKORC1 среди пациентов с кардиоэмболическим ишемическим инсультом. *Consilium Medicum*. 2020;(22)2:9-12. [Nikolaeva TJa, Everstova TE, Chugunova SA, et al. Ethnic features of carrier of combinations of CYP2C9 and VKORC1 genotypes among patients with a cardioembolic ischemic stroke. *Consilium Medicum*. 2020;(22)2:9-12. (In Russ.)]. doi: 10.26442/20751753.2020.2.200033.

17. Park YA, Song YB, Yee J, et al. Influence of CYP2C9 Genetic Polymorphisms on the Pharmacokinetics of Losartan and Its Active Metabolite E-3174: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med*. 2021 Jun 29;11(7):617. doi: 10.3390/jpm11070617.

18. Sinitsina II, Boyarko AV, Temirbulatov II, et al. CYP2C9 gene polymorphisms influence on antihypertensive effectiveness and hypouricemic effect of losartan among patients with arterial hypertension: an observational study. *Drug Metab Pers Ther*. 2022 Dec 29;38(2):163-168. doi: 10.1515/dmpt-2022-0115.

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 Oct;20(10):2089-93. 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 Oct;61(9):627-34. doi: 10.1007/s00228-005-0976-8.

21. Chen G, Jiang S, Mao G, et al. CYP2C9 Ile359Leu polymorphism, plasma irbesartan concentration and acute blood pressure reductions in response to irbesartan treatment in Chinese hypertensive patients. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2006 Jan-Feb;28(1):19-24. doi: 10.1358/mf.2006.28.1.962773.

22. Choi CI, Kim MJ, Chung EK, et al. CYP2C9 3 and 13 alleles significantly affect the pharmacokinetics of irbesartan in healthy Korean subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012 Feb;68(2):149-54. doi: 10.1007/s00228-011-1098-0.

23. Dong H, Wang FZ, Shi K, et al. Association of Cytochrome P450 2C9*3 and Angiotensin II Receptor I (1166A>C) Gene Polymorphisms With the Antihypertensive Effect of Irbesartan. *Am J Hypertens*. 2021 Feb 18;34(1):121. doi: 10.1093/ajh/hpaa134.