ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Коваленко Фёдор Андреевич

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА НЕКОТОРЫХ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ДЕТОКСИКАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ

14.01.04 – «Внутренние болезни»
(медицинские науки)

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор В.В.Скибицкий

Краснодар – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ (общая характеристика работы)……..5

ГЛАВА 1. КОМОРБИДНОСТЬ ОЖИРЕНИЯ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ФАРМАКОТЕРАПИЯ И ПЕРСОНИФИКАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ

(Обзор литературы)……13

1.1. Коморбидность ожирения и артериальной гипертонии: эпидемиология и медико-социальное значение……13

1.2. Современные возможности комбинированной антигипертензивной фармакотерапии у пациентов с ожирением и артериальной гипертонией……16

1.3. Роль в персонификации фармакотерапии системы детоксикации ксенобиотиков……19

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ……..27

2.1. Клиническая характеристика больных……27

2.2. Методы исследования……30

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЖЕСТКОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ, ЦЕНТРАЛЬНОГО АОРТАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ CYP2C9 И CYP11B2 У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ..……35

3.1. Особенности распределения полиморфных вариантов генов CYP2C9 и CYP11B2 у пациентов с ожирением и артериальной гипертонией……35

3.2. Особенности суточного профиля артериального давления у пациентов с ожирением и артериальной гипертонией в зависимости от полиморфных вариантов генов CYP2C9 и CYP11B2……36

3.3. Особенности показателей жесткости сосудистой стенки и центрального аортального давления у пациентов с ожирением и артериальной гипертонией в зависимости от полиморфных вариантов генов CYP2C9 и CYP11B2……41

ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ И ВАЗОПРОТЕКТИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ……..44

4.1. Антигипертензивные и вазопротективные эффекты комбинациии БРА и БКК у пациентов с ожирением и АГ…….....44

4.2. Антигипертензивные и вазопротективные эффекты комбинациии иАПФ и БКК у пациентов с ожирением и АГ……..47

4.3. Сравнительная антигипертензивная и вазопротективная эффективность комбинаций блокатора кальциевых каналов с БРА или иАПФ с БКК у пациентов с ожирением и артериальной гипертонией……50

ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНАЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ И ВАЗОПРОТЕКТИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА CYP2C9…….53

5.1. Антигипертензивные и вазопротективные эффекты комбинациии БРА и БКК у пациентов с ожирением и АГ в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9……...54

5.2. Антигипертензивные и вазопротективные эффекты комбинациии иАПФ и БКК у пациентов с ожирением и АГ в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9……...60

5.3. Сравнительная антигипертензивная и вазопротективная эффективность комбинаций блокатора кальциевых каналов с БРА или иАПФ с БКК у пациентов с артериальной гипертонией и ожирением в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9……65

ГЛАВА 6. СРАВНИТЕЛЬНАЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ И ВАЗОПРОТЕКТИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ

КОМБИНИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА CYP11B2……...70

6.1. Антигипертензивные и вазопротективные эффекты комбинации БРА и БКК у пациентов с ожирением и АГ в зависимости от полиморфизма гена CYP11B2……70

6.2. Антигипертензивные и вазопротективные эффекты комбинации иАПФ и БКК у пациентов с ожирением и АГ в зависимости от полиморфизма гена CYP11B2……76

6.3. Сравнительная антигипертензивная и вазопротективная эффективность комбинаций БКК с БРА или иАПФ у пациентов с ожирением и АГ в зависимости от полиморфизма гена CYP11B2…….....82

6.4. Сравнительная антигипертензивная и вазопротективная эффективность комбинированной фармакотерапии у пациентов с ожирением и артериальной гипертонией в зависимости от комбинации полиморфизмов генов CYP2C9 и CYP11B2……86

ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ……..90

ЗАКЛЮЧЕНИЕ……104

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ……107

ВЫВОДЫ……115

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ……117

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ…….....118

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ……...119

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……...121

ПРИЛОЖЕНИЯ……151

ВВЕДЕНИЕ (общая характеристика работы)

Актуальность работы. Коморбидной патологии уделяется большое внимание, так как ее наличие существенно ухудшает прогноз и увеличивает летальность и частоту инвалидизации [19,34,35].

В настоящее время одной из важнейших медико-социальных проблем в нашей стране становится ожирение [15,19]. Так, согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в 2013 г. 24,1% населения Российской Федерации имели ожирение, причем по этому показателю Россия находилась на 8 месте в мировой статистике [154]. Ближайшие перспективы выглядят еще менее оптимистичными, учитывая тот факт, что количество лиц с ожирением в мире неуклонно увеличивается в среднем на 1% в год [61].

Другим распространенным заболеванием и ведущим фактором риска развития кардио- и цереброваскулярных осложнений, приводящих к инвалидизации и летальным исходам, является артериальная гипертония (АГ) [10,62,94]. АГ в РФ в наше время занимает ведущие позиции, как по показателям заболеваемости, достигающим уровня 35- 45%, так и по количеству осложнений [10,15,62,94,98]. Исходя из выше изложенного, становится излишним подчеркивать медико-социальную значимость проблем, связанных с АГ на современном этапе.

Одним из часто встречающихся вариантов коморбидности, согласно эпидемиологическому исследованию ЭССЕ-РФ, является сочетание ожирения и АГ [4]. Было продемонстрировано, что около 43 % взрослого населения нашей страны имеют АГ, 29,7% - ожирение, а у каждого пятого выявляется сочетание АГ и ожирения, что значительно увеличивает риск кардио- и цереброваскулярных осложнений и смертности [4,96,117]. Следовательно, пациентам с таким комплексом заболеваний эффективная антигипертензивная терапия должна быть подобрана в как можно более сжатые сроки.

Эффективность лечения пациентов с АГ в значительной степени связана с достижением требуемого целевого уровня (ЦУ) АД. Однако поддержание

должного уровня АД является непростой задачей несмотря на использование современных антигипертензивных препаратов. Согласно статистическим данным, стойкое достижение ЦУ АД наблюдается в мире у 20-45% больных в зависимости от страны [192], а в Российской Федерации - лишь у 23% [4,63,90].

Таким образом, доля неконтролируемой АГ среди населения Российской Федерации достаточно велика и составляет около 55-80% [4,173,192,225]. При этом неконтролируемое течение АГ приводит к раннему повреждению органов-мишеней, повышению центрального аортального давления (ЦАД) и жесткости стенки сосудов, что существенно повышает риск возникновения сердечно-сосудистых и церебральных осложнений [173,220].

Перспективным подходом, направленным на улучшение контроля АГ, является разработка персонифицированного подбора схем лечения пациентов, учитывающего как общеклинические, так и внешнесредовые и генетические факторы [169]. Важным компонентом персонификации назначения препаратов является учет особенностей полиморфизма генов, участвующих в превращении лекарственных средств, в том числе антигипертензивных [120,208]. Кроме того, определенные трудности в подборе оптимальной лекарственной терапии пациентов с артериальной гипертонией (АГ) вызывает сопутствующая коморбидная патология, например, метаболические нарушения, частным примером которых является ожирение [85,93].

По действующим на данный момент рекомендациям по лечению АГ и сопутствующего ожирения, к препаратам выбора в числе прочих относят ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), блокаторы кальциевых каналов (БКК) и их комбинации [19,96]. Эффективность таких вариантов фармакотерапии доказана в ряде масштабных клинических исследований [203,212].

Вместе с тем часть больных с ожирением и АГ даже на фоне комбинированного и продолжительного приема БРА или иАПФ и БКК не достигают ЦУ артериального давления (АД). Этот факт может иметь вариативное объяснение, и как одну из причин можно позиционировать генетические

особенности пациентов, в частности, разный набор полиморфных вариантов генов, участвующих в превращениях БРА, иАПФ и БКК.

Стоит учитывать, что полиморфизм генов, контролирующих ферменты биотрансформации ксенобиотиков, к которым относят и лекарственные препараты, имеет большое клиническое значение в практической медицине. Семейству этих генов – изоферментов цитохрома Р-450 свойственно наличие генетического полиморфизма [1].

Считается, что система цитохрома Р-450 принимает непосредственое участие в окислении не менее, чем 60% всех лекарственных препаратов. Кроме того ей свойственна индивидуальная активность и наличие выраженного полиморфизма большого количества генов, кодирующих входящие в ее состав ферменты [8,136,146]. В то же время влияние на антигипертензивную эффективность БРА, иАПФ и БКК части генов системы детоксикации ксенобиотиков, например CYP2C9 и CYP11B2, в том числе у больных ожирением, изучено не полностью [120,209,222].

Таким образом, взаимосвязь между антигипертензивными эффектами лекарственных средств, в том числе БРА, ИАПФ и БКК, полиморфизмами генов CYP2C9 и CYP11B2 освещена недостаточно и требует дополнительного изучения [155,170,230]. Кроме того, ранее не оценивалась зависимость эффективности воздействия комбинированной анти гипертензивной терапии на показатели суточного профиля АД (СПАД), центрального аортального давления (ЦАД), жесткости сосудистой стенки от генетического полиморфизма генов CYP2C9 и CYP11B2.

Решение этих вопросов, очевидно, будет способствовать большей персонификации в выборе комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с неконтролируемой АГ и ожирением и повысит ее эффективность.

Цель работы - оптимизация антигипертензивной фармакотерапии у больных ожирением и артериальной гипертонией с различными полиморфизмами генов системы детоксикации ксенобиотиков.

Задачи исследования.

1. Изучить распределение полиморфных вариантов генов системы детоксикации ксенобиотиков CYP2C9, CYP11B2 у больных ожирением и артериальной гипертонией.

2. Исследовать особенности суточного профиля артериального давления, центрального аортального давления и жесткости сосудистой стенки у больных ожирением и артериальной гипертонией, при различных вариантах полиморфизма генов CYP2C9 и CYP11B2.

3. Оценить антигипертензивную эффективность и влияние комбинации БРА и БКК на суточный профиль артериального давления, центральное аортальное давление, жесткость сосудистой стенки в зависимости от вариантов полиморфизма генов CYP2C9 и CYP11B2.

4. Оценить антигипертензивную эффективность и влияние комбинации иАПФ и БКК на суточный профиль артериального давления, центральное аортальное давление, жесткость сосудистой стенки в зависимости от вариантов полиморфизма генов CYP2C9 и CYP11B2.

5. Провести сравнительный анализ антигипертензивной эффективности и влияния различных вариантов фармакотерапии, включающей БРА или иАПФ в комбинации с БКК, на суточный профиль артериального давления, центральное аортальное давление, жесткость сосудистой стенки при различных полиморфизмах генов CYP2C9 и CYP11B2 и их сочетаниях.

6. Предложить оптимальный вариант использования комбинации блокатора РААС с БКК с учетом полиморфизма генов CYP2C9 и CYP11B2 и их сочетаний у больных ожирением и артериальной гипертонией.

Научная новизна исследования. Впервые:

1. Показано отсутствие значимых особенностей суточного профиля артериального давления, центрального аортального давления и жесткости

сосудистой стенки у больных ожирением и артериальной гипертонией в зависимости от вариантов полиморфизма генов CYP2C9 и CYP11B2.

2. Выявлены особенности антигипертензивной эффективности и влияния комбинаций БРА или АПФ с БКК на суточный профиль артериального давления, центрального аортального давления, жесткость сосудистой стенки при различных вариантах полиморфизма генов CYP2C9 и CYP11B2 у пациентов с ожирением и артериальной гипертонией.

3. Установлена взаимосвязь антигипертензивной эффективности, влияния различных вариантов фармакотерапии, включающей БРА или иАПФ в комбинации с БКК, на показатели суточного профиля артериального давления, центрального аортального давления, жесткости сосудистой стенки с различными полиморфизмами генов CYP2C9 и CYP11B2 и их сочетаниями у лиц с ожирением и артериальной гипертонией.

4. Предложена предпочтительная комбинация блокаторов РААС с БКК с учетом соответствующих полиморфных вариантов генов CYP2C9 и CYP11B2 и их сочетаний у больных ожирением и артериальной гипертонией.

Практическая значимость исследования.

В ходе работы выявлены взаимосвязи между полиморфизмами выбранных генов и клинической эффективностью исследуемых схем лечения. Установлены особенности взаимосвязи генетического полиморфизма с частотой достижения ЦУ АД, динамикой исследованных показателей суточного мониторирования (СМ) АД и снижением до нормального уровня жесткости сосудистой стенки и ЦАД при разных сочетаниях комбинированной антигипертензивной терапии. Продемонстрирована большая комплексная антигипертензивная эффективность комбинации БРА и БКК у пациентов с ожирением и АГ при полиморфных вариантах *1/*2 и *1/*3 гена CYP2C9. Доказана суммарно большая антигипертензивная эффективность комбинации исследованных блокаторов РААС с БКК у пациентов с ожирением и АГ при полиморфном варианте *2/*2 гена CYP11B2. Отмечена более выраженная антигипертензивная эффективность

комбинации БРА и БКК у больных ожирением и АГ с сочетанием полиморфизмов *1/*1 гена CYP2C9 и *2/*2 гена CYP11B2. Использование полученных данных может способствовать персонификации антигипертензивной терапии у пациентов с ожирением и дает определенные основания рассчитывать на снижение риска осложнений у данной категории больных.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. У пациентов с ожирением и АГ комбинированная антигипертензивная терапия валсартаном и амлодипином обеспечивает более выраженный позитивный антигипертензивный эффект (достижение ЦУ АД, большее снижение вариабельности и индекса времени АД, величины и скорости утреннего подъема АД) при полиморфизмах *1/*2 и *1/*3, чем при *1/*1 гена CYP2C9.

2. У пациентов с ожирением и АГ комбинированная антигипертензивная терапия валсартаном или периндоприлом с амлодипином способствует более выраженному позитивному антигипертензивному и вазопротективному эффектам (снижение жесткости сосудистой стенки и величины ЦАД) при наличии полиморфного варианта *2/*2, чем при *1/*1 и *1/*2 гена CYP11B2.

3. Использование комбинации валсартана и амлодипина обеспечивает лучший антигипертензивный эффект в сравнении с комбинацией периндоприла и амлодипина при наличии полиморфизмов *1/*2 и *1/*3 в сравнении с полиморфным вариантом *1/*1 гена CYP2C9, а также при сочетании полиморфизмов *1/*1 гена CYP2C9 и *2/*2 гена CYP11B2.

Внедрение результатов исследования в практику.

Полученные нами результаты были интегрированы как в научно-исследовательский, так и в учебно-педагогический процесс кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Практическая часть полученных результатов была внедрена в клиническую практику терапевтического отделения ГБУЗ «ГП №7 г. Краснодара» и кардиологического отделения ГБУЗ «КБСМП г. Краснодара» МЗ КК.

Апробация результатов исследования.

Результаты научной работы были апробированы на совместном заседании кафедры госпитальной терапии, кафедры терапии № 2 ФПК и ППС, кафедры пропедевтики внутренних болезней и кафедры биологии с курсом медицинской генетики ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, которое состоялось 08.09.2020 года, протокол № 1.

Материалы и основные положения диссертации представлены на X юбилейной международной конференции «Профилактическая кардиология» (Москва, 2017 г.); VII международном форуме кардиологов и терапевтов» (Москва, 2018 г.); XIV всероссийском конгрессе «Артериальная гипертония 2018: на перекрестке мнений» (Москва, 2018 г.); съезда кардиологов ЮФО 2018 «Актуальные вопросы кардиологии» (Краснодар , 2018 г.); VI и VII Евразийских конгрессах кардиологов (Москва, 2018 г., Ташкент, 2019 г.); VIII национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (Москва, 2019 г.); Российском национальном конгрессе кардиологов (Екатеринбург, 2019 г.); XVI всероссийском конгрессе «Артериальная гипертония 2020: наука на службе практического здравоохранения» (Ярославль, 2020 г.).

Объем и структура работы.

Текст диссертационного исследования представлен на 152 страницах машинописного текста, включает в себя оглавление, введение, обзор литературы по исследуемой теме, описание материалов и методов исследования, четыре главы, включающих результаты проведенных исследований, обсуждение результатов, заключение, сделанные выводы, клинические примеры, практические рекомендации, перспективы последующей разработки темы исследования а также списки с условными сокращениями и изученными литературными источниками. В работе представлены 53 таблицы и 6 рисунков. Список литературы насчитывает 244 источника, в составе которых – 100 отечественных и 144 зарубежных работ.

Личный вклад автора.

Соискатель совместно с научным руководителем разработал дизайн исследования, самостоятельно осуществил отбор и обследование больных с учетом критериев включения/исключения. Автором лично проводились осмотр, наблюдение пациентов, их анкетирование, а также проведение и расшифровка результатов СМАД, в том числе с оценкой ЦАД и жёсткости сосудистой стенки. Диссертант самостоятельно осуществлял взятие венозной крови с выделением ДНК и определением полиморфных вариантов исследуемых генов в условиях генетической лаборатории. Автором лично осуществлена статистическая обработка и последующий анализ данных, полученных в ходе исследования, написана текстовая часть диссертационной работы и сформулированы выводы и даны практические рекомендации.

Публикации.

По теме диссертационного исследования автором опубликовано 16 научных работ, включая 3 статьи в журналах, включенных ВАК Минобрнауки Российской Федерации в список ведущих и рецензируемых научных изданий, рекомендуемых для публикации полученных в ходе диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата медицинских наук материалов.

ГЛАВА 1. КОМОРБИДНОСТЬ ОЖИРЕНИЯ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ФАРМАКОТЕРАПИЯ И ПЕРСОНИФИКАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ

(Обзор литературы)

1.1. Коморбидность ожирения и артериальной гипертонии: эпидемиология и медико-социальное значение.

Под коморбидностью понимают наличие у одного пациента двух и более заболеваний связанных между собой общими патогенетическими и генетическими механизмами [35]. Проблеме коморбидной паталогии в настоящее время уделяется особое внимание в связи с ее большой распространенностью, неблагоприятным прогнозом, увеличением смертности, инвалидизации и ухудшением качества жизни больных. При этом ведение таких пациентов в клинической практике остается одной из наиболее сложных задач [17,19,34,35,76,77].

Ожирение является одной из важнейших медико-социальных проблем, затрагивающих весь мир. Это связано, не в последнюю очередь, с большой распространенностью данной патологии, а также существенным негативным экономическим эффектом, обусловленным затратами государства на преодоление его негативных последствий [189,200].

Количество лиц с ожирением как в нашей стране, так и в мире неуклонно растет [15,19,61]. Согласно анализу, представленному в 7 докладе Организации Объединенных Наций, опубликованного в 2013 году - Российская Федерация находилась на 19 месте по распространенности ожирения и избыточной массы тела среди всех стран мира. При этом частота встречаемости ожирения составляла 24,1% среди взрослого населения страны [154]. В соответствии с данными, полученными в ходе многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ, в котором приняли участие 25 224 человек в возрасте от 25 до 64 лет, распространенность ожирения в российской популяции составила уже 29,7% [4].

В пользу негативного влияния ожирения в прогнозе других заболеваний, в первую очередь седечно-сосудистых, говорит и тот немаловажный факт, что начиная с 2013 года это заболевание включено в европейские [94,96], а позже и российские национальные рекомендации [19,35,45], как самостоятельный фактор риска сердечно-сосудистых событий.

Еще в исследовании INTERSALT было показано, что прибавка 4,5 кг массы тела способствует повышению систолического АД на 4,5 мм рт.ст [183]. Во Фремингемском исследовании наглядно демонстрировалась роль ожирения в генезе АГ [181]. В продолжении исследования отмечалось, что у 78% мужчин и 64% женщин с АГ есть ожирение, а также говорилось о негативной роли ожирения в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний [215].

Согласно целому ряду экспертных оценок, ожирение приводит к увеличению в 4 раза риска смертности от кардиоваскулярной патологии и иных заболеваний [4,49,96,108,117].

Таким образом, в настоящее время можно утверждать, что проблема частой встречаемости ожирения приобрела угрожающие масштабы во всем мире, при этом количество людей с лишним весом лишь неуклонно возрастает, что закономерно ведет к увеличению рисков возникновения и прогрессирования различных как сердечно-сосудистых, так и экстракардиальных заболеваний.

Артериальная гипертония занимает в Российской Федерации и во всем мире лидирующие позиции, как в списке самых распространенных заболеваний, так и среди факторов риска развития кардио- и цереброваскулярных осложнений, приводящих к инвалидизации и летальному исходу [3,10,15,52,78].

АГ выявляется примерно у 30-45% взрослого населения нашей планеты и у 35-45% граждан РФ [5,10,15,62,84,94,174]. Неблагоприятен и эпидемиологический прогноз по АГ. Так, считается, что к 2025 году распространенность этого заболевания вырастет еще на 15-20% [45,96].

Кроме того, АГ - один из важных факторов риска церебро- и кардиоваскулярных патологий: хронической сердечной недостаточности и инсульта, ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий, а также

хронической болезни почек и целого ряда заболеваний периферических артерий [67,87,89,95].

Коморбидность ожирения - часто встречающаяся ситуация в клинической практике. По данным приводимым Всемирной организацией здравоохранения, ожирение сопутствует у пациентов примерно сахарному диабету (44-57%), желчекаменной болезни (30%), ишемической болезни сердца (17-23%), артериальной гипертонии (17%), остеоартрозу (14%), а также злокачественным новообразованиям (11%) [4,63].

Одним из наиболее частых и медико-социально значимых вариантов коморбидной патологии является тандем ожирения и АГ. За последние годы в Российской Федерации, как и во всем мире, существенно возросло количество таких пациентов [4,10,94]. Согласно исследованию ЭССЕ-РФ [4], у каждого пятого человека в Российской Федерации выявляется сочетание ожирения и АГ, что значительно увеличивает риск возникновения кардио- и цереброваскулярных осложнений и смертности [4,94,117]. При этом не менее важно, что каждый из "компонентов" этой коморбидной патологии имеет огромное самостоятельное клиническое и социально-экономическое значение.

Одним из ключевых показателей эффективности лечения пациента с ожирением и сопутствующей АГ является достижение ЦУ АД [18,155,169,173,220,230]. Однако на практике поддержание должного уровня АД у пациента является непростой задачей. Согласно данным ряда авторов, стойкое достижение ЦУ АД наблюдается в мире у 20-45% больных АГ, в Российской Федерации - примерно у четверти пациентов с АГ [18,51,52,85,93,120,174].

При этом неконтролируемое течение АГ приводит к раннему повреждению органов-мишеней, повышению центрального аортального давления (ЦАД) и жесткости стенки сосудов, что существенно повышает риск возникновения кардио- и цереброваскулярных осложнений [14,62,63,78,86,90,203,212].

Исходя из вышесказанного, становится совершенно излишне подчеркивать необходимость как можно более скорого снижения артериального давления до целевого уровня, предотвращения развития и прогрессирования поражения

органов-мишеней и борьбу с факторами риска у пациентов с ожирением и сопутствующей АГ.

1.2. Современные возможности комбинированной антигипертензивной фармакотерапии у пациентов с ожирением и артериальной гипертонией

В современных европейских [96] и российских [45] рекомендациях по лечению пациентов с АГ, в том числе с сопутствующим ожирением, показана необходимость снижения АД до ЦУ менее, чем 140\90 мм рт. ст., а в возрасте менее 65 лет - менее 130\80 мм рт.ст. у большинства категорий пациентов. Целесообразность такого подхода продемонстрирована в ряде крупных рандомизированных исследований и объясняется в первую очередь снижением общей смертности и частоты сердечно-сосудистых осложнений [99,122,188,214].

Для достижения этой цели рекомендовано комбинированное использование антигипертензивных препаратов из разных групп, что обусловлено большей клинической эффективностью и более широким воздействием на основные механизмы повышения АД [55,72,96,114].

В то же время подход к подбору антигипертензивных препаратов должен быть максимально персонифицирован и индивидуализирован [29,50,75]. Необходимо учитывать не только антигипертензивную эффективность, но и наличие коморбидной патологии, в частности ожирения, которая также может оказывать влияние на фармакокинетику и фармакодинамику используемых лекарственных средств [28,34,35,76,214].

У пациентов с ожирением особенностями течения АГ являются гиперактивация ренин - ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпато-адреналовой системы (САС), за счет, прежде всего, синтеза в жировой ткани ангиотензина II и альдостерона - важных компонентов САС. Также у данной группы больных наблюдается склонность к повышению потребления и задержке натрия, что способствует гиперсимпатикотонии и

лептинорезистетности. Все это приводит к раннему и выраженному поражению органов, являющихся мишенями (сердца, сосудов, почек) [101,156].

Кроме того, необходимо учитывать, что гиперактивация РААС и воспаление связаны не в последнюю очередь с увеличением объема висцеральной жировой ткани. Этот гормонально-активный орган продуцирует, как известно, лептин, резистин, фактор некроза опухолей, интерлейкин-6 и другие активные цитокины, способствующие развитию инсулинорезистентности и активации перекисного окисления липидов. Как результат - развивается дисфункция эндотелия сосудов и повышается жесткость сосудистой стенки, что способствует развитию АГ и атеросклероза [20,100,101,102,145,161,190].

Учитывая многие звенья патогенеза коморбидности ожирения и АГ, предпочтение необходимо отдавать антигипертензивным средствам с высокой липофильностью, что может обеспечить дополнительный позитивный эффект, связанный с уменьшением продукции прогипертензивных и атерогенных факторов. Кроме того, немаловажно учитывать и влияние антигипертензивных препаратов на массу тела больных при длительном лечении.

Основываясь на современных взглядах на антигипертензивную фармакотерапию у больных АГ с ожирением, необходимо, в первую очередь, выбирать препараты улучшающие как прогноз так и качество жизни пациента. В этой связи предпочтительными являются блокаторы РААС – иАПФ и БРА, БКК и диуретики [19,27,35,45,53,56,71,72,80,96,147].

иАПФ замедляют деградацию брадикинина и значительно уменьшают активность РААС как в плазме, так и втканях. Кроме того, лекарственные средства этой группы не имеют отмеченного негативного влияния на обмен углеводов, липидов и пуринов. В крупных исследованиях SOLVD и HOPE [116,142] отмечалось достоверное уменьшение количества новых эпизодов возникновения сахарного диабета, а также снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ожирением и АГ (BRILLIANT, EUCLID, MICRO-HOPE) [139,158]. Ингибиторы АПФ также улучшают функцию эндотелиальной части стенки сосуда, что обеспечивает ангиопротективный

эффект, а также противоспалительным и антиатерогенным действием. В ряде крупных клинических исследований было установлено, позитивное влияние терапии иАПФ на динамику комплекса интима-медиа в сонной артерии больных с атеросклерозом [140,205].

БРА снижают активность РААС без замедления деградации брадикинина. При этом они оказывают выраженный кардио- и ангиопротективный эффект — уменьшают ГЛЖ и размер комплекса интима-медиа в сонных артериях, а также объем крупных атеросклеротических бляшек . Также характерной чертой БРА является наилучший профиль переносимости и наибольшая приверженность пациентов к лечению[128,141,227].

Антагонисты кальция еще одна группа, которая по данным нескольких мета анализов может быть эффективна для профилактики сердечно-сосудистых событий у больных с ожирением, в том числе и усиливая общую эффективность блокаторов РААС и снижая сердечно-сосудистые риски [39,44,103,121].

Другой часто используемый класс антигипертензивных препаратов - диуретики в ряде исследований показал менее выраженные антигипертензивные эффекты, чем блокаторы РААС при применении у пациентов с ожирением и АГ [143,178]. Кроме того, нужно учитывать, что у данной группы больных и АГ предпочтительнее использование метаболически максимально нейтральных диуретиков, таких, как хлорталидон и индапамид [48,143].

Использование бета-блокаторов также может быть эффективно, особенно в составе комбинированной терапии, хотя препараты этой группы следует использовать преимущественно при сочетании ишемической болезни сердца и АГ и/или хронической сердечной недостаточности, а также при наличии у пациента тахиаритмий, что являлось критерием исключения в нашем исследовании. Кроме того бета-блокаторы, кроме высокоселективных могут негативно влиять на углеводный и липидный обмен [22,57,73].

В исследованиях MERSY и АЛМАЗ продемонстрирована возможность эффективного использования антагониста имидазолиновых рецепторов моксонидина в случае коморбидности ожирения и АГ. Препарат благоприятно

влиял на метаболический профиль, статистически значимо снижая индекс массы тела и улучшая показатели липидного и углеводного обменов [70,88,165].

Данные о применении у больных с исследуемой патологией антагонистов минералокортикоидных рецепторов противоречивы, однако их назначение может быть оправдано наличием гиперальдостеронизма и/или резистентной артериальной гипертонии у лиц с ожирением [118,147,201].

В любом случае комбинация антигипертензивных средств для больного с ожирением должна подбираться с учетом индивидуальных особенностей и сопутствующих заболеваний. Следует также отметить, что в большом количестве крупных клинических исследований у данной категории пациентов была показана высокая антигипертензивная и органопротективная эффективность комбинации блокаторов РААС с БКК, как основы двух- или трехкомпонентной терапии [27,115,203,212,213].

Вместе с тем даже при использовании двух- или трехкомпонентной терапии, включающей иАПФ или БРА с БКК, у многих больных АГ и ожирением часто не удается достичь целевого уровня АД [58,116,204]. Недостаточная эффективность антигипертензивных препаратов нередко может быть связана с особенностями их метаболизма у различных пациентов и зависеть от большого количества факторов, считая детерминированные генетически.

1.3. Роль в персонификации фармакотерапии системы детоксикации ксенобиотиков.

Одной из самых важных задач, которую должен ежедневно решать практикующий врач, является обеспечение максимальной эффективности и безопасности лекарственной терапии. Одним из путей решения данной проблемы является максимально возможная персонификация лечения больного. В этой связи необходимо не только понимать иметь исчерпывающее представление о фармакокинетике и фармакодинамике выбранных лекарственных препаратов, но

и о генетических особенностях пациента и наличии у него сопутствующих заболеваний.

Кроме того, индивидуальные характеристики генотипа часто являются основной причиной нежелательных лекарственных реакций – патологического ответа организма человека на медикаменты [40,47]. Все это послужило основой возникновения и развития фармакогенетики, как области науки и последующего формирования персонализированного подхода в медицине.

Персонализированный подход к оказанию медицинской помощи, подразумевает четкий учет индивидуальных характеристик больных, для чего формируются подгруппы с обследуемыми, разделенными в зависимости от имеющейся предрасположенности к различным болезням и типа индивидуального ответа на планируемое вмешательство [7,25,37,38,43,46,52,65,92]. В последние время все больше внимания уделяется такому персонифицированному подходу к лечению больных с различной патологией, основу которого составляют методы направленного пациент-ассоциированного лечебно-диагностического воздействия, учитывающего влияние генетических, экономических, внешнесредовых и региональных факторов [23,50,67,74,82,83].

Сами технологии индивидуализации лечения такие, как, например, применение препарата на основе предварительного учета индивидуальных аспектов пациента, были теоретически обоснованы во второй части прошлого века, но на настоящий момент они становятся все более доступны для практического здравоохранения. К числу таких методик, в частности, относится относится генетическое тестирование.

Фармакокинетика препаратов имеет определенные этапы: всасывание, распределение, лекарственные превращения или биотрансформация и выведение. И все они контролируются определенными генами, что дает различным полиморфизмам этих генов возможность так или иначе влиять на все перечисленные выше процессы, выраженно изменяя их характеристики как качественные, так и количественные [47,74,153,169,182,195,196].

Таким образом, основой персонализированной медицины является выявление индивидуальных, в том числе и генетических особенностей конкретного пациента. Такой подход позволяет в значительной степени повлиять на эффективность лечения и повысить его безопасность, заранее спрогнозировав фармакологический ответ на введение препарата. Кроме того, коррекция терапии — изменение используемой дозы медикамента, пути его введения, частоты и кратности приема или его отмены с заменой на другое действующее вещество, возможна при определении соответствующего полиморфного варианта, если доказано его влияние на изменение фармакокинетики и фармакодинамики препарата, может требовать [23,74]. Использование подобного подхода в реальной клинической практике максимально индивидуализирует фармакотерапию.

Немаловажное значение в клинической практике имеют разнообразные полиморфные варианты генов, отвечающих за работу ферментативных систем метаболизирующих лекарственные средства. Например, наличие выраженного генетического полиморфизма свойственно для семейства генов, которые кодируют белки-ферменты, метаболизирующие медицинские препараты, главным образом - изоферменты цитохрома Р-450, которые также называют системой детоксикации ксенобиотиков [30,144,152,181,202].

Согласно современным представлениям, около 60% всех лекарственных средств окисляются при участии ферментативной системы цитохрома Р-450. Активность изоформ цитохрома Р-450 индивидуальна и зависит от полиморфизма генов, кодирующих ферменты [40,47,109,144,152,202,216].

В зависимости от скорости метаболизма лекарственных средств всех людей можно разделить на три конкретные группы [74,182,196]:

1. «Экстенсивные» метаболизаторы – к ним относят пациентов с наиболее распространенной в популяции скоростью лекарственных превращений, обычно это гомозиготы по «дикому» аллелю исследуемого гена, кодирующего фермент. В большинстве случаев, экстенсивных метаболизаторов наибольшее количество в популяции.

2. «Медленным» метаболизаторам присуща сниженная скорость лекарственных превращений. Они, обычно, или гомозиготы (если вариант наследования аутосомно-рецессивный), или гетерозиготы (если вариант наследования аутосомно-доминантный) по «медленному» аллельному варианту исследуемого гена. Для этих больных характерно воспроизведение «дефектного фермента», а иногда и полное отсутствие его синтеза, что в клинике определяется снижением активности фермента вплоть до полного отсутствия. У данной группы пациентов отмечено накопление в организме препаратов накапливаются в больших концентрациях, чем у «экстенсивных» метаболизаторов, что способствует выраженным побочным реакциям на препарат и общему усилению его клинического эффекта. Таким образом для «медленных» метаболизаторов нужно намного более тщательно осуществлять подбор дозы лекарственного средства: в сравнении с «экстенсивными» метаболизаторами меньшее количество действующего вещества.

3. «Быстрые» метаболизаторы – третий тип, у которого препараты проходят лекарственные превращения с повышенной скоростью. Как правило, по «быстрому» варианту аллеля исследуемого гена это гомозиготы (при аутосомно-рецессивном варианте наследования) или гетерозиготы (при аутосомно-доминантном варианте наследования). Концентрация препарата у лиц из этой группы обычно недостаточна для требуемого клинического , что требует увеличения дозы выше среднестатистической.

Учет всех этих особенностей для персонализированного подхода к пациентам с различными заболеваниями позволяет повысить общую эффективности лечения и улучшить профиль безопасности фармакотерапии [23,25,74]. Это важно для большинства лекарственных средств, в том числе и антигипертензивных.

В этой связи важным представляется учет генетически детерминированных особенностей реакции человека на введение в организм лекарственных средств, включая антигипертензивные препараты. Показано, что полиморфизм различных генов, участвующих в метаболизме ряда препаратов, может оказывать немалое

влияние на их конечный клинический эффект ослабляя или, напротив, усиливая его [2,7,60,198,207,226]. Особые трудности при этом возникают у пациентов с коморбидной патологией, в частности с артериальной гипертонией, метаболическими нарушениями и ожирением, у которых достаточно сложно добиться оптимального антигипертензивного эффекта [7,74,198,210], и сложность эта не в последнюю очередь может быть обусловлена индивидуальными особенностями генов системы детоксикации ксенобиотиков.

Особенности учета генетического полиморфизма изофермента CYP2C9 в антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертонией и ожирением

С активностью фермента CYP2C9 ряд авторов связывают изменения концентрации и биодоступности некоторых препаратов [148,152,185,193,202]. На данный момент известны шесть структурных полиморфизмов гена [144,175,224], лишь два из которых характерны для лиц принадлежащих к белой расе: мононуклеотидная замена цитозина (С) на тимин (Т) в третьем экзоне гена в позиции 416, что реализуется фенотипически заменой аргинина на цистеин в ферменте (Arg144Cys), и мононуклеотидная замена цитозина (С) аргинин(А) в седьмом экзоне гена в позиции 1061, что обеспечивает замену изолейцина на лейцин (Ile359Leu). Эти аллельные варианты гена CYP2C9 также называют - *1 («дикий» аллель), *2 (Arg144Cys) и *3 (Ile359Leu).

Кроме того, имеются данные о снижении каталитический активности фермента при наличии аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3, относительно аллеля CYP2C9*1 на 12% и 5%, соответственно [202]. Хорошо изучено влияние "медленных" вариантов *2 и *3 на метаболизм варфарина, клиренс которого они замедляют, увеличивая тем самым концентрацию препарата в организме. [2,208,226].

Известно также о воздействии разных полиморфизмов CYP2C9 на фармакокинетику БРА. Так, установлено, что наличие аллелей *2 и *3 часто

приводит к замедлению метаболизма препаратов этой группы, увеличивая тем самым их концентрацию и снижая клиренс [222,133,135,159,194]. В таких ситуациях может значительно меняться их действие и клиническая эффективность.

Результаты исследований о взаимосвязи генетического полиморфизма исследуемых генов и фармакодинамики БРА немногочисленны и противоречивы. Показано, что при полиморфном варианте CYP2C9 *1/*3 достоверно увеличивается период полувыведения лозартана и отмечено не достигшее статистической значимости увеличение периода полувыведения валсартана [155]. О роле CYP2C9 говорится и в работе Yang R., проведенной среди азиатской расы [230].

Вместе с тем необходимо отметить, что исследований, посвященных клиническому изучению эффективности валсартана, в том числе в комбинации с другими антигипертензивными препаратами, у пациентов с ожирением и артериальной гипертонией ранее не проводилось. Нами не было обнаружено сведений о взаимосвязи полиморфных вариантов гена CYP2C9 и клинической эффективности иАПФ и антагонистов кальция.

Особенности учета генетического полиморфизма изофермента CYP11B2 в антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертонией и ожирением

Другой цитохром из семейства Р-450 - CYP11B2, или альдостеронсинтаза, также представляет интерес, так как, не участвуя напрямую в фармакодинамике блокаторов РААС, этот фермент регулирует синтез альдостерона. CYP11B2 активируется при взаимодействии ангиотензина II с ангиотензиновыми рецепторами 1 типа (АТ-1) коры надпочечников, приводя к повышению секреции альдостерона [228]. В свою очередь, согласно данным многочисленных исследований высокий уровень альдостерона способствует повышению риска сердечно-сосудистых событий, таких как острое нарушение мозгового

кровообращения и различные проявления клиники ишемической болезни сердца [97,173]. Кроме того, показано, что избыточный уровень альдостерона способствует повышению показателей жесткости сосудистой стенки [97], что является дополнительным неблагоприятным фактором сердечно-сосудистых событий. Таким образом, все чаще высокий уровень альдостерона рассматривается, как самостоятельный фактор кардио-васкулярного риска.

Альдостеронсинтаза — митохондриальный фермент, который кодируется геном CYP11B2 (цитохром P450, семейство 11, подсемейство B, полипептид 2). Этот ген располагается на 8-й хромосоме и регулирует синтез альдостерона. CYP11B2 как фермент участвует в трех реакции синтеза альдостерона из дезоксикортикостерона: 11-гидроксилирование, 18-гидроксилирование и 18-окисление. Участие гена CYP11B2 реализует последнюю стадию синтеза альдостерона из дезоксикортикостерона. Ген CYP11B2 включает в себя восемь интронов и девять экзонов.

К настоящему времени наиболее полно исследована однонуклеотидная замена цитозина (C) на тимин (T) в 344-м положении (344 T/C), имеющая кодификатор rs1799998. По данным базы Национального центра биотехнологической информации (NCBI), однонуклеотидные последовательности гена CYP11B2 были идентифицированы в разных популяциях: европейских, азиатских и африканских [130,153,154,177].

Согласно последним исследованиям, наличие T-аллеля (*2) в полиморфизме гена CYP11B2 оказывает существенное влияние на количество альдостерона, повышая его уровень в плазме [129,131,157,187]. Это приводит к увеличению частоты сердечно-сосудистых заболеваний в целом [64,119,131,157,206] и АГ в частности [7,59,106,107,110,125,127,137,151,157,163,164,166,183,199,218], в том числе и у пациентов с ожирением[171,218,221].

По данным, полученным различными авторами, степень антигипертензивного ответа на терапию различными блокаторами РААС может разниться в зависимости от гаплотипа CYP11B2. В исследовании V. Fontana и соавторов показано большее снижение уровня альдостерона при резистентной

АГ и применении спиронолактона при полиморфном варианте *2/*2 [186]. По данным ряда авторов, лечение спиронолактоном больных сердечно-сосудистой патологией, было более эффективно при гомозиготном генотипе *2/*2, чем у носителей генотипа *1/*1 [137,206]. X. Ji в 2015 году исследовал влияние полиморфизмов CYP11B2 на антигипертензивную эффективность валсартана у китайцев с АГ, выявив лучший антигипертензивный ответ на терапию у пациентов с полиморфизмом *2/*2 [170]. По ранее полученным H. Yu результатам, при назначении иАПФ пациентам с наличием аллеля T, наблюдалось стойкое снижение диастолического АД [167]. Изучалась также роль полиморфизма гена CYP11B2 -344C/T С.А. Тихоновой и соавторами. При этом наблюдался недостаточный контроль АГ при наличии Т-аллеля (*2) вне зависимости от выбора антигипертензивной терапии [79].

Особенности действия блокаторов РААС в комбинации с другими классами антигипертензивных средств в терапии пациентов с ожирением и АГ, в том числе с учетом генетических особенностей, до сих пор окончательно не исследованы. Кроме того, остается открытым вопрос о подборе оптимальной комбинации лекарственных препаратов у пациентов с ожирением и АГ в зависимости от полиморфизма генов системы детоксикации ксенобиотиков.

Учитывая это, в данной диссертационной работе мы поставили перед собой задачу определить особенности динамики исследованных показателей СПАД, жесткости стенки сосудов и ЦАД у лиц с ожирением и сопутствующей АГ в зависимости от полиморфизма генов CYP2C9 и CYP11B2 на фоне выбранной антигипертензивной терапии. Также мы решили сравнить антигипертензивную и органопротективную эффективность комбинаций БРА и иАПФ с антагонистом кальция, у данной категории пациентов, определив оптимальный вариант комбинации лекарственных препаратов в зависимости от некоторых особенностей генотипа пациентов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика больных

Вначале этапе нашего исследования были обследованы 160 человек из русского населения Краснодарского края - 103 (64%) женщины и 57 (36%) мужчин с ожирением и сопутствующей АГ. Медиана возраста обследованных составила 55-64 года.

Клиническими базами исследования были ГБУЗ «ГП №7 г. Краснодара» и ГБУЗ «КБСМП г. Краснодара» МЗ КК. Выделение ДНК и определение полиморфных вариантов генов проводились в лаборатории молекулярно - генетических исследований кафедры биологии с курсом медицинской генетики ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Всем пациентам разъяснялась суть исследования и было получено информированное добровольное согласие на участие в нем.

Критериями включения были:

- неконтролируемая АГ 1-2 степени (АД ≥ 140\90 мм рт. ст. несмотря на наличие антигипертензивной терапии, включавшей блокаторы РААС и/или БКК, диуретики);
- абдоминальное ожирение (определялось как окружность талии ≥ 80 см и ≥ 94 см у женщин и мужчин соответственно) и индекс массы тела ≥ 30 кг\м^2;
- возраст обследованных 18-75 лет;
- наличие информированного добровольного согласия больных на участие в исследовании по утвержденной на заседании локального этического комитета форме.

В исследование не включались пациенты с:

- стенокардией напряжения II и выше функционального класса;

- наличием в анамнезе инфаркта миокарда и/или острого нарушения мозгового кровообращения;
- хронической сердечной недостаточностью выше I функционального класса по классификации NYHA;
- симптоматическими АГ, гемодинамически значимыми нарушениями проводимости и сердечного ритма;
- острыми и хроническими патологиями печени и почек (ХБП 3-5 стадии);
- другими заболеваниями, обеспечивающими неблагоприятный прогноз в краткосрочной перспективе;
- противопоказаниями к приему или индивидуальной непереносимостью выбранных для изучения препаратов.

Для исключения вторичного генеза АГ велся сбор и анализ данных анамнеза, включавших данные предшествовавших клинических, инструментальных, лабораторных исследований (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование сердца, щитовидной железы и почек, рентгенография, компьютерная или магнитно-резонансная томография при наличии показаний и других).

Исследование являлось проспективным и рандомизированное, проводилось открвто и в параллельных группах срав. Ход исследования графически визуализирован на рисунке 2.1.

Проводилась рандомизация методом «конвертов» всех вошедших в исследование больных на 2 равные группы:

1 группа (n=80 человек) – пациенты, получавшие в дальнейшем фиксированную комбинацию амлодипина и валсартана (Вамлосет, KRKA, Словения) в дозах 5-10\80-160 мг/сутки, утром;

2 группа (n=80 человек) – больные, которым назначалась фиксированная комбинация амлодипина и периндоприла (Дальнева, KRKA, Словения) в дозах

5-10\4-8мг/сутки, утром.

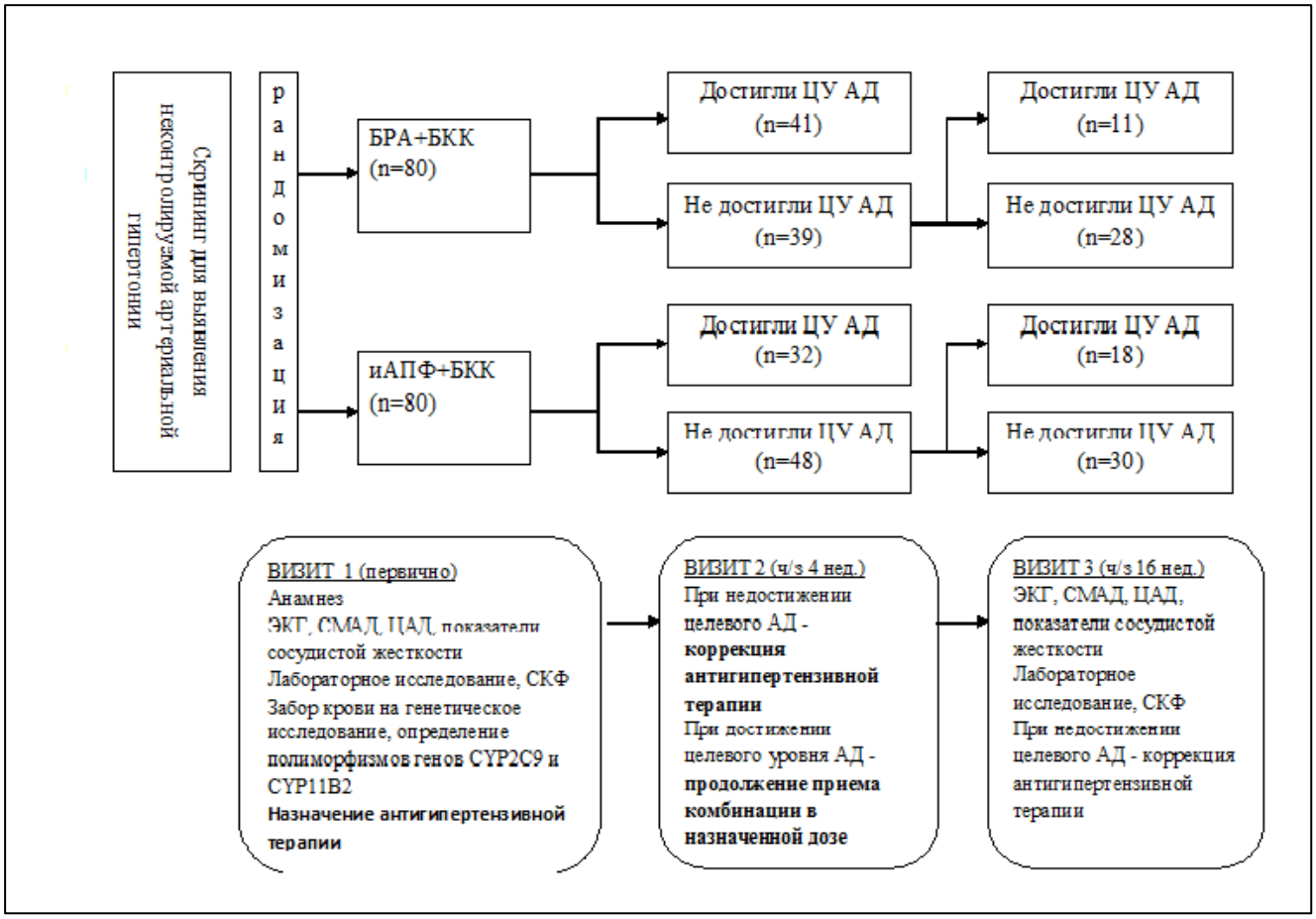

Рисунок 2.1. Дизайн исследования.

На момент начала исследования в обеих групп обследуемые не имели существенных различий по основным анамнестическим, клиническим и антропометрическим параметрам (таблица 2.1.).

В соответствии с дизайном исследования (см. рисунок), при недостаточной антигипертензивной эффективности терапии через 4 недели осуществлялась ее коррекция с увеличением дозы используемых препаратов. Через 16 недель оценивались уровень офисного систолического и диастолического АД, частота достижения больными ЦУ АД (<140\90 мм рт. ст.), а также динамика показателей суточного мониторирования АД, ЦАД и жесткости сосудистой стенки. Через 16 недель обследование средние дозы лекарственных средств составили составили: для валсартана - 145,8 мг\сутки, периндоприла - 6,1 мг/сутки, амлодипина - 7,9 мг/сутки в первой и 8,1 мг\сутки во второй группах.

Также, в соответствии с действующими клиническими рекомендациями больным при необходимости назначалась липидснижающая терапия.

Таблица 2.1.

Клиническая характеристика пациентов с АГ и сопутствующим ожирением до начала приема комбинированной антигипертензивной терапии

Показатель	Группа № 1. (n=80)	Группа № 2. (n=80)
Возраст, в годах	64 (55-67)	63 (56-66)
Длительность АГ, в годах	10 (7-12)	9 (6-11)
Количество мужчин, n (%)	32 (40)	25 (31,3)
Количество женщин, n (%)	48 (60)	55 (68,7)
Офисное систолическое АД, мм рт.ст.	159 (154-165)	158 (153-164)
Офисное диастолическое АД, мм рт.ст.	97 (91-110)	94 (90-108)
ИМТ, кг\м^2	33,7 (30,2 - 35,5)	32,7 (30,5 - 34,9)
ЧСС, уд\мин.	83 (80-88)	85 (81-87)
Другие сопутствующие заболевания (в стадии ремиссии) анамнестически		
Хроническая болезнь почек, n=x	31	29
Остеоартроз позвоночника, n=x	39	35
Хронические гастропотии, n=x	19	20
Хронический панкреатит, n =x	12	14
Хронический холецистит, n=x	9	7
Хроничская обструктивная болезнь легких, n=x	4	3

2.2. Методы исследования

Для оценки полученных параметров СМАД, жесткости сосудистой стенки, ЦАД, и их дальнейшей динамики на фоне проводимой медикаментозной терапии осуществляли комплексное обследование больных, используя клинические и инструментальные методики.

1. Антропометрические измерения: рассчет индекса массы тела (ИМТ) с использованием формулы Кетле: ИМТ = вес\рост^2 (кг\м^2); окружности талии и бедер (ОТ и ОБ соответственно); соотношения ОТ/ОБ.

2. Электрокардиограмму регистрировали в 12 отведениях («SCHILLER CARDIOVIT AT-102», Швейцария).

3. СМАД осуществляли с использованием аппаратного комплекса для мониторирования АД (производитель ООО «Петр Телегин» BPLab Vasotens, Россия). Измерения проводились без ограничения свободной двигательной активности. АД измеряли каждые 25 минут днем, и каждые 50 минут в ночные часы (ночным временем считали промежуток 22:00- 06:00).

Оценивались как дневные и ночные, так и среднесуточные показатели [3,174,175]. Повышенным АД расценивали превышение его среднесуточного значения 130\80 мм рт.ст., среднедневного – 135\85 мм рт.ст., средненочного – 120\70 мм рт.ст. Показатели АД считали нормальными <130\80 мм рт.ст. (в среднем за сутки), <135\85 мм рт.ст. (днем) и <120\70 мм рт.ст. (ночью).

Вариабельность (Вар) АД определяли как стандартное отклонение АД от средних показателей в заданный интервал времени. Повышенной считалась Вар АД для САД днем выше 15 мм рт.ст., ДАД – 14 мм рт.ст., ночью – выше 15 и 12 мм рт.ст.соответственно.

Индексом времени (ИВ) нагрузки АГ считали процент измерений, превышавших нормальные значения. Повышенный ИВ для САД определялся более 20% в дневные и более 10% в ночные часы, для ДАД – более 15% в дневные и более 10% в ночные часы. АГ считали стабильной если ИВ был 50% и более в течение суток.

Утреннюю динамику оценивали с 4 до 10 часов утра. Величина утреннего подъема (ВУП) АД считалась нормальной, при значении менеea 56,5 мм рт.ст. Скорость утреннего подъема (СУП) АД оценивалась в пределах нормы, если она не превышала 10 мм рт.ст.

Для учета показателей суточного (циркадного) ритма АД использовали величину суточного индекса (СИ), рассчитывая его по формуле:

СИ = 100% х (АДд – АДн) / АДд

Исходя из полученных значений СИ определяли один из четырех вариантов циркадной динамики АД:

- «Night-peaker» - отрицательное значение СИ, значительное повышение АД в ночные часы;
- «Over-dipper» - динамика с СИ > 20%, АД снижено в ночные часы больше нормы;
- «Non-dipper» - динамика с СИ < 10%, АД недостаточно снижается ночью;
- «Dipper» - СИ = 10-20%, характеризует оптимальное (физиологическое) снижение АД в ночное время [32].

4. Жесткость сосудистой стенки и ЦАД исследовали с помощью аппарата BPLabVasotens (Россия). Для параметров ригидности артерий оценивали среднесуточные значения, в частности время распространения отраженной волны (RWTT, м\с), средняя оценочная скорость распространения пульсовой волны в аорте (Pulse Wave Velocity - PWVao, м\с), приведенные к САД 100 мм рт.ст. и ЧСС 60 уд\мин величины (RWTT пр, м\с и PWVao пр, м\с) и индекс аугментации (AIx, %); рассчитывались такие параметры ЦАД, как систолическое (САДао, мм рт.ст.) и диастолическое давление в аорте (ДАДао, мм рт. ст.), среднее аортальное давление (АДао ср, мм рт.ст.), аортальный индекс аугментации (AIxao, %). Учитывали определенные в настоящее время для показателей, демонстрирующих жесткость сосудистой стенки и центрального АД, диапазоны возрастных значений нормы [68] (таблица 2.2.).

5. Генетические методы исследования включали в себя определение полиморфизма генов цитохромов CYP2C9 и CYP11B2 (альдостеронсинтазы) с помощью методики полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Полиморфизмы генов CYP2C9 и CYP11B2 выделяли из цельной венозной крови. Кровь забирали в стерильных условиях с использованием одноразовых пробирок с ЭДТА в качестве антикоагулянта. Для выделения ДНК из лейкоцитов был выбран метод фенольно-хлороформной экстракции.

Геномную ДНК пациентов выделяли с помощью набор реагентов из комплекта «Нуклеосорб» («Праймтех», РБ) в варианте В, используемого для экстрагирования геномной ДНК из клеток лейкоцитов цельной крови.

Для реализации аллельной дискриминации выбранного маркера использовали систему реагентов, включавшую наборы праймеров и зондов производства «Синтол», Россия. Для амплификации ДНК применяли ампфлификатор RotorGene-Q (производство «Qiagen», Германия).

Таблица 2.2.

Нормальные значения величин, характеризующих жесткость сосудистой стенки и ЦАД, учитывая возраст и пол обследуемых.

Возраст, года	Мужчины	Женщины
PWV, м\с		
<34	7,9 (7,7-8,2)	7,8 (7,5-8,1)
35-49	8,6 (8,3-8,9)	8,3 (8,1-8,5)
50-64	9,5 (8,1-10,8)	8,3 (7,8-8,8)
>65	-	8,4 (7,6-9,2)
AIx, (к ЧСС 60 и САД 100), %		
<34	9 (-5,5-24,7)	11,4 (3,9-18,8)
35-49	17,8 (9,04-26,6)	19,7 (9,4-30,2)
50-64	23,5 (-0,5-47,5)	27,1 (10,5-43,7)
>65	-	33,9 (8,9-58,9)
САД ао, мм рт.ст.		
<34	107 (99,2-116,0)	103,2 (99,8-106,8)
35-49	104,8 (102,4-107,2)	103,6 (99,9-107,2)
50-64	114,6 (91,6-137,7)	112,6 (108,0-117,2)
>65	-	107,1 (93,1-121,1)
ДАД ао, мм рт.ст.		
<34	71,4 (68,8-74,0)	70,4 (67,8-72,7)
35-49	72,8 (70,4-75,2)	69,8 (65,9-73,6)
50-64	81,1 (61,2-101,2)	73,9 (69,2-78,5)
>65	-	72,6 (67,6-77,6)

Для гена CYP2C9 определяли мутации варианта Arg144Cys - CYP2C9*2 (rs1799853), а также Ile359Leu - CYP2C9*3 (rs1057910). Для CYP11B2 C-344T - CYP11B2*2 (rs1799998). Дикий аллель для каждого из исследованных генов обозначался, как CYP2C9*1 и CYP11B2*1 соответственно.

6. Статистические методы использовались для последующей обработки данных набранных в ходе проведенного исследования с использованием компьютерных программ для анализа данных Statistica 12 (StatSoftInc, США), Microsoft Excel 2010 (Microsoft Office, США). Данные количественных показателей представлены висследовании как интерквартильные интервалы и медианы. Значимость имеющихся различий среди количественных показателей статистически оценивалась критерием Вилкоксона (для зависимых групп) и критерием Манна – Уитни (для независимых групп). Для сравнения качественных показателей в выборках использовали $\chi 2$-критерий (модификация Пирсона). Был исходно установлен уровень значимости различий - $p<0,05$.

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЖЕСТКОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ, ЦЕНТРАЛЬНОГО АОРТАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ CYP2C9 И CYP11B2 У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

К независимым факторам повышения риска кардио-васкулярных событий и неблагоприятного прогноза у больных АГ относят нарушения СПАД, возрастание жесткости сосудистой стенки и ЦАД. Повышение таких показателей СПАД, как вариабельность АД, скорость, величина подъема АД в утренние часы, а также наличие у пациентов патологических вариантов профиля АД «night-peaker» и «non-dipper» существенно увеличивают риск кардио-васкулярных катастроф: инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения, сердечной недостаточности и различных нарушений ритма и проводимости.

Это является особенно важным, когда речь идет о пациентах с коморбидной патологией, и в частности, при сочетании ожирения и АГ. Коморбидность следует также учитывать при подборе комбинированной антигипертензивной терапии, эффективность которой в свою очередь может зависеть от многих факторов, в том числе полиморфизмов генов системы детоксикации ксенобиотиков.

Кроме того на сегодняшний день связь особенностей СПАД, показателей характеризующих изменения жесткости сосудистой стенки, а также ЦАД с наличием конкретных полиморфных вариантов генов у пациентов с ожирением и АГ освещена недостаточно и требует дополнительных исследований.

В связи с этим нами был проведен анализ динамики СМАД, ЦАД и величин жесткости сосудистой стенки исходя от полиморфизмов генов CYP2C9 и CYP11B2 у больных ожирением и коморбидной АГ.

3.1. Особенности распределения полиморфных вариантов генов CYP2C9 и CYP11B2 у пациентов с ожирением и артериальной гипертонией

Анализ результатов показал следующее распределение полиморфизмов гена CYP2C9 среди обследованных: *1*1 - у 67,5%, *1*2 - у 19,4%, *1*3 - у 13,1% пациентов. Лиц с полиморфизмами *2*3, *2*2 и *3*3 выявлено не было, что может объясняться малым размером выборки, с одной стороны, и редкой встречаемостью данных полиморфизмов в исследуемой популяции – с другой (таблица 3.1.).

Таблица 3.1.

Распределение полиморфизмов гена CYP2C9 среди обследованных лиц

Полиморфизм	Количество пациентов n (%)
CYP2C9 *1*1	108 (67,5)
CYP2C9 *1*2	31 (19,4)
CYP2C9 *2*2	0 (0)
CYP2C9 *1*3	21 (13,1)
CYP2C9 *3*3	0 (0)
CYP2C9 *2*3	0 (0)

Для гена CYP11B2 распределение полиморфизмов среди обследованных составило: *1*1 - у 25,6%, *1*2 - у 37,5%, *2*2 - у 36,9% пациентов (таблица 3.2.).

Таблица 3.2.

Распределение полиморфизмов гена CYP11B2 среди обследованных лиц

Полиморфизм	Количество пациентов n (%)
CYP11B2 *1*1	41 (25,6)
CYP11B2 *1*2	60 (37,5)
CYP11B2 *2*2	59 (36,9)

Установленное нами распределение полиморфных вариантов исследуемых генов среди обследованных пациентов в целом соответствовало тенденциям, наблюдаемым среди представителей европейской популяции [120].

3.2. Особенности суточного профиля артериального давления у пациентов с ожирением и артериальной гипертонией в зависимости от полиморфных вариантов генов CYP2C9 и CYP11B2

При разделении обследованных на группы в зависимости от полиморфного варианта гена CYP2C9 наблюдались сходные значения исходных показателей СПАД, при всех трех выявленных полиморфизмах (таблица 3.3.).

Обращало на себя внимание превышение большинством показателей СПАД установленной для них нормы [68].

При учете особенностей исходных СПАД у пациентов с ожирением и артериальной гипертонией тоже не было никаких выявленных статистически значимых различий и в зависимости от полиморфного варианта второго из исследованных генов - CYP11B2 (таблица 3.4.). При этом все исследованные показатели СПАД превышали нормативные величины, как и в случае с геном CYP2C9 при всех трех полиморфных вариантах.

Не было также установлено зависимости частоты встречаемости соответствующих типов СПАД от различных вариантов полиморфизма гена CYP2C9 (рисунок 3.1.).

Обращало на себя внимание и аналогичное распределение суточных профилей АД у больных в группах, сформированных в зависимости от полиморфного варианта гена CYP11B2 (рисунок 3.2.).

Таким образом, независимо от полиморфизмов генов CYP2C9 и CYP11B2, наиболее частым СПАД во всех трех группах для каждого из исследованных генов являлся патологический «non-dipper», свидетельствующий о недостаточном ночном снижении АД.

Варианты «dipper», «night-peaker» и «over-dipper» также регистрировались фактически с одинаковой частотой при всех исследованных полиморфизмах генов.

Кроме того, сопоставимое разделение по количественному составу вариантов СПАД в дальнейшем также способствовало объективизации результатов исследования.

Отсутствие статистически значимых различий показателей СПАД и самих вариантов суточного профиля делало исследованные группы более однородными, а исследование объективным.

Это было характерной особенностью для всех параметров суточного профиля АД, включенных в исследование, что дополнительно играло положительную роль в достоверности полученных результатов.

Таблица 3.3.

Особенности показателей СПАД у пациентов с ожирением и АГ в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9

Полиморфизм	CYP2C9 *1/*1 (n=108)	CYP2C9 *1/*2 (n=31)	CYP2C9 *1/*3 (n=21)	p
Показатель	Исходно	Исходно	Исходно	
САД 24, мм рт.ст.	157 (149-164)	154 (150-155)	156 (151-161)	нд
ДАД 24, мм рт.ст.	94 (86-96)	91 (90-92)	93 (88-95)	нд
САДд, мм рт.ст.	160 (150-169)	155 (150-162)	156 (152-163)	нд
ДАДд, мм рт.ст.	94 (88-96)	91 (90-93)	93 (90-97)	нд
ИВ САДд,%	93 (79-100)	93 (77-92)	92 (79-96)	нд
ИВ ДАДд,%	83 (74-90)	86 (80-92)	88 (74-95)	нд
ВарСАДд, мм рт.ст.	20 (15-25)	21 (16-25)	20 (15-24)	нд
ВарДАДд, мм рт.ст.	17 (12-21)	16 (12-20)	18 (12-20)	нд
САДн, мм рт.ст.	151 (137-160)	149 (135-152)	153 (137-163)	нд
ДАДн, мм рт.ст.	89 (79-93)	85 (80-89)	86 (80-90)	нд
ИВ САДн,%	90 (83-95)	89 (67-95)	90 (84-96)	нд
ИВ ДАДн,%	80 (56-93)	78 (74-83)	82 (77-87)	нд
ВарСАДн, мм рт.ст.	18 (12-22)	18,5 (15-22)	20 (15-22)	нд
ВарДАДн, мм рт.ст.	18 (10-21)	19 (13-22)	19 (10-24)	нд
ВУП САД, мм рт.ст.	53 (43-60)	58 (44-67)	55 (49-62)	нд
ВУП ДАД, мм рт.ст.	38 (27-50)	38 (26-44)	42 (30-47)	нд
СУП САД, мм рт.ст./ч	16 (13-18)	18 (14-21)	15 (13-17)	нд
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	14 (11-20)	13 (9-18)	12 (10-18)	нд

Примечание: здесь и далее нд – различия между исследованными показателями статистически недостоверны ($p \geq 0,05$).

Таблица 3.4.

Особенности показателей СПАД у пациентов с ожирением и АГ в зависимости от полиморфизма гена CYP11B2

Полиморфизм	CYP11B2 *1/*1 (n=41)	CYP11B2 *1/*2 (n=60)	CYP11B2 *2/*2 (n=59)	p
Показатель	Исходно	Исходно	Исходно	
САД 24, мм рт.ст.	155 (150-163)	156 (151-161)	157 (149-163)	нд
ДАД 24, мм рт.ст.	94 (87-97)	91 (86-96)	93 (87-95)	нд
САДд, мм рт.ст.	160 (150-165)	158 (152-167)	159 (150-166)	нд
ДАДд, мм рт.ст.	95 (86-98)	93 (86-96)	94 (85-96)	нд
ИВ САДд,%	90 (78-96)	92 (81-99)	94 (79-95)	нд
ИВ ДАДд,%	86 (73-94)	88 (74-92)	87 (79-95)	нд
ВарСАДд, мм рт.ст.	20 (18-26)	21 (15-26)	20 (16-23)	нд
ВарДАДд, мм рт.ст.	17 (13-21)	19 (14-25)	18 (13-26)	нд
САДн, мм рт.ст.	151 (139-159)	149 (142-160)	150 (137-157)	нд
ДАДн, мм рт.ст.	88 (81-94)	87 (78-94)	88 (80-93)	нд
ИВ САДн,%	87 (76-92)	90 (78-92)	91 (76-95)	нд
ИВ ДАДн,%	81 (69-90)	83 (66-91)	82 (70-90)	нд
ВарСАДн, мм рт.ст.	18 (14-24)	21 (16-26)	19 (12-24)	нд
ВарДАДн, мм рт.ст.	16 (11-23)	19 (13-24)	18 (12-23)	нд
ВУП САД, мм рт.ст.	51 (44-60)	51 (42-60)	52 (42-61)	нд
ВУП ДАД, мм рт.ст.	36 (24-44)	36 (26-49)	41 (31-50)	нд
СУП САД, мм рт.ст./ч	22 (14-27)	18 (14-25)	21 (15-28)	нд
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	20 (11-25)	16 (12-24)	18 (11-23)	нд

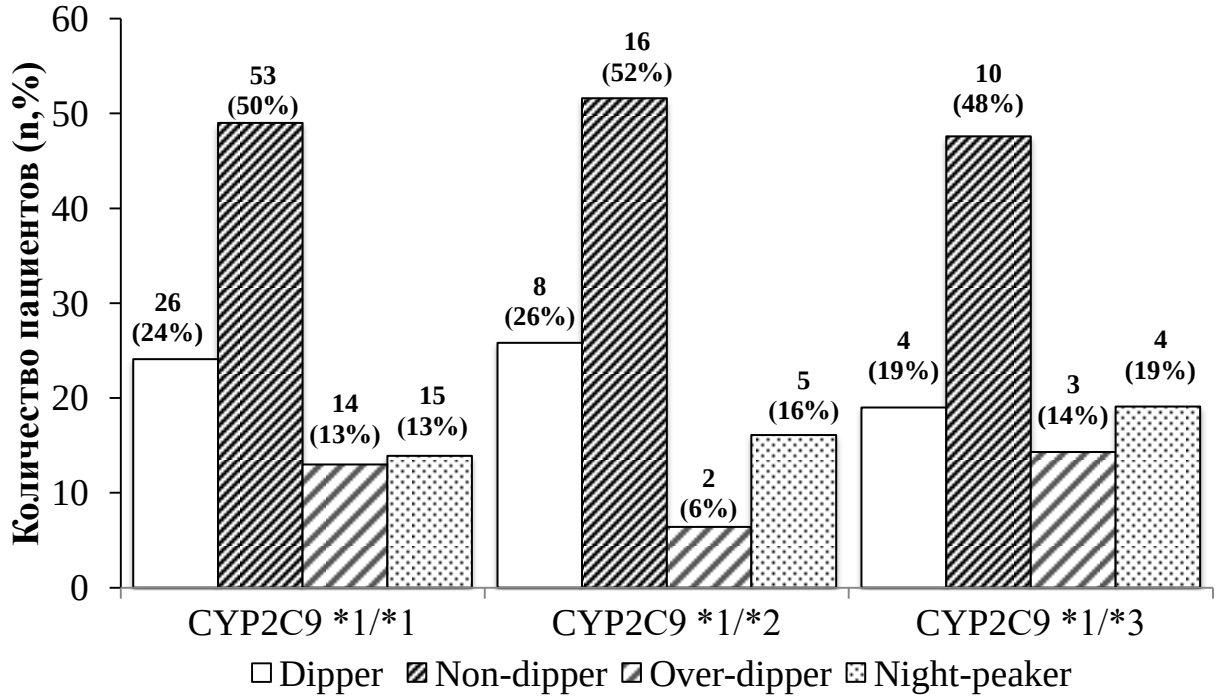

Рисунок 3.1. Типы СПАД у больных АГ в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9.

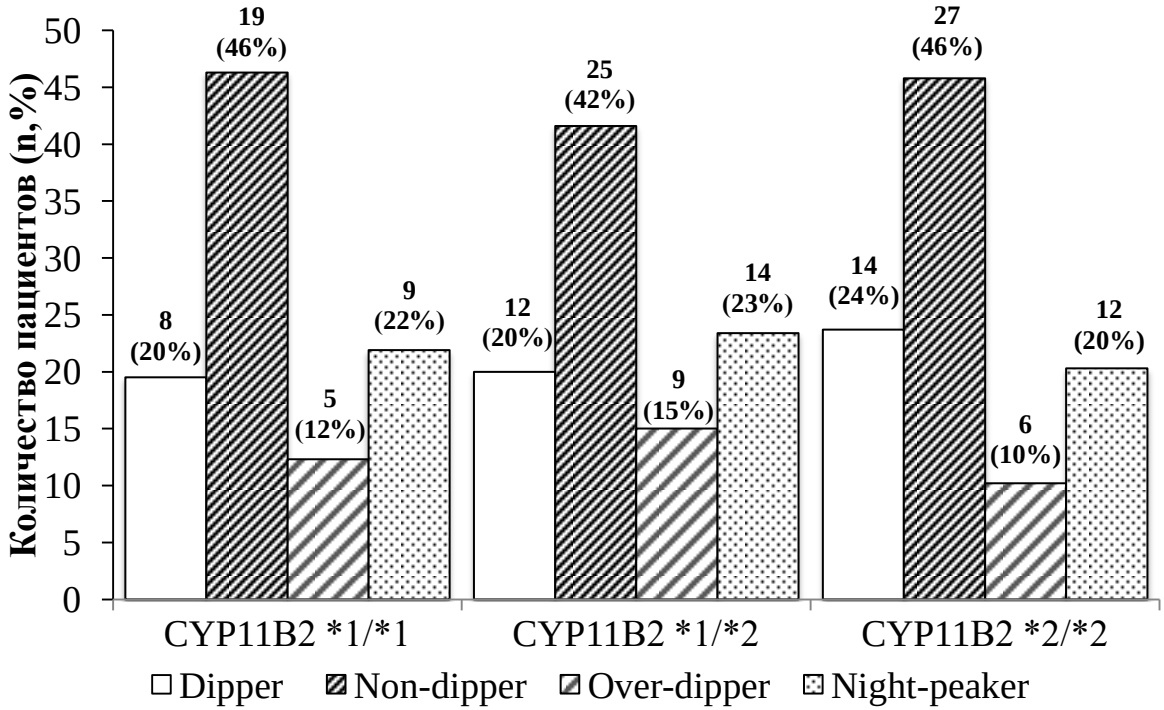

Рисунок 3.2. Типы СПАД у больных АГ в зависимости от полиморфизма гена CYP11B2.

3.3. Особенности показателей жесткости сосудистой стенки и центрального аортального давления у пациентов с ожирением и артериальной гипертонией в зависимости от полиморфных вариантов генов CYP2C9 и CYP11B2

В таблице представлены полученные значения исходных показателей жесткости сосудистой стенки и величин ЦАД у лиц с ожирением и АГ, в зависимости от полиморфного варианта гена CYP2C9 (таблица 3.5.).

Таблица 3.5.

Особенности показателей жесткости сосудистой стенки и ЦАД у пациентов с ожирением и АГ в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9

Показатель	CYP2C9 *1/*1	CYP2C9 *1/*2	CYP2C9 *1/*3	Δ%
RWTT, м\с	125,5 (112,3-128,7)	124,3 (111,5-127,6)	126,4 (110,5-129,5)	н\д
RWTT пр, м\с	135,5 (130,4-140,7)	133,5 (131,5-139,7)	133,5 (128,7-141,9)	н\д
PWVao, м\с	11,6 (10,3-11,3)	10,6 (9,5-11,7)	10,5 (9,3-11,5)	н\д
PWVao пр, м\с	9,5 (7,5-12,0)	9,1 (7,2-12,2)	9,2 (7,3-11,8)	н\д
AIx, %	-5,5 (-28-7)	-7,5 (-32-(-2))	-9 (-25,5-6)	н\д
AIxao, %	-9 (-15-3)	-7 (-15-1)	-11,5 (-19,5-5)	н\д
САДао, мм рт.ст.	130 (129-146)	132 (127-143)	131 (127-141)	н\д
ДАДао, мм рт.ст.	95,1 (86-100)	96,1 (84-99)	94,3 (82,5-98,9)	н\д
АДао ср, мм рт.ст.	110 (95-120)	113 (93-122)	111 (91-121)	н\д

При таком разделении на группы не наблюдалось существенных различий исследованных показателей жесткости сосудистой стенки и величин ЦАД между обследуемыми с разными полиморфизмами CYP2C9.

При распределении пациентов в зависимости от полиморфного варианта гена CYP11B2 также не было выявлено значимых различий в исходных

величинах параметров характеризующих жесткость сосудистой стенки и величину ЦАД (таблица 3.6).

Таблица 3.6.

Особенности показателей жесткости сосудистой стенки и ЦАД у пациентов с ожирением и АГ в зависимости от полиморфизма гена CYP11B2

Показатель	CYP11B2 *1/*1	CYP11B2 *1/*2	CYP11B2 *2/*2	Δ%
RWTT, м\с	123 (109,2-130,2)	122,1 (112,1-130,6)	125,8 (101-130)	н\д
RWTT пр., м\с	135,1 (130,1-140,5)	129,3 (129,5-135,7)	130,6 (122-136)	н\д
PWV ао, м\с	12,7 (10,5-15,1)	11,5 (9,1-13,4)	12,1 (9,2-15,1)	н\д
PWV ао пр., м\с	11,1 (7,2-13,5)	10,1 (7,5-12,2)	11,1 (7,5-11,7)	н\д
AIx, %	8,3 (-5-17)	3 (-15-8)	7 (-17-12)	н\д
AIxao, %	12 (-10-18)	7 (-13-10)	10 (-14-19)	н\д
САД ао, мм рт.ст.	135 (121-142)	129 (125-138)	129 (123-136)	н\д
ДАД ао, мм рт.ст.	90,6 (80-100)	93,2 (80-97)	93 (71-103)	н\д
АД ао ср, мм рт.ст.	110 (90-119)	113 (90-119)	115 (92-120)	н\д

Согласно полученным данным видно, что вне зависимости от полиморфных вариантов генов CYP2C9 или CYP11B2 группы больных относительно однородны по исходной жесткости сосудистой стенки и величинам ЦАД. Нами не было выявлено никаких существенных исходных различий в исследованных величинах.

Таким образом, обнаруженное у обследованных пациентов с ожирением и АГ исходное повышение большинства характеристик СПАД, жесткости сосудистой стенки и величин ЦАД, независимо от вариантов полиморфизмов генов CYP2C9 и CYP11B2, может стать предвестником целой плеяды сердечно-сосудистых осложнений, требуя подбора адекватной антигипертензивной терапии. Причем выбор препаратов должен основываться не только на положительном влиянии на снижение исходно высокого АД, но и на улучшение

СПАД, уменьшение ригидности сосудистой стенки и центрального давления в аорте.

ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ И ВАЗОПРОТЕКТИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

В настоящее время для лечения пациентов с ожирением и АГ рекомендовано комбинированное использование антигипертензивных препаратов из разных групп, что обусловлено большей клинической эффективностью и более широким воздействием на основные механизмы повышения АД [96,114].

Учитывая особенности течения АГ у пациентов с ожирением, важную роль в клинических рекомендациях и хорошую эффективность имеют блокаторы РААС – иАПФ и БРА, БКК и диуретики [19,35,45,56,96].

Таким образом, особый интерес представляет сравнение антигипертензивной и вазопротективной эффективности различных препаратов этих групп.

4.1. Антигипертензивные и вазопротективные эффекты комбинациии БРА и БКК у пациентов с ожирением и АГ

У пациентов с ожирением и артериальной гипертонией через 16 недель приема комбинации валсартана и амлодипина наблюдалось статистически значимое снижение АД и ЧСС (таблица 4.1.)

Таблица 4.1.

Динамика офисных значений АД и ЧСС

Показатель	1 группа (n=80) БРА + БКК	
	Исходно	Через 16 недель лечения
САД, мм рт.ст.	157 (151-162)	138 (129-150) *
ДАД, мм рт.ст.	96 (89-105)	83 (78-94) *
ЧСС, уд/мин	83 (80-86)	72 (69-81)

Примечание: * - $p<0,05$ - статистическая значимость различий между показателями до и через 16 недель лечения.

При анализе определенной динамики СМАД после 16 недель лечения у пациентов, получавших комбинацию валсартана и амлодипина, обращало на себя внимание статистически значимое (p<0,05) снижение всех исследованных параметров СМАД (таблица 4.2.).

Таблица 4.2.

Динамика параметров СМАД в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9 на фоне комбинированной терапии валсартаном и амлодипином

Показатель	Исходно	Через 16 недель	Δ%
САД 24, мм рт.ст.	157 (150-167)	132 (125-140)	-16,5*
ДАД 24, мм рт.ст.	92 (88-94)	80 (75-83,5)	-13,2*
САДд, мм рт.ст.	156 (152-165)	135 (122-140)	-15,1*
ДАДд, мм рт.ст.	93 (85-96)	85 (76-85)	-8,3*
ИВ САДд,%	90 (79-96)	41 (19-59)	-55,9*
ИВ ДАДд,%	85 (77-92)	39 (31-43)	-52,4*
ВарСАДд, мм рт.ст.	20 (15-26)	14 (12-17)	-23,4*
ВарДАДд, мм рт.ст.	16,5 (11,5-20)	11 (8-13,5)	-29,2*
САДн, мм рт.ст.	152 (136-160)	125 (115-132)	-15,2*
ДАДн, мм рт.ст.	86 (79-89)	78 (70-81)	-12,3*
ИВ САДн,%	91 (84-96)	50 (28-79)	-44,5*
ИВ ДАДн,%	78 (68-90)	52 (21-60)	-32,5*
ВарСАДн, мм рт.ст.	19 (14-23)	13,5 (8 -17,5)	-23,7*
ВарДАДн, мм рт.ст.	18,5 (11-20)	12,5 (6,5-10)	-24,6*
ВУП САД, мм рт.ст.	57 (46-63)	47 (32-55)	-11,1*
ВУП ДАД, мм рт.ст.	38 (27-48)	28 (23-37)	-23,4*
СУП САД,мм рт.ст./ч	17,5 (14-19)	11,5 (9,5-17)	-28,9*
СУП ДАД,мм рт.ст./ч	14,5 (10-22)	11 (4-19)	-21,3*

Примечание: Δ% степень снижения показателей в % через 16 недель лечения;* - p<0,05 - статистическая значимость различий между показателями до и через 16 недель лечения.

Кроме того, имело место изменение частоты встречаемости суточных профилей АД у обследованных лиц (рисунок 4.1.).

Особое внимание обращало на себя увеличение доли пациентов с прогностически более благоприятным профилем АД «dipper» с 21% до начала терапии до 65% через 16 недель и снижение с неблагоприятным «non-dipper» (снижение с 52% до 22%), «over-dipper» (с 14% до 7%) и «night-peaker» (с 12% до 5%) (см. рисунок 4.1.).

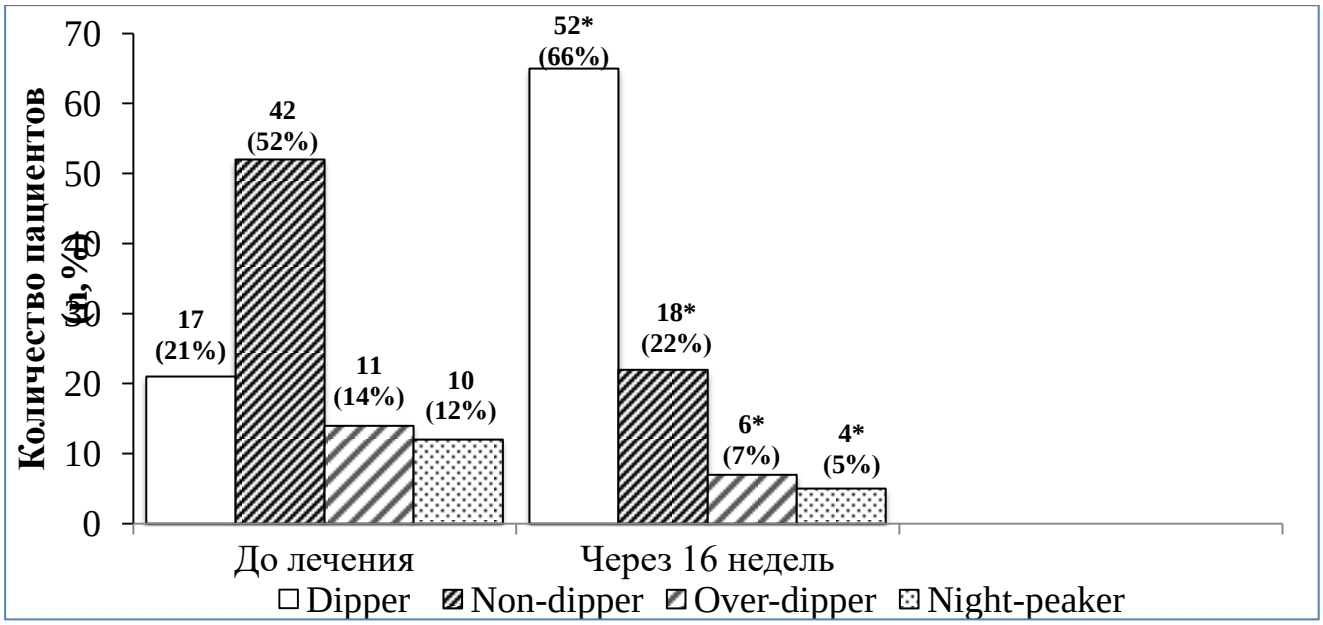

Рисунок 4.1. Динамика СПАД через 16 недель приема комбинации БРА+БКК.

Примечание: * - p<0,05 - статистическая значимость различий между показателями до и через 16 недель лечения.

Подвергаемые анализу параметры жесткости сосудистой стенки перед лечением и по истечении 16 недель лекарственной терапии валсартаном и амлодипином показывали статистически значимую динамику.

Таблица 4.3.

Динамика параметров жесткости сосудистой стенки и величины ЦАД в условиях комбинированной терапии БРА и БКК у пациентов с ожирением и АГ

Показатель	Исходно	Через 16 недель терапии	Δ%
RWTT, м\с	126,3 (115-130)	130,2(122-133)	2,5*
RWTT пр, м\с	131,2 (125-136,5)	136,1(129-141)	3,6*
PWV ao, м\с	11,9 (8,9-12,9)	10,2(8,5-11,9)	-12,1*
PWV ao пр, м\с	9,5 (8,3-11,1)	9,1(7,2-9,9)	-11,3*
AIx, %	-5,1 (-26-1)	-12(-31-4)	-20,5*
AIx ao, %	-8,2 (-24-3)	-5(-14-7)	-18,8*
САД ao, мм рт.ст.	131 (127-140)	120(99-125)	-10,3*
ДАД ao, мм рт.ст.	92 (80-103)	84,5(70-93)	-10,8*
АД ao ср, мм рт.ст.	116 (95-121)	99(87-106)	-11,9*

Примечание: Δ% степень снижения величин в % через 16 недель лечения; * - p<0,05 - значимость различий между показателями до и через 16 недель лечения.

Таким образом, через 16 недель лечения комбинацией валсартана и амлодипина отмечалось статистически значимое достижение обследуемыми ЦУ офисного АД и выраженные позитивные изменение параметров СМАД, а также жесткости сосудистой стенки и величины ЦАД ($p<0.05$).

4.2. Антигипертензивные и вазопротективные эффекты комбинациии иАПФ и БКК у пациентов с ожирением и АГ

Во второй группе, пациенты которой получали комбинацию периндоприла и амлодипина, через 16 недель лечения наблюдалась положительная динамика исходно повышенного АД (таблица 4.4.).

Таблица 4.4.

Динамика офисных значений АД и ЧСС

Показатель	2 группа (n=80) иАПФ + БКК	
	Исходно	Через 16 недель лечения
САД, мм рт. ст.	158 (153-164)	139 (133-155)*
ДАД, мм рт. ст.	94 (90-108)	86 (80-96)*
ЧСС, уд/ мин	85 (81-87)	74 (70-82)*

Примечание: * - $p<0,05$ - статистическая значимость различий между показателями до и через 16 недель лечения.

При оценке изменения СПАД через 16 недель терапии у пациентов, получавших комбинацию периндоприла и амлодипина, обращало на себя внимание статистически значимое ($p<0,05$) снижение всех исследованных показателей СПАД (таблица 4.5.).

Обращало на себя особое внимание выраженное снижение таких прогностически важных показателей СПАД, как дневных ИВ САД (- 51,9%), ИВ ДАД (47,6%) и ночных ИВ САД (39,2%) и ИВ ДАД (29,9%).

Кроме того, имело место изменение частоты встречаемости суточных профилей АД у обследованных (рисунок 4.2.).

Таблица 4.5.

Динамика параметров суточного мониторирования АД на фоне комбинированной терапии периндоприлом и амлодипином

Показатель	Исходно	Через 16 недель	Δ%
САД 24, мм рт.ст.	155 (149-165)	130 (123-139)	-18,4*
ДАД 24, мм рт.ст.	94 (87-96)	81 (76-85)	-14,1*
САДд, мм рт.ст.	157 (153-167)	132 (123-141)	-17,5*
ДАДд, мм рт.ст.	95 (88-98)	83 (75-87)	-10,3*
ИВ САДд,%	89 (76-95)	45 (18-57)	-51,9*
ИВ ДАДд,%	89 (75-93)	46 (30-51)	-47,6*
ВарСАДд, мм рт.ст.	22 (17-28)	15 (14-18)	-25,1*
ВарДАДд, мм рт.ст.	18,5 (12,5-22)	12 (9-14,5)	-27,5*
САДн, мм рт.ст.	150 (133-158)	127 (117-135)	-13,8*
ДАДн, мм рт.ст.	87 (76-92)	79 (73-82)	-14,1*
ИВ САДн,%	89 (82-97)	55 (26-75)	-39,2*
ИВ ДАДн,%	75 (67-88)	54 (23-62)	-29,9*
ВарСАДн, мм рт.ст.	20 (15-24)	15,5 (7 -16,5)	-19,8*
ВарДАДн, мм рт.ст.	18 (12-21)	13,5 (7,5-11)	-21,1*
ВУП САД, мм рт.ст.	55 (43-63)	46 (30-52)	-9,9*
ВУП ДАД, мм рт.ст.	36 (24-45)	29 (21-35)	-21,2*
СУП САД,мм рт.ст./ч	18,5 (15-21)	11 (9,5-18)	-29,8*
СУП ДАД,мм рт.ст./ч	14,8 (11-23)	12 (5-21)	-19,5*

Примечание: Δ% степень снижения показателей в % через 16 недель лечения;* - p<0,05 - статистическая значимость различий между показателями до и после 16 недель лечения.

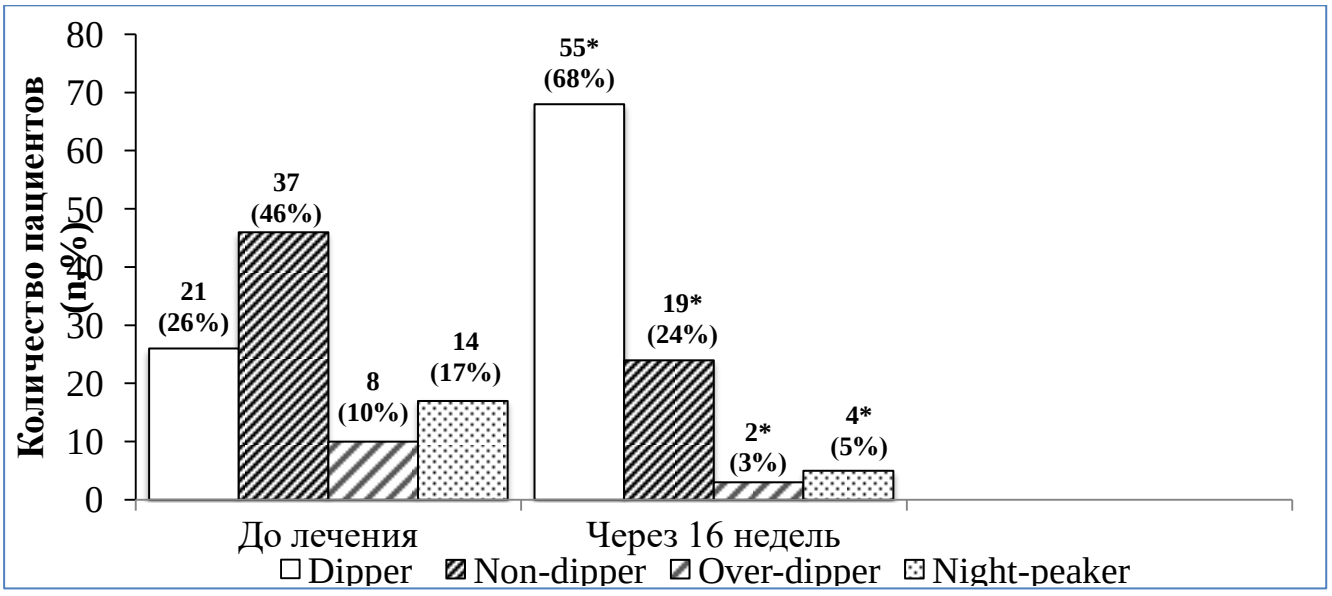

Рисунок 4.2. Динамика СПАД через 16 недель приема комбинации иАПФ+БКК

Примечание: * - p<0,05 - статистическая значимость различий между показателями до и через 16 недель лечения.

Как и среди обследуемых из первой группы, значимо увеличивался процент пациентов с прогностически более благоприятным профилем АД «dipper» с 21% до начала терапии до 65% через 16 недель и уменьшался с неблагоприятными «non-dipper» (46% до и 24% после), «over-dipper» (10% до и 3% после) и «night-peaker» (17% до и 5% после).

При оценке величин, характеризующих жесткость сосудистой стенки до и через 16 недель терапии периндоприлом и амлодипином отмечалось их статистически значимое изменение (таблица 4.6.).

Таблица 4.6.

Динамика параметров жесткости сосудистой стенки и величины ЦАД в условиях комбинированной терапии иАПФ и БКК у пациентов с ожирением и АГ

Показатель	Исходно	Через 16 недели лечения	Δ%
RWTT, м\с	125,1 (114-129)	131,1(123-132)	2,8*
RWTT пр, м\с	129,9 (123-134,5)	134,2(127-139)	4,1*
PWV ao, м\с	12,1 (8,9-13,5)	10,5(8,2-11,8)	-10,1*
PWV ao пр, м\с	9,8 (8,5-11,7)	9,2(7,8-9,9)	-10,5*
AIx, %	-6,2 (-27-2)	-11(-29-5)	-18,7*
AIx ao, %	-8,7 (-22-5)	-4,5(-15-8)	-16,9*
САД ao, мм рт.ст.	133 (128-142)	122(97-123)	-11,1*
ДАД ao, мм рт.ст.	93 (82-105)	81(72-95)	-11,5*
АД ao ср, мм рт.ст.	118 (97-123)	98(82-100)	-12,6*

Примечание: Δ% степень снижения параметров в % через 16 недель лечения; * - $p<0,05$ - статистическая значимость различий между исследованными величинами до и через 16 недель лечения.

Таким образом, через 16 недель лечения периндоприлом и амлодипином имело место статистически значимое достижение больными целевого уровня офисного АД и выраженные позитивные изменение показателей СМАД, а также жесткости сосудистой стенки и величины ЦАД ($p<0.05$).

4.3. Сравнительная антигипертензивная и вазопротективная эффективность комбинаций блокатора кальциевых каналов с БРА или иАПФ с БКК у пациентов с артериальной гипертонией и ожирением

Проведенный сравнительный анализ до и через 16 недель лечения показал статистически значимое и сопоставимое снижение систолического и диастолического АД в 1 и 2 группах пациентов (таблица 4.7.).

Таблица 4.7.

Динамика офисных значений АД и ЧСС

Показатель	1 группа (n=80) БРА + БКК		2 группа (n=80) иАПФ + БКК	
	Исходно	Через 16 недель	Исходно	Через 16 недель
САД, мм рт.ст.	159 (154-165)	138 (129-150)*	158 (153-164)	141 (133-155)*
ДАД, мм рт.ст.	97 (91-110)	83 (78-94)*	94 (90-108)	86 (80-96)*
ЧСС, уд\ мин	83 (80-88)	72* (69-81)	85 (81-87)	74* (70-82)

Примечание: * - $p<0,05$ - статистическая значимость различий исследованных величин до и через 16 недель лечения.

Сравнение динамики СМАД не показало статистически значимых различий, положительная динамика исследованных показателей оказалась схожей в обеих группах терапии (таблица 4.8.).

В обеих группах больных отмечалось изменение частоты встречаемости профилей АД через 16 недель терапии, не имевшее значимых различий (таблица 4.9.).

Динамика была сопоставима и статистически не отличалась. Особое внимание привлекало выраженное увеличение количества пациентов с прогностически более благоприятным профилем "dipper" и снижение количества больных с тремя другими профилями ($p<0,05$).

Таблица 4.8.

Сравнение динамики показателей СМАД у пациентов с ожирением и АГ в зависимости от применяемой терапии

Показатель	Группа № 1, Δ%	Группа № 2, Δ%
САД 24, мм рт.ст.	-16,5	-18,4
ДАД 24, мм рт.ст.	-13,2	-14,1
САДд, мм рт.ст.	-15,1	-17,5
ДАДд, мм рт.ст.	-8,3	-10,3
ИВ САДд,%	-55,9	-51,9
ИВ ДАДд,%	-52,4	-47,6
Вар САДд, мм рт.ст.	-23,4	-25,1
Вар ДАДд, мм рт.ст.	-29,2	-27,5
САДн, мм рт.ст.	-15,2	-13,8
ДАДн, мм рт.ст.	-12,3	-14,1
ИВ САДн,%	-44,5	-39,2
ИВ ДАДн,%	-32,5	-29,9
Вар САДн, мм рт.ст.	-23,7	-19,8
Вар ДАДн, мм рт.ст.	-24,6	-21,1
ВУП САД, мм рт.ст.	-11,1	-9,9
ВУП ДАД, мм рт.ст.	-23,4	-21,2
СУП САД,мм рт.ст.\ч	-28,9	-29,8
СУП ДАД,мм рт.ст.\ч	-21,3	-19,5

Таблица 4.9.

Сравнение динамики суточных профилей АД у пациентов с ожирением и АГ в зависимости от применяемой терапии

Показатель	1 группа (n=80) БРА + БКК		2 группа (n=80) иАПФ + БКК	
	Исходно,%	Через 16 недель,%	Исходно,%	Через 16 недель,%
«Dipper»	21	66*	26	68*
«Non-dipper»	52	22*	46	24*
«Over-dipper»	14	7*	10	3*
«Night-peaker»	12	5*	17	5*

Примечание: * - $p<0,05$ - статистическая значимость различий между показателями до и через 16 недель лечения.

Анализ сравнения динамики параметров жесткости сосудистой стенки и величины ЦАД не выявил значимых различий при обоих типах выбранной терапии. (таблица 4.10.).

Таблица 4.10.

Сравнение динамики параметров жесткости сосудистой стенки и величины ЦАД у больных ожирением и АГ в зависимости от применяемой терапии

Показатель	1 группа, Δ%	2 группа, Δ%
САД 24, мм рт.ст.	2,5	2,8
ДАД 24, мм рт.ст.	3,6	4,1
САДд, мм рт.ст.	-12,1	-10,1
ДАДд, мм рт.ст.	-11,3	-10,5
ИВ САДд,%	-20,5	-18,7
ИВ ДАДд,%	-18,8	-16,9
ВарСАДд, мм рт.ст.	-10,3	-11,1
ВарДАДд, мм рт.ст.	-10,8	-11,5
САДн, мм рт.ст.	-11,9	-12,6
ДАДн, мм рт.ст.	2,5	2,8

Проведенное исследование динамики параметров СПАД, а также жесткости сосудистой стенки и величины ЦАД показал хорошую антигипертензивною и вазопротективную эффективность обеих изученных комбинаций лекарственных средств у пациентов с ожирением и АГ. При этом, каких либо статистически значимых различий в динамике исследованных показателей выявлено не было.

ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНАЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ И ВАЗОПРОТЕКТИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА CYP2C9

В настоящее время хорошо известна взаимосвязь активности ферментов семейства цитохрома Р-450 и фармакокинетики многих препаратов, что может в итоге существенно влиять на клиническую эффективность проводимой лекарственной терапии.

При этом важная роль принадлежит полиморфизму генов, контролирующих синтез и работу данных ферментов, и в частности, одной из изоформ Р-450 - CYP2C9. Так, ген, кодирующий CYP2C9, имеет полиморфизмы представляемые комбинациями трех типов аллелей - *1, *2 и *3, формирующими его гетеро- и гомозиготные комбинации.

Согласно результатам, полученным рядом авторов, наличие аллелей *2 и *3 в генотипе приводит к замедлению метаболизма препаратов, снижает их клиренс и увеличивает концентрацию [41,120,173,225,230], что, в конечном счете, может в значительной степени изменять их клиническую эффективность.

Вместе с тем возможная зависимость антигипертензивных и вазопротективных эффектов многих блокаторов РААС от соответствующих полиморфизмов гена CYP2C9 у больных ожирением и АГ изучена недостаточно.

Отсутствуют также сведения об особенностях изменения основных параметров СМАД, показателей жесткости сосудистой стенки и величины ЦАД при назначении комбинированного лечения, включающей БРА или иАПФ, в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9 у данной категории пациентов.

В связи с этим нами проведена комплексная оценка антигипертензивной и вазопротективной эффективности двух комбинаций препаратов - валсартан + амлодипин и периндоприл + амлодипин при различных полиморфизмах гена CYP2C9.

5.1. Антигипертензивные и вазопротективные эффекты комбинациии БРА и БКК у пациентов с ожирением и АГ в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9

У пациентов с ожирением и артериальной гипертонией через 16 недель приема комбинации валсартана и амлодипина наблюдалась явная зависимость частоты достижения ЦУ АД от полиморфного варианта гена CYP2C9. Так пациенты с полиморфизмами *1/*2 и *1/*3 достигали целевого уровня АД чаще (в 93,7% и 90,9% соответственно), чем лица с вариантом *1/*1 (в 50,9%) (рисунок 5.1.).

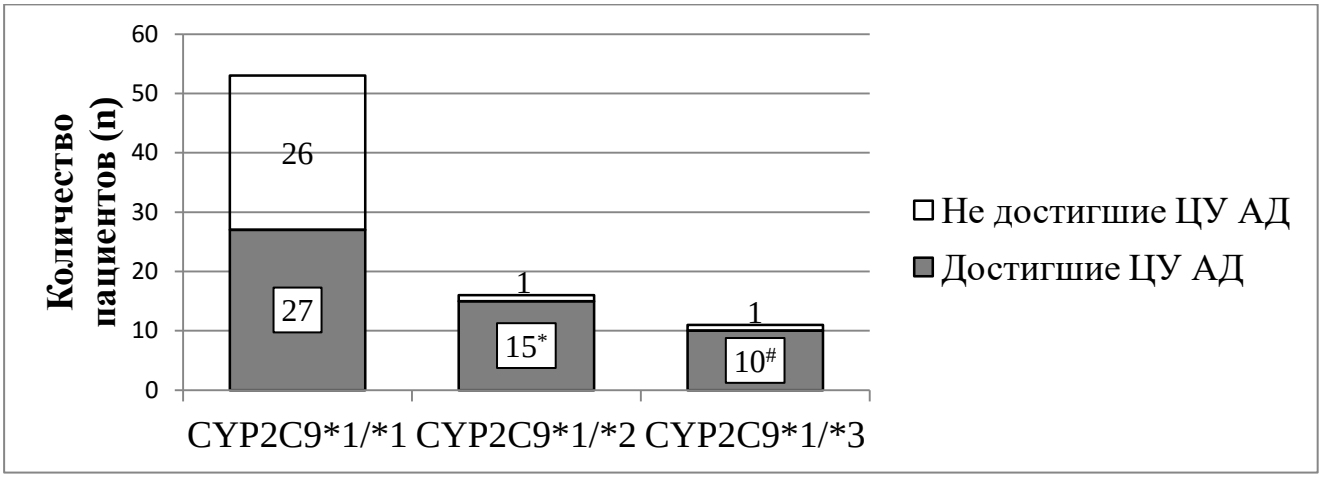

Рисунок 5.1. Частота достижения целевого уровня офисного АД через 16 недель терапии у пациентов, получавших комбинацию БРА и БКК в зависимости от полиморфизмов гена CYP2C9.

Примечание: * - $p<0,05$ - статистическая значимость различий между показателями у пациентов с полиморфизмами CYP2C9 *1/*1 и CYP2C9 *1/*2; # - $p<0,05$ - статистическая значимость различий между показателями у пациентов с полиморфизмами CYP2C9 *1/*1 и CYP2C9 *1/*3.

При оценке динамики СПАД через 16 недель лечения у пациентов, получавших комбинацию валсартана и амлодипина, обращало на себя внимание статистически значимое снижение всех исследованных показателей СПАД при всех трех полиморфных вариантах гена CYP2C9 (таблица 5.1.).

Таблица 5.1.

Динамика параметров суточного мониторирования АД на фоне комбинированной терапии БРА и БКК в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9

Ген	CYP2C9 *1/*1 (n=53)		CYP2C9 *1/*2 (n=16)		CYP2C9 *1/*3 (n=11)	
Показатель	Исходно	Через 16 недель	Исходно	Через 16 недель	Исходно	Через 16 недель
САД 24, мм рт.ст.	158 (151-165)	137 (128-142)*	153,5 (146-157)	125,5 (117-132)*	155 (149-160)	128 (115-135)*
ДАД 24, мм рт.ст.	93 (87-95)	82,5 (76-85)*	92 (90-92)	76,5 (74-82)*	92 (89-93)	75 (72-78)*
САДд, мм рт.ст.	159 (151-167)	137 (129-144)*	153,5 (152-158)	126,5 (119-134)*	154 (151-163)	128,5 (121-140)*
ДАДд, мм рт.ст.	93 (83-95,5)	86 (77-87)*	94,5 (87-94)	81,5 (76-83)*	92,5 (90-96,5)	80 (74-85)*
ИВ САДд,%	91 (80-100)	45 (16-63)*	87 (78-89)	37,5 (28-41)*	91 (78-96)	36 (34-47)*
ИВ ДАДд,%	82 (75-88)	42 (35-47)*	87 (82-89)	30 (23-34)*	90 (73-96,5)	31 (25-45)*
ВарСАДд, мм рт.ст.	19 (14-25,5)	15 (13-18)*	20 (16-23,5)	10,5 (8,5-15)*	20 (15-23)	11 (9-14)*
ВарДАДд, мм рт.ст.	16,5 (12-20)	12 (9-14)*	15,5 (12-19)	7,5 (5-11,5)*	16 (12-19)	7 (5-10)*
САДн, мм рт.ст.	150 (138-159)	130 (121-139)*	151 (133-157)	113,5 (108-125)*	155 (135-165)	112,5 (107-116)*
ДАДн, мм рт.ст.	88 (80-90)	80 (73-84)*	83,5 (79-87)	72 (62-74)*	85 (78-89)	70,5 (67-76)*
ИВ САДн,%	91 (85-97)	54 (26-85)*	90,5 (68-98)	43,5 (42-57)*	91 (86-97)	40 (30-53)*
ИВ ДАДн,%	79 (57-93)	56 (22-67)*	77 (75-82)	45 (26-46)*	81 (78-86)	41,5 (33-45)*
ВарСАДн, мм рт.ст.	18 (13-22)	14 (8,5-18)*	18,5 (15-21)	10,5 (9-14)*	20 (15-22)	11 (9-16)*
ВарДАДн, мм рт.ст.	17,5 (10-19)	13,5 (7-11)*	18,5 (12-26)	9 (7-11)*	19 (12-25)	8 (7-10)*
ВУП САД, мм рт.ст.	55 (45-61)	50 (34-59)*	59 (43-67)	35,5 (31-46)*	58 (52-63)	34 (28-44)*
ВУП ДАД, мм рт.ст.	37,5 (28-49)	29 (24-39)*	39,5 (25-44)	25,5 (19-31)*	42 (29-46)	24 (16-40)*
СУП САД, мм рт.ст.\ч	17 (13-18)	12,5 (9-16)*	18,5 (14-26)	7,5 (6-10,5)*	16 (14-17)	8 (7,5-11)*
СУП ДАД, мм рт.ст.\ч	15 (11-24)	12 (5-21)*	13,5 (9-20)	7,5 (6-16)*	14 (11-18)	7 (4-11)*

Примечание: * - $p<0,05$ - статистическая значимость различий между показателями до и через 16 недель лечения.

Вместе с тем у пациентов с полиморфными вариантами *1/*2 и *1/*3 по сравнению с больными с вариантом *1/*1, было отмечено более выраженное ($p<0,05$) уменьшение фактически всех показателей СПАД, за исключением ДАДн у больных с полиморфным вариантом *1/*2 по сравнению с *1/*1 (таблица 5.2.).

Таблица 5.2.

Сравнение степени снижения показателей суточного мониторирования АД на фоне комбинированной терапии БРА и БКК в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9

Ген	CYP2C9 *1/*1	CYP2C9 *1/*2	CYP2C9 *1/*3
Показатель	Δ_1%	Δ_2%	Δ_3%
САД 24, мм рт.ст.	-13,6	-18,6*	-17,8#
ДАД 24, мм рт.ст.	-11,1	-17,2*	-18,6#
САДд, мм рт.ст.	-13,8	-17,9*	-17,7#
ДАДд, мм рт.ст.	-7,7	-14,1*	-13,6#
ИВ САДд, %	-50,8	-56,8*	-60,8#
ИВ ДАДд, %	-49,3	-63,9*	-64,9#
Вар САДд, мм рт.ст.	-21,5	-47,1*	-45,1#
Вар ДАДд, мм рт.ст.	-27,8	-49,9*	-54,3#
САДн, мм рт.ст.	-13,8	-26,3*	-26,8#
ДАДн, мм рт.ст.	-10,1	-13,9	-17,2#
ИВ САДн, %	-41,1	-50,5*	-55,3#
ИВ ДАДн, %	-29,2	-41,9*	-48,2#
Вар САДн, мм рт.ст.	-21,8	-42,1*	-50,1#
Вар ДАДн, мм рт.ст.	-22,2	-51,9*	-56,5#
ВУП САД, ммрт.ст.	-9,7	-37,9*	-39,9#
ВУП ДАД, мм рт.ст.	-21,8	-35,2*	-41,3#
СУП САД, мм рт.ст.\ч	-26,6	-57,9*	-49,1#
СУП ДАД, мм рт.ст.\ч	-19,8	-48,1*	-52,1#

Примечание: Δ_1%, Δ_2% и Δ_3% - степень снижения показателей в % через 16 недель лечения в группах; * - $p<0,05$ – статистическая значимость различий между показателями Δ_3% и Δ_1% после 16 недель терапии; # - $p<0,05$ – статистическая значимость различий между показателями Δ_3% и Δ_2% после 16 недель терапии.

Особенно значимой оказалась фактически двукратная разница таких важных в прогностическом отношении параметров, как ВарСАД и ДАД днем и ночью, а также ВУП и СУП САД и ДАД.

Кроме того степень изменения всех показателей СМАД при полиморфизмах *1/*2 и *1/*3 оказалась сопоставимой и статистически не различалась (p≥0,05).

При определении параметров жесткости сосудистой стенки до и через 16 недель терапии валсартаном и амлодипином отмечалось их статистически значимое изменение при всех трех изученных полиморфизмах гена CYP2C9 (таблицы 5.3. - 5.5.).

Кроме того, при сравнении степени изменения показателей у пациентов с полиморфизмами *1/*2 и *1/*3 гена CYP2C9 наблюдалась более выраженная позитивная динамика (таблица 5.6.).

Таблица 5.3.

Динамика параметров жесткости сосудистой стенки и величины ЦАД на фоне терапии комбинацией БРА и БКК у пациентов с полиморфизмом *1/*1 гена CYP2C9

Показатель	CYP2C9 *1/*1 (n=53)		Δ%
	Исходно	Через 16 недель терапии	
RWTT, м\с	127,5 (115-130)	129,7(121-132)*	1,8
RWTT пр, м\с	133,5 (128-138,7)	135,5(127-139)*	1,5
PWV ао, м\с	12,2 (9,2-13,6)	11,3(8,7-12,5)*	-7,9
PWV ао пр, м\с	10 (8,7-11,8)	9,5(7,9-10,1)*	-5,1
AIx, %	-4,2 (-25-3)	-10(-30-5)*	-18,4
AIxao, %	-8 (-25-6)	-4(-17-8)*	-15,8
САД ао, мм рт.ст.	131 (127-140)	123(102-131)*	-6,4
ДАД ао, мм рт.ст.	93,5 (82-105)	87,5(73-96)*	-6,6
АД ао ср, мм рт.ст.	115 (98-123)	99(88-107)*	-10,8

Примечание: * - p<0,05 - статистическая значимость различий между показателями до и после 16 недель терапии.

Таблица 5.4.

Динамика параметров жесткости сосудистой стенки и величины ЦАД на фоне терапии комбинацией БРА и БКК у пациентов с полиморфизмом *1/*2 гена CYP2C9

Показатель	CYP2C9 *1/*2 (n=16)		Δ%
	Исходно	Через 16 недель терапии	
RWTT, м\с	123,5 (110-127)	131,6(117-135)*	6,7
RWTT пр, м\с	130,5 (127-137,5)	140,1(135-145,5)*	7,2
PWV ao, м\с	11,2 (8,1-13,6)	8,9(7,6-10,8)*	-20,2
PWV ao пр, м\с	9,7 (8,3-10,8)	7,5(6,9-8,1)*	-20,9
AIx, %	-6,5 (-27-8)	-10,5(-30-4)*	-23,2
AIx ao, %	-8,5 (-25-6)	-13(-32-0)*	-25,8
САД ao, мм рт.ст.	130 (127-140)	115(108-127)*	-12,1
ДАД ao, мм рт.ст.	91,5 (80-103)	79,7(71-86)*	-13,2
АД ao ср, мм рт.ст.	117 (98-123)	98 (83-103)*	-16,5

Примечание: * - p<0,05 - статистическая значимость различий между показателями до и после 16 недель терапии.

Таблица 5.5.

Динамика параметров жесткости сосудистой стенки и величины ЦАД на фоне терапии комбинацией БРА и БКК у пациентов с полиморфизмом *1/*3 гена CYP2C9

Показатель	CYP2C9 *1/*3 (n=11)		Δ%
	Исходно	Через 16 недель терапии	
RWTT, м\с	121,5 (107-123)	129,8(115-131)*	6,5
RWTT пр, м\с	128,5 (125-136,5)	138,1(132-143)*	7,6
PWV ao, м\с	10,9 (8,2-12,9)	8,5(7,3-10,1)*	-21,2
PWV ao пр, м\с	9,5 (8-10,5)	7,1(6,5-8,3)*	-24,9
AIx, %	-8 (-27-8)	-10,2(-27-0)*	-21,2
AIx ao, %	-9,5 (-23-4)	-13(-31-(-2))*	-23,5
САД ao, мм рт.ст.	129 (127-137)	116(110-122)*	-10,4
ДАД ao, мм рт.ст.	90,5 (78-100)	79,1(70-83)*	-13,1
АД ao ср, мм рт.ст.	115 (95-120,5)	96 (80-101)*	-16,8

Примечание: * - p<0,05 - статистическая значимость различий между показателями до и после 16 недель терапии.

Особое внимание обращало на себя практически трехкратно большее изменение таких важных показателей состояния сосудистой стенки, как RWTT (при *1/*2 - 6,7% и *1/*3 - 6,5% против *1/*1 - 1,8%) и PWVao (при *1/*2 - (-20,2%) и *1/*3 - (-21,2%) против *1/*1 - (-7,9%)), а также их приведенных к АД и ЧСС значений.

Таблица 5.6.

Степень изменения параметров жесткости сосудистой стенки и величины ЦАД на фоне лечения БРА и БКК в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9

Показатель	CYP2C9 *1/*1	CYP2C9 *1/*2	CYP2C9 *1/*3
	Δ_1%	Δ_2%	Δ_3%
RWTT, м\с	1,8	6,7*	6,5$^{\#}$
RWTT пр, м\с	1,5	7,2*	7,6$^{\#}$
PWV ao, м\с	-7,9	-20,2*	-21,2$^{\#}$
PWV ao пр, м\с	-5,1	-20,9*	-24,9$^{\#}$
AIx, %	-18,4	-23,2*	-21,2$^{\#}$
AIx ao, %	-15,8	-25,8*	-23,5$^{\#}$
САД ao, мм рт.ст.	-6,4	-12,1*	-10,4$^{\#}$
ДАД ao, мм рт.ст.	-6,6	-13,2*	-13,1$^{\#}$
АД ao ср, мм рт.ст.	-10,8	-16,5*	-16,8$^{\#}$

Примечание: Δ_1%, Δ_2% и Δ_3% - степень снижения показателей в % через 16 недель лечения в соответствующих группах; * - $p<0,05$ - статистическая значимость различий между показателями Δ_2% и Δ_1%; $^{\#}$ - $p<0,05$ - статистическая значимость различий между показателями Δ_3% и Δ_1%.

Таким образом, через 16 недель комбинированного применения валсартана и амлодипина целевой уровень офисного АД достигался чаще и выраженные были позитивные изменение большинства исследованных параметров СМАД, показателей жесткости сосудистой стенки и величины ЦАД регистрировались у пациентов с полиморфными вариантами *1/*3 или *1/*2 гена CYP2C9.

Следовательно, при использовании комбинации валсартана и амлодипина, можно рассчитывать на большую антигипертензивную и вазопротективную

эффективность лечения у больных ожирением и АГ с полиморфизмами *1/*2 и *1/*3 гена CYP2C9.

5.2. Антигипертензивные и вазопротективные эффекты комбинациии иАПФ и БКК у пациентов с ожирением и АГ в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9

В группе пациентов с ожирением и артериальной гипертонией, получавших комбинацию периндоприла и амлодипина, через 16 недель лечения частота достижения ЦУ АД являлась схожей при всех трех полиморфизмах гена CYP2C9: при *1/*1 – у 60%, *1/*2 – у 66,7%, и *1/*3 – у 70% больных (рисунок 5.2.).

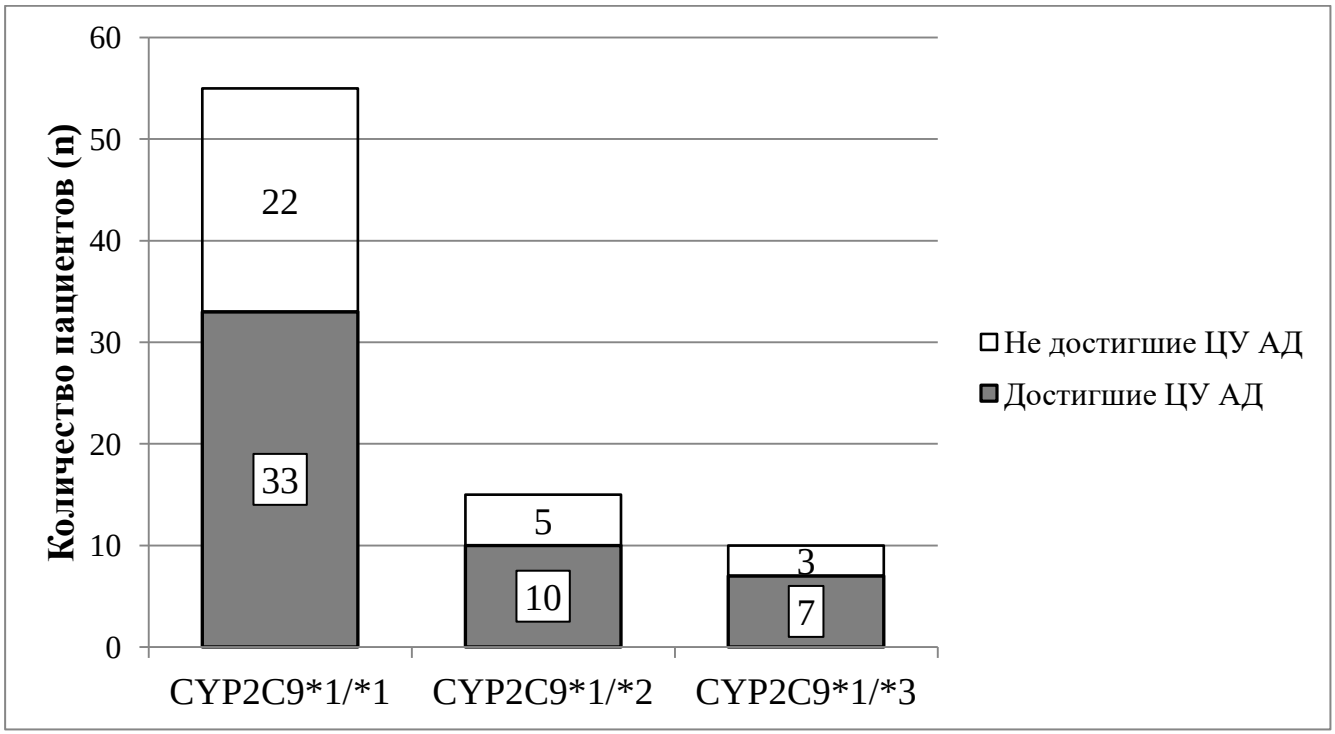

Рисунок 5.2. Частота достижения целевого уровня офисного АД через 16 недель терапии у пациентов, получавших комбинацию иАПФ и БКК, в зависимости от полиморфизмов гена CYP2C9.

При оценке динамики основных показателей СПАД у данной группы пациентовх обращало на себя немалое внимание их снижение при всех трех изученных полиморфизмах (таблица 5.7.).

Таблица 5.7.

Динамика показателей суточного мониторирования АД на фоне комбинированной терапии иАПФ и БКК в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9

Полиморфизм	CYP2C9 *1/*1 (n=55)		CYP2C9 *1/*2 (n=15)		CYP2C9 *1/*3 (n=10)	
Показатель	Исходно	Через 16 недель	Исходно	Через 16 недель	Исходно	Через 16 недель
САД 24, мм рт.ст.	155 (147-163)	137 (125-140)*	155 (151-156)	135,5 (127-145)*	156,5 (152-161)	138,5 (122-147)*
ДАД 24, мм рт.ст.	95 (85-97)	83 (73-90)*	90 (90-92)	85,5 (74-90)*	93,5 (87-97)	82,5 (78-89)*
САДд, мм рт.ст.	161 (148-170)	135 (125-147)*	157,5 (149-165)	138,5 (128-145)*	158 (153-162)	138 (123-149)*
ДАДд, мм рт.ст.	96 (88-97)	85,5 (77-93)*	91 (89-93)	87,5 (78-92)*	94,5 (90-97)	85,5 (76-92)*
ИВ САДд,%	95,5 (78-100)	43,5 (37 -63)*	92 (77-95)	47 (39-51)*	93,5 (79-97)	47 (44-57)*
ИВ ДАДд,%	84,5 (73-91)	40,5 (34-48)*	85 (77-95)	39 (31-56)*	87 (76-94)	42 (32-50)*
ВарСАДд, мм рт.ст.	20 (16-25)	15 (12-19)*	21,5 (17-27)	14,5 (12-17)*	21 (16-24)	15,5 (13-16)*
ВарДАДд, мм рт.ст.	18,5 (12-22)	13,5 (9-17)*	17,5 (12-22)	13 (9-16)*	19 (13-22)	14 (9-18)*
САДн, мм рт.ст.	152 (136-160)	127,5 (117-140)*	147 (137-148)	128,5 (118-135)*	149 (141-160)	127,5 (117-136)*
ДАДн, мм рт.ст.	90,5 (78-95)	82,5 (70-86)*	86,5 (83-90)	80 (72-88)*	87,5 (81-91)	81,5 (77-86)*
ИВ САДн,%	88,5 (80-92)	56 (23-88)*	88 (65-94)	56,5 (52-67)*	90 (82-95)	51 (40-63)*
ИВ ДАДн,%	82 (55-93)	58 (30-69)*	79 (73-84)	55 (36-66)*	83,5 (76-89)	57 (33-65)*
Вар САДн, мм рт.ст.	19 (12-25)	14,5 (9-19)*	18,5 (15-23)	15 (11-18)*	20 (15-22)	16,5 (10-19)*
Вар ДАДн, мм рт.ст.	18,5 (10-25)	12,5 (9-16)*	20 (12-24)	14,5 (7-17)*	19,5 (11-23)	13,5 (8-17)*
ВУП САД, мм рт.ст.	51 (41-59)	45 (30-57)*	56 (46-65)	48,5 (40-64)*	53 (45-63)	43,5 (38-54)*
ВУП ДАД, мм рт.ст.	39 (25-52)	30,5 (24-39)*	37 (25-44)	29 (23-35)*	40 (30-48)	31 (26-40)*
СУП САД, мм рт.ст.\ч	15 (13-19)	10,5 (8-15)*	16 (14-18)	11,5 (11-16)*	13,5 (11-17)	10 (11-15)*
СУП ДАД, мм рт.ст.\ч	13 (10-19)	11 (5-15)*	12,5 (9-16)	9,5 (6,5-14)*	11 (7,5-15)	9 (4-10)*

Примечание: * - $p<0,05$ - статистическая значимость различий между исследованными показателями до и после 16 недель терапии.

В то же время статистически значимых различий в степени снижения параметров СПАД выявлено не было. Наиболее выражено уменьшались показатели ИВ САДд (при *1/*1 – на 52,9%; *1/*2 – на 48,5%; *1/*3 – на 49,1%), ИВ ДАДд (*1/*1 – на 52,5%; *1/*2 – на 54,4%; *1/*3 – на 52,1%), ИВ САДн (*1/*1 – на 36,9%; *1/*2 – на 35,8%; *1/*3 – на 40,3%) и ИВ ДАДн (*1/*1 – на 30,6%; *1/*2 – на 29,4,5%; *1/*3 – на 31,4%), что может способствовать снижению риска сердечно-сосудистых катастроф (таблица 5.8.).

Таблица 5.8.

Сравнение степени снижения показателей суточного мониторирования АД на фоне комбинированной терапии иАПФ и БКК в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9

Ген	CYP2C9 *1/*1	CYP2C9 *1/*2	CYP2C9 *1/*3	
Показатель	Δ_1%	Δ_2%	Δ_3%	p
САД 24, мм рт.ст.	-10,1	-11,7	-11,3	н\д
ДАД 24, мм рт.ст.	-11,3	-11,7	-10,6	н\д
САДд, мм рт.ст.	-10,6	-12,3	-10,7	н\д
ДАДд, мм рт.ст.	-10,7	-10,3	-10,7	н\д
ИВ САДд,%	-52,9	-48,5	-49,1	н\д
ИВ ДАДд,%	-52,5	-54,4	-52,1	н\д
Вар САДд, мм рт.ст.	-26,3	-30,5	-27,3	н\д
Вар ДАДд, мм рт.ст.	-26,7	-25,6	-27,2	н\д
САДн, мм рт.ст.	-15,3	-14,1	-14,8	н\д
ДАДн, мм рт.ст.	-9,2	-7,3	-8,2	н\д
ИВ САДн,%	-36,9	-35,8	-40,3	н\д
ИВ ДАДн,%	-30,6	-29,4	-31,4	н\д
Вар САДн, мм рт.ст.	-22,4	-20,8	-19,5	н\д
Вар ДАДн, мм рт.ст.	-31,5	-28,9	-30,3	н\д
ВУП САД, мм рт.ст.	-11,7	-13,8	-15,6	н\д
ВУП ДАД, мм рт.ст.	-20,3	-20,8	-22,3	н\д
СУП САД,мм рт.ст.\ч	-28,2	-27,3	-25,3	н\д
СУП ДАД,мм рт.ст.\ч	-15,3	-16,7	-14,7	н\д

Примечание: Δ_1%, Δ_2% и Δ_3% - степень снижения показателей в % через 16 недель лечения в группах

При сравнении параметров жесткости сосудистой стенки и величины ЦАД до и после 16 недель лечения периндоприлом и амлодипином наблюдалось их

статистически значимая положительная динамика при всех трех изученных полиморфизмах гена CYP2C9 - уменьшались показатели PWVao, AIx, САДао, ДАДао и АДао ср и увеличивались RWTT и RWTT пр (таблицы 5.9.-5.11.).

При этом степень изменения исследованных показателей статистически значимо не зависела от полиморфизма гена CYP2C9 (таблица 5.12.).

Таким образом, у пациентов с ожирением и АГ на фоне комбинированной терапии периндоприлом и амлодипином имело место статистически значимое изменение основных параметров СПАД, показателей жесткости сосудистой стенки и величины ЦАД, наблюдавшееся в равной степени при различных полиморфизмах гена CYP2C9.

Выявленная положительная динамика таких неблагоприятных параметров, как высокая жесткость стенки сосудов и величина ЦАД у больных ожирением и АГ, может приводить к дополнительному уменьшению риска возникновения кардио-васкулярных осложнений.

Таблица 5.9.

Динамика параметров жесткости сосудистой стенки и величины ЦАД на фоне терапии комбинацией иАПФ и БКК у пациентов с полиморфизмом *1/*1 гена CYP2C9

Показатель	Полиморфизм CYP2C9 *1/*1 (n=55)		Δ%
	Исходно	Через 16 недели терапии	
RWTT, м\с	125,5 (112,3-128,7)	128,5 (113,4-131,3)	2,7*
RWTT пр, м\с	135,5 (130,4-140,7)	138,3 (132-142,8)	2,5*
PWV ao, м\с	11,6 (10,3-11,3)	10 (8,7-10,6)	-11,2*
PWV ao пр, м\с	9,5 (7,5-12,0)	8,8 (7,1-10,7)	-8,2*
AIx, %	-5,5 (-28-7)	-13(-37-3)	-13,4*
AIxao, %	-9 (-15-3)	-7(-20-0)	-17,9*
САД ao, мм рт.ст.	130 (129-146)	125(118-135)	-4,5*
ДАД ao, мм рт.ст.	95,1 (86-100)	88,7(79-97)	-7,4*
АД ao ср, мм рт.ст.	110 (95-120)	103(87-110)	-6,8*

Примечание: * - $p<0,05$ - статистическая значимость различий между показателями до и после 16 недель терапии.

Таблица 5.10.

Динамика параметров жесткости сосудистой стенки и величины ЦАД на фоне терапии комбинацией иАПФ и БКК у пациентов с полиморфизмом *1/*2 гена CYP2C9

Показатель	Полиморфизм CYP2C9 *1/*2 (n=15)		Δ%
	Исходно	Через 16 недели лечения	
RWTT, м\с	124,3 (111,5-127,6)	129,1 (112,8-132,3)	3,5*
RWTT пр, м\с	133,5 (131,5-139,7)	138,3 (133,5-140,7)	3,8*
PWV ao, м\с	10,6 (9,5-11,7)	9,8 (8,5-11,2)	-8,2*
PWV ao пр, м\с	9,1 (7,2-12,2)	8,3 (7,5-11,1)	-8,3*
AIx, %	-7,5 (-32-(-2))	-10(-36-1)	-12,5*
AIxao, %	-7 (-15-1)	-5(-22-0)	-15,8*
САД ao, мм рт.ст.	132 (127-143)	127(119-137)	-4,3*
ДАД ao, мм рт.ст.	96,1 (84-99)	85,7(79-98)	-9,5*
АД ao ср, мм рт.ст.	113 (93-122)	105(89-117)	-7,2*

Примечание: * - p<0,05 - статистическая значимость различий между показателями до и после 16 недель терапии.

Таблица 5.11.

Динамика параметров жесткости сосудистой стенки и величины ЦАД на фоне терапии комбинацией иАПФ и БКК у пациентов с полиморфизмом *1/*3 гена CYP2C9

Показатель	Полиморфизм CYP2C9 *1/*3 (n=10)		Δ%
	Исходно	Через 16 недели лечения	
RWTT, м\с	126,4 (110,5-129,5)	130,1 (112-135)	3,5*
RWTT пр, м\с	133,5 (128,7-141,9)	137,1 (130-140,6)	2,9*
PWV ao, м\с	10,5 (9,3-11,5)	9,8 (8,3-10,5)	-7,1*
PWV ao пр, м\с	9,2 (7,3-11,8)	8,5 (7,2-10,5)	-7,5*
AIx, %	-9 (-25,5-6)	-13(-31-3)	-14,5*
AIxao, %	-11,5 (-19,5-5)	-9(-23,5-0,5)	-15,1*
САД ao, мм рт.ст.	131 (127-141)	122(115-131)	-5,5*
ДАД ao, мм рт.ст.	94,3 (82,5-98,9)	87,2(75-96)	-7,8*
АД ao ср, мм рт.ст.	111 (91-121)	103(83-111)	-7,5*

Примечание: * - p<0,05 - статистическая значимость различий между показателями до и после 16 недель терапии.

Таблица 5.12.

Степень изменения параметров жесткости сосудистой стенки и величины ЦАД на фоне лечения иАПФ и БКК в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9

Показатель	CYP2C9 *1/*1	CYP2C9 *1/*2	CYP2C9 *1/*3
	Δ_1%	Δ_2%	Δ_3%
RWTT, м\с	2,7	3,5	3,5
RWTT пр, м\с	2,5	3,8	2,9
PWV ао, м\с	-11,2	-8,2	-7,1
PWV ао пр, м\с	-8,2	-8,3	-7,5
AIx, %	-13,4	-12,5	-14,5
AIxao, %	-17,9	-15,8	-15,1
САД ао, мм рт.ст.	-4,5	-4,3	-5,5
ДАД ао, мм рт.ст.	-7,4	-9,5	-7,8
АД ао ср, мм рт.ст.	-6,8	-7,2	-7,5

Примечание: Δ_1%, Δ_2% и Δ_3% - динамика показателей в % через 16 недель лечения.

5.3. Сравнительная антигипертензивная и вазопротективная эффективность комбинаций БКК с иАПФ или БРА у пациентов с ожирением и АГ в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9

Анализ эффективности лечения в зависимости от типа полиморфизма гена CYP2C9 позволил установить, что частота достижения ЦУ АД у пациентов с наиболее распространенным полиморфизмом гена CYP2C9 *1/*1 оказалась фактически одинаковой при обоих видах комбинированной терапии и составила 50,9% в первой и 56,4 % во второй группах больных (таблица 5.13.).

В то же время пациенты с вариантом гена CYP2C9 *1/*2 достоверно чаще достигали целевого уровня АД при применении комбинации валсартана и амлодипина, чем при использовании периндоприла и амлодипина (в 93,7% против 53,3% случаев соответственно). Среди обследованных с полиморфизмом CYP2C9 *1/*3 была выявлена аналогичная тенденция, свидетельствовшая о некотором преимуществе БРА перед иАПФ - больные с этим вариантом CYP2C9 достоверно чаще достигали целевого уровня АД при применении комбинации валсартана и

амлодипина, чем при использовании периндоприла и амлодипина (в 90,9% против 60% случаев соответственно).

Таблица 5.13.

Частота достижения ЦУ офисного АД после 16 недель терапии в зависимости от полиморфных вариантов гена CYP2C9

1 группа БРА + БКК		2 группа иАПФ + БКК	
Полиморфизм (n)	Количество больных n (%)	Полиморфизм (n)	Количество больных n (%)
CYP2C9 *1*1 (n=53)	27 (50,9)	CYP2C9 *1/*1 (n=55)	31 (56,4)
CYP2C9 *1*2 (n=16)	15 (93,7)*	CYP2C9 *1/*2 (n=15)	8 (53,3)
CYP2C9 *1*3 (n=11)	10 (90,9)*	CYP2C9 *1/*3 (n=10)	6 (60)
CYP2C9 *1*2 и CYP2C9 *1*3 (n=27)	25 (92,6)*	CYP2C9 *1/*2 и CYP2C9 *1/*3 (n=25)	14 (56)

Примечание: * $p<0,05$ - статистическая значимость различий между показателями частоты достижения ЦУ АД в 1 и 2 группах больных.

Учитывая сопоставимую антигипертензивную эффективность при полиморфизмах *1/*2 и *1/*3 гена CYP2C9 (более чем у 90% пациентов) и их относительно редкую встречаемость в популяции, мы решили рассмотреть результативность терапиия данных пациентов в составе одной объединенной группы. При этом оказалось, что количество лицв, достигших ЦУ АД было достоверно больше в первой группе, чем во второй (92,6% против 56% соответственно) (см. таблица 5.13.).

Сравнение степени снижения показателей СМАД на фоне лечения показало, что больные, получавшие комбинацию БРА+БКК имели более выраженную позитивную динамику большинства показателей СПАД при наличии у них полиморфных вариантов *1/*2 и *1/*3, чем при использовании иАПФ+БКК. Наиболее выражено снижались ВУП и СУП САД и ДАД - практически в 2-3 раза.

При этом нами не было отмеченоо статистически значимых различий в группе лиц с полиморфизмом *1/*1 в зависимости от схемы терапии (таблица 5.14.).

Таблица 5.14.

Степень изменения показателей СМАД на фоне лечения в зависимости от применяемой терапии и от полиморфизма гена CYP2C9

Показатель	CYP2C9 *1/*1		CYP2C9 *1/*2		CYP2C9 *1/*3	
	Δ_1% 1 группа	Δ_1% 2 группа	Δ_2% 1 группа	Δ_2% 2 группа	Δ_3% 1 группа	Δ_3% 2 группа
САД 24, мм рт.ст.	-13,6	-10,1	-18,7*	-11,7	-17,8#	-11,3
ДАД 24, мм рт.ст.	-11,1	-11,3	-16,7*	-11,7	-18,6#	-10,6
САДд, мм рт.ст.	-13,8	-10,6	-18,3*	-12,3	-17,7#	-10,7
ДАДд, мм рт.ст.	-7,7	-10,7	-13,8	-10,3	-13,6	-10,7
ИВ САДд, %	-50,8	-52,9	-57,2*	-48,5	-60,8#	-49,1
ИВ ДАДд, %	-49,3	-52,5	-64,4*	-54,4	-64,9#	-52,1
ВарСАДд, мм рт.ст.	-21,5	-26,3	-46,2	-30,5	-45,1#	-27,3
ВарДАДд, мм рт.ст.	-27,8	-26,7	-50,1*	-25,6	-54,3#	-27,2
САДн, мм рт.ст.	-13,8	-15,3	-25,7*	-14,1	-26,8#	-14,8
ДАДн, мм рт.ст.	-10,1	-9,2	-14,1*	-7,3	-17,2#	-8,2
ИВ САДн, %	-41,1	-36,9	-52,4*	-35,8	-55,3#	-40,3
ИВ ДАДн, %	-29,2	-30,6	-42,1*	-29,4	-48,2#	-31,4
ВарСАДн, мм рт.ст.	-21,8	-22,4	-41,8*	-20,8	-50,1#	19,5
ВарДАДн, мм рт.ст.	-22,2	-31,5	-52,1*	-28,9	-56,5#	-30,3
ВУП САД, мм рт.ст.	-9,7	-11,7	-38,5*	-13,8	-39,9#	-15,6
ВУП ДАД, мм рт.ст.	-21,8	-20,3	-34,9*	-20,8	-41,3#	-22,3
СУП САД, мм рт.ст.	-26,6	-28,2	-58,3*	-27,3	-49,1#	-25,3
СУП ДАД, мм рт.ст.	-19,8	-15,3	-47,5*	-16,7	-52,1#	-14,7

Примечание: Δ_1%, Δ_2% и Δ_3% - степень снижения показателей в % через 16 недель лечения в группах 1 и 2 в зависимости от полиморфизма; * - $p<0,05$ - статистическая значимость различий между показателями Δ_2% 1 группы и Δ_2% 2 группы; # - $p<0,05$ - статистическая значимость различий между показателями Δ_3% 1 группы и Δ_3% 2 группы.

Кроме того, была отмечена более выраженная степень снижения всех исследованных параметров жесткости сосудистой стенки и величины ЦАД у больных с полиморфными вариантами *1/*2 и *1/*3 гена CYP2C9 при

использовании комбинации валсартана и амлодипина, как при сравнении с пациентами, получавшими такую же терапию и имевшими вариант *1/*1, так и с больными принимавшими периндоприл и амлодипин (таблица 5.15.).

Таблица 5.15.

Степень изменения параметров жесткости сосудистой стенки и величины ЦАД на фоне лечения в зависимости от применяемой терапии и от полиморфизма гена CYP2C9

Показатель	CYP2C9 *1/*1		CYP2C9 *1/*2		CYP2C9 *1/*3	
	Δ_1% 1 группа	Δ_1% 2 группа	Δ_2% 1 группа	Δ_2% 2 группа	Δ_3% 1 группа	Δ_3% 2 группа
RWTT, м\с	1,8	2,7	6,7*	3,5	6,5$^{\#}$	3,5
RWTT пр, м\с	1,5	2,5	7,2*	3,8	7,6$^{\#}$	2,9
PWVao, м\с	-7,9	-11,2	-20,2*	-8,2	-21,2$^{\#}$	-7,1
PWVaопр, м\с	-5,1	-8,2	-20,9*	-8,3	-24,9$^{\#}$	-7,5
AIx, %	-18,4	-13,4	-23,2*	-12,5	-21,2$^{\#}$	-14,5
AIx ao, %	-15,8	-17,9	-25,8*	-15,8	-23,5$^{\#}$	-15,1
САД ао, мм рт.ст.	-6,4	-4,5	-12,1*	-4,3	-10,4$^{\#}$	-5,5
ДАД ао, мм рт.ст.	-6,6	-7,4	-13,2*	-9,5	-13,1$^{\#}$	-7,8
АД ао ср, мм рт.ст.	-10,8	-6,8	-16,5*	-7,2	-16,8$^{\#}$	-7,5

Примечание: Δ_1%, Δ_2% и Δ_3% - степень снижения показателей в % через 16 недель лечения в группах 1 и 2; * - $p<0,05$ - статистическая значимость различий между показателями Δ_2% и Δ_2% у пациентов 1 и 2 группы; $^{\#}$ - $p<0,05$ - статистическая значимость различий между показателями Δ_3% и Δ_3% пациентов 1 и 2 группы.

Так, особое внимание обращала на себя динамика практически двукратного снижения значений RWTT, PWVao, AIx у больных с полиморфными вариантами *1/*2 и *1/*3 1й группы в сравнении с пациентами из 2й группы (см. таблица 5.15.).

Таким образом, у пациентов с ожирением и АГ, имевших полиморфизмы гена CYP2C9 *1/*2 и *1/*3 антигипертензивная и вазопротективная эффективность комбинации валсартана и амлодипина была выше по сравнению с таковой при использовании периндоприла и амлодипина.

В то же время у обследованных лиц с полиморфизмом гена CYP2C9 *1/*1, наблюдалась сопоставимая антигипертензивная и взопротективная эффективность обоих вариантов комбинированной фармакотерапии.

Проведенный нами анализ динамики параметров СПАД, показателей жесткости сосудистой стенки и величины ЦАД позволил установить определенную взаимосвязь антигипертензивного и вазопротективного эффектов изученных комбинаций лекарственных средств и полиморфизма гена CYP2C9. У пациентов, получавших комбинацию БРА и БКК, наблюдались более выраженные позитивные изменения исследованых величин при полиморфных вариатах *1/*2 и *1/*3, чем при *1/*1. Кроме того, больные с полиморфизмами *1/*2 и *1/*3 лучше реагировали на терапию БРА и БКК, чем при использовании иАПФ и БКК. Среди лиц, получавших комбинацию иАПФ и БКК, не отмечалось существенных различий в динамике СПАД, жесткости стенки сосудов и величины ЦАД при разделении на группы в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9.

ГЛАВА 6. СРАВНИТЕЛЬНАЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ И ВАЗОПРОТЕКТИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА CYP11B2

Цитохром из подгруппы Р-450 - CYP11B2, называемый также альдостеронсинтаза, активируется во время взаимодействия ангиотензина II с ангиотензиновыми рецепторами 1 типа (АТ1) коры надпочечников, что приводит к повышению выработки альдостерона и, в результате, повышению АД [35]. В литературе описано несколько вариантов гена, который кодирует альдостеронсинтазу исходя от гетеро- или гомозиготного носительства "мутантного" аллеля Т (*2) или его отсутствия. Именно с наличием аллеля *2, как полагают, связано усиление активности CYP11B2 и повышение уровня альдостерона в плазме [97].

Вместе с тем взаимосвязь между полиморфизмами гена CYP11B2 и антигипертензивными и вазопротективными эффектами лекарственных средств, в том числе блокаторов РААС, недостаточно изучена [137,206]. Кроме того, данных посвященных влиянию препаратов на СПАД, ЦАД или жесткость сосудистой стенки в зависимости от наличия тех или иных полиморфных вариантов гена CYP11B2 в литературе нами найдено не было.

Учитывая вышеперечисленное, нами были оценены особенности антигипертензивных и вазопротективных эффектов двух лекарственных комбинаций (валсартан+амлодипин и периндоприл+амлодипин) у больных с ожирением и АГ в зависимости от имевшихся у них полиморфизмов гена CYP11B2.

6.1. Антигипертензивные и вазопротективные эффекты комбинации БРА и БКК у пациентов с ожирением и АГ в зависимости от полиморфизма гена CYP11B2

Через 16 недель комбинированной терапии валсартаном и амлодипином обращало на себя внимание значимо более частое достижение целевого уровня АД пациентами, имевшими полиморфизм *2/*2 гена CYP11B2 в сравнении с *1/*1 и *1/*2. Так, больные с полиморфизмом *2/*2 достигали целевого уровня АД в 82,7% случаев против 55% при варианте *1/*1 и 54,8% при *1/*2 (рисунок 6.1.).

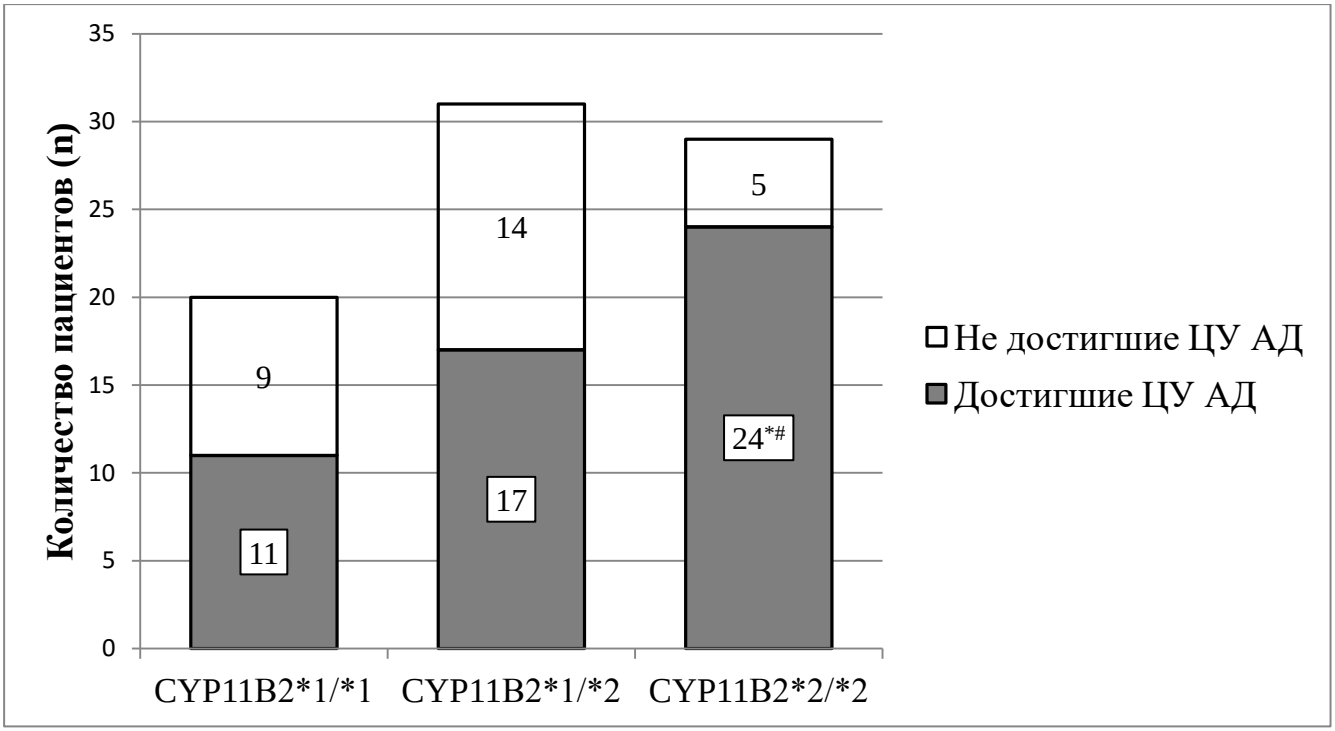

Рисунок 6.1. Частота достижения целевого уровня офисного АД через 16 недель терапии у пациентов, получавших комбинацию БРА и БКК в зависимости от полиморфизмов гена CYP11B2.

Примечание: * - p<0,05 - статистическая значимость различий между параметрами до и после 16 недель терапии у больных с CYP11B2 *2/*2 и CYP11B2 *1/*2; # - p<0,05 - статистическая значимость различий между параметрами до и после 16 недель терапии у больных с CYP11B2 *2/*2 и CYP11B2 *1/*1.

При исследовании основных показателей СПАД на фоне приема БРА и БКК, отмечалось статистически значимое их снижение при всех трех изученных полиморфизмах гена CYP11B2 (таблица 6.1.).

Таблица 6.1.

Динамика параметров СМАД на фоне комбинированной терапии БРА и БКК в зависимости от полиморфизма гена CYP11B2

Ген	CYP11B2 *1/*1 (n=20)		CYP11B2 *1/*2 (n=31)		CYP11B2 *2/*2 (n=29)	
Показатель	Исходно	Через 16 недель	Исходно	Через 16 недель	Исходно	Через 16 недель
САД 24, мм рт.ст.	157 (149-165)	133 (125-146)*	155 (150-159)	134 (120-143)*	158 (148-162)	125 (117-128)*
ДАД 24, мм рт.ст.	95 (85-98)	82 (72-87)*	91 (85-97)	77 (74-82)*	94 (85-95)	71 (68-83)*
САДд, мм рт.ст.	160 (149-168)	135 (127-143)*	157 (151-168)	138 (122-141)*	161 (148-167)	127 (123-133)*
ДАДд, мм рт.ст.	96 (85-99)	83 (72-87)*	94 (85-96)	80 (75-84)*	95 (83-97)	73 (70-83)*
ИВ САДд,%	91 (77-95)	45,5 (25 -55)*	93 (82-98)	44 (31-60)*	95 (82-99)	35 (20-43)*
ИВ ДАДд,%	87 (72-95)	45 (25-58)*	89 (73-94)	42 (31-50)*	89 (78-96)	33 (20-40)*
ВарСАДд, мм рт.ст.	21 (17-26)	16 (14-18)*	22 (15-27)	15 (13-18)*	21 (16-24)	12 (9-14)*
ВарДАДд, мм рт.ст.	18 (13-22)	13,5 (9-15)*	20 (14-26)	13 (8-16)*	19 (13-27)	7,5 (4-12)*
САДн, мм рт.ст.	153 (138-160)	137 (128-145)*	150 (143-162)	135 (120-145)*	155 (136-158)	127 (115-131)*
ДАДн, мм рт.ст.	90 (80-95)	81 (70-86)*	89 (77-95)	80 (66-82)*	90 (80-95)	70 (65-75)*
ИВ САДн,%	88 (75-93)	60,5 (32-85)*	91 (80-93)	57 (30-80)*	93 (75-96)	40 (27-55)*
ИВ ДАДн,%	82 (70-92)	55 (38-67)*	85 (65-93)	53 (41-70)*	83 (70-91)	33 (20-48)*
ВарСАДн, мм рт.ст.	19 (14-25)	14,5 (10-18)*	22 (17-28)	16 (12-18)*	20 (11-25)	9,5 (7-13)*
ВарДАДн, мм рт.ст.	17 (10-23)	13 (10-15)*	20 (13-22)	14 (10-17)*	19 (13-25)	10 (6-12)*
ВУП САД, мм рт.ст.	49 (43-58)	45 (40-55)*	52 (40-58)	44 (35-57)*	50 (41-60)	35 (25-40)*
ВУП ДАД, мм рт.ст.	38 (20-48)	30 (16-35)*	35,5 (25-50)	28 (22-38)*	39 (30-48)	23 (14-28)*
СУП САД, мм рт.ст./ч	23 (13-28)	16,5 (10-22)*	21 (15-29)	15 (12-20)*	25 (17-30)	11 (9-14)*
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	21 (13-27)	17 (9-21)*	18 (13-25)	13,5 (10-18)*	21 (11-25)	9 (5-13)*

Примечание: * - p<0,после через 16 недель терапии в каждой группе.

В то же время более выраженная степень уменьшения исходно повышенных параметров СМАД наблюдалось у пациентов с полиморфным вариантом *2/*2 CYP11B2 в сравнении с вариантами *1/*1 и *1/*2 (таблица 6.2.).

Таблица 6.2.

Сравнение степени снижения показателей суточного мониторирования АД на фоне комбинированной терапии БРА и БКК в зависимости от полиморфизма гена CYP11B2

Ген	CYP11B2 *1/*1	CYP11B2 *1/*2	CYP11B2 *2/*2
Показатель	Δ_1%	Δ_2%	Δ_3%
САД 24, мм рт.ст.	-14,9	-13,2	-21,4*#
ДАД 24, мм рт.ст.	-13,2	-14,9	-23,8*#
САДд, мм рт.ст.	-14,7	-12,3	-22,2*#
ДАДд, мм рт.ст.	-13,1	-15,1	-23,4*#
ИВ САДд, %	-50,8	-51,2	-62,8*#
ИВ ДАДд, %	-47,8	-51,5	-63,5*#
ВарСАДд, мм рт.ст.	-23,2	-30,7	-43,3*#
ВарДАДд, мм рт.ст.	-24,3	-34,2	-60,1*#
САДн, мм рт.ст.	-9,8	-10,3	-18,3*#
ДАДн, мм рт.ст.	-9,6	-10,2	-20,4*#
ИВ САДн, %	-31,3	-36,5	-55,4*#
ИВ ДАДн, %	-31,7	-35,7	-59,8*#
ВарСАДн, мм рт.ст.	-22,5	-26,6	-51,3*#
ВарДАДн, мм рт.ст.	-24,2	-29,5	-46,3*#
ВУП САД, ммрт.ст.	-8,4	-12,9	-29,2*#
ВУП ДАД, мм рт.ст.	-19,5	-19,1	-40,5*#
СУП САД, мм рт.ст.\ч	-28,4	-20,3	-55,4*#
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	-18,4	-22,1	-54,8*#

Примечание: Δ_1%, Δ_2% и Δ_3% - степень снижения параметров в % послез 16 недель терапии; * - $p<0,05$ – статистическая значимость различий между параметрами Δ_3% и Δ_1% после 16 недель терапии; # - $p<0,05$ – статистическая значимость различий между параметрами Δ_3% и Δ_2% после 16 недель терапии.

При сравнении параметров жесткости сосудистой стенки до и через 16 недель терапии валсартаном и амлодипином обращало на себя внимание существенное их улучшение, что проявлялось в увеличении времени распространения пульсовой волны (RWTT, RWTT пр) и уменьшении скорости пульсовой волны, систолического и диастолического давления в аорте, индекса

аугментации при всех трех изученных полиморфизмах гена CYP11B2 (таблицы 6.3.- 6.5.).

Таблица 6.3.

Динамика параметров жесткости сосудистой стенки и величины ЦАД на фоне терапии комбинацией БРА и БКК у пациентов с полиморфизмом *1/*1 гена CYP11B2

Показатель	CYP11B2 *1/*1 (n=20)		Δ%
	Исходно	После 16 недель терапии	
RWTT, м\с	123 (109,2-130,2)	129 (110,8-132,5)	3,9*
RWTT пр, м\с	135,1 (130,1-140,5)	140,2 (133-145,3)	3,4*
PWV ao, м\с	12,7 (10,5-15,1)	11,2 (8,3-14,2)	-11,5*
PWV ao пр, м\с	11,1 (7,2-13,5)	8,9 (6,5-11,8)	-18,5*
AIx, %	8,3 (-5-17)	1(-9-12)	-17,2*
AIx ao, %	12 (-10-18)	4(-19-9)	-18,1*
САД ao, мм рт.ст.	135 (121-142)	124(114-135)	-7,8*
ДАД ao, мм рт.ст.	90,6 (80-100)	88,1(77-93)	-3,5*
АД ao ср, мм рт.ст.	110 (90-119)	105(83-110)	-4,8*

Примечание: * - p<0,05 – статистическая значимость различий между параметрами после 16 недель терапии

Таблица 6.4.

Динамика параметров жесткости сосудистой стенки и величины ЦАД на фоне терапии комбинацией БРА и БКК у пациентов с полиморфизмом *1/*2 гена CYP11B2

Показатель	CYP11B2 *1/*2 (n=31)		Δ%
	Исходно	Через 16 недель лечения	
RWTT, м\с	122,1 (112,1-130,6)	128,7 (111,8-135,3)	4,8*
RWTT пр, м\с	129,3 (129,5-135,7)	133,2 (130,5-138,7)	3,1*
PWV ao, м\с	11,5 (9,1-13,4)	10,3 (7,8-12,1)	-10,2*
PWV ao пр, м\с	10,1 (7,5-12,2)	8,9 (6-11,1)	-11,3*
AIx, %	3 (-15-8)	-4(-27-(-1)	-16,8*
AIx ao, %	7 (-13-10)	2(-18-5)	-18,8*
САД ao, мм рт.ст.	129 (125-138)	126(115-134)	-2,8*
ДАД ao, мм рт.ст.	93,2 (80-97)	85,1(76-96)	-9,1*
АД ao ср, мм рт.ст.	113 (90-119)	102(83-116)	-8,8*

Примечание: * - p<0,05 – статистическая значимость различий между показателями через 16 недель лечения

Таблица 6.5.

Динамика параметров жесткости сосудистой стенки и величины ЦАД на фоне терапии комбинацией БРА и БКК у пациентов с полиморфизмом *2/*2 гена CYP11B2

Показатель	CYP11B2 *2/*2 (n=29)		Δ%
	Исходно	Через 16 недель лечения	
RWTT, м\с	125,8 (101-130)	136,2(118-135)	8,4*
RWTT пр, м\с	130,6 (122-136)	143,5(135-148)	9,9*
PWV ao, м\с	12,1 (9,2-15,1)	7,7(6,9-10,1)	-31,5*
PWV ao пр, м\с	11,1 (7,5-11,7)	7,3(5,9-8,3)	-30,2*
AIx, %	7 (-17-12)	-6(-29-0)	-40,3*
AIx ao, %	10 (-14-19)	-15(-30-1))	-42,8*
САД ao, мм рт.ст.	129 (123-136)	113(102-122)	-11,9*
ДАД ao, мм рт.ст.	93 (71-103)	78(65-85)	-16,4*
АД ao ср, мм рт.ст.	115 (92-120)	91 (78-105)	-21,2*

Примечание: * - $p<0,05$ – статистическая значимость различий между показателями через 16 недель лечения

При этом наибольшая степень изменения исследованных параметров ЦАД и жесткости сосудистой стенки отмечалась у лиц с полиморфизмом гена *2/*2 CYP11B2 в сравнении с *1/*1 и *1/*2 (таблица 6.6.).

Особенно выраженно и более позитивно при варианте *2/*2 гена CYP11B2, чем при полиморфизмах *1/*1 и *1/*2, уменьшались такие важные показатели, как AIx (при *2/*2 – 40,3% против 17,2% и 16,8% при *1/*1 и *1/*2 соответственно), AIxao (при *2/*2 – 42,8% против 18,1% и 18,8% при *1/*1 и *1/*2 соответственно), PWVao (при *2/*2 – 31,5% против 11,5% и 10,2% при *1/*1 и *1/*2 соответственно) и PWVao пр (при *2/*2 – 30,2% против 18,5% и 11,3% при *1/*1 и *1/*2 соответственно) (см. таблицу 6.6.).

Таким образом, у пациентов с ожирением и артериальной гипертонией на фоне комбинированной терапии валсартаном и амлодипином имело место статистически значимое изменение основных параметров СПАД, показателей жесткости сосудистой стенки и величины ЦАД при всех трех полиморфных вариантах гена CYP11B2. Вместе с тем степень этих положительных изменений

была больше у лиц с полиморфным вариантом *2/*2, чем с полиморфизмами *1/*1 и *1/*2 гена CYP11B2.

Таблица 6.6.

Степень изменения параметров жесткости сосудистой стенки и величины ЦАД на фоне лечения БРА и БКК в зависимости от полиморфизма гена CYP11B2

Показатель	CYP11B2 *1/*1 (n=20)	CYP11B2 *1/*2 (n=31)	CYP11B2 *2/*2 (n=29)
	Δ_1%	Δ_2%	Δ_3%
RWTT, м/с	3,9	4,8	8,4*#
RWTT пр, м\с	3,4	3,1	9,9*#
PWV ao, м\с	-11,5	-10,2	-31,5*#
PWV ao пр, м\с	-18,5	-11,3	-30,2*#
AIx, %	-17,2	-16,8	-40,3*#
AIx ao, %	-18,1	-18,8	-42,8*#
САД ao, мм рт.ст.	-7,8	-2,8	-11,9#
ДАД ao, мм рт.ст.	-3,5	-9,1	-16,4*#
АД ao ср, мм рт.ст.	-4,8	-8,8	-21,2*#

Примечание: Δ_1%, Δ_2% и Δ_3% - динамика параметров в % после 16 недель терапии; * - $p<0,05$ - статистическая значимость различий динамики параметров в группах с полиморфными вариантами CYP11B2 *2/*2 и *1/*1; # - $p<0,05$ - статистическая значимость различий между динамикой показателей в группах с полиморфизмами CYP11B2 *2/*2 и *1/*2.

6.2. Антигипертензивные и вазопротективные эффекты комбинации иАПФ и БКК у пациентов с ожирением и АГ в зависимости от полиморфизма гена CYP11B2

При определении эффективности терапии с учетом полиморфизмов гена CYP11B2 установлено более частое достижение ЦУ АД при гомозиготном полиморфизме *2/*2, в сравнении с полиморфизмом *1/*2 (76,7% против 51,7%). При сравнении лиц с полиморфизмами *2/*2 и *1/*1 гена CYP11B2 определялась аналогичная тенденция (76,7% против 57,1%), тем не менее, не

достигшая степени статистической значимости, по-видимому, из-за небольшого размера выборки (рисунок 6.2.).

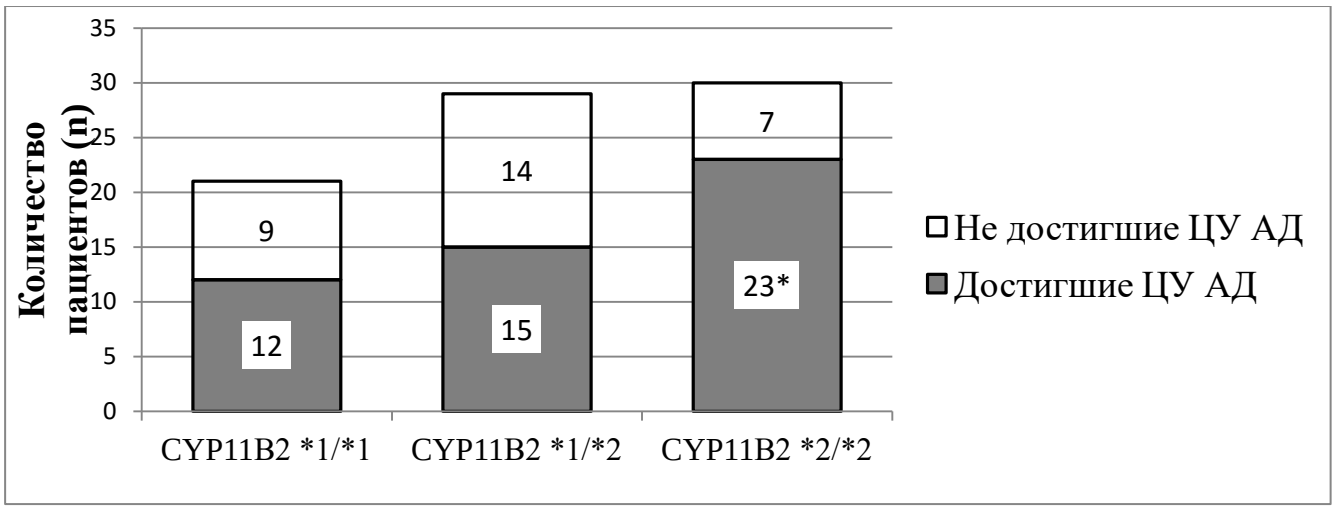

Рисунок 6.2. Частота достижения целевого уровня офисного АД через 16 недель терапии у пациентов, получавших комбинацию иАПФ и БКК, в зависимости от полиморфизмов гена CYP11B2.

Примечание: * - $p<0,05$ - статистическая значимость различий между параметрами у больных с полиморфными вариантами *2/*2 и *1/*2 CYP11B2.

Основные параметры СПАД у данной когорты больных статистически значимо снижались через 16 недель терапии при всех трех изученных полиморфизмах (таблица 6.7.).

Вместе с тем у пациентов с полиморфным вариантом *2/*2 CYP11B2, в сравнении с вариантами *1/*1 и *1/*2, отмечалась большая степень снижения исходно повышенных показателей СПАД. При этом значимую положительную динамику демонстрировали как САД и ДАД, так и показатели вариабельности АД, что может внести определенный вклад в снижение риска возникновения сердечно-сосудистых событий (таблица 6.8.).

Обращало на себя особое внимание выраженное снижение таких показателей СПАД, как ИВ САДд (*1/*1 - 46,9%; *1/*2 - 47,1%; *2/*2 - 59,1%), ИВ ДАДд (*1/*1 - 51,7%; *1/*2 - 54,8%; *2/*2 - 62,7%), ИВ САДн (при *1/*1 33,1%; *1/*2 - 40,3%; *2/*2 - 50,8%) и ИВ ДАДн (при *1/*1 - 28,1%; *1/*2 - 32,5%; *2/*2 - 53,4%).

Таблица 6.7.

Динамика показателей суточного мониторирования АД на фоне комбинированной терапии иАПФ и БКК в зависимости от полиморфизма гена CYP11B2

Ген	CYP11B2 *1/*1 (n=21)		CYP11B2 *1/*2 (n=29)		CYP11B2 *2/*2 (n=30)	
Показатель	Исходно	Через 16 недель	Исходно	Через 16 недель	Исходно	Через 16 недель
САД 24, мм рт.ст.	155 (151-161)	136 (128-140)*	158 (152-161)	137 (122-141)*	153 (151-163)	124 (119-131)*
ДАД 24, мм рт.ст.	92 (89-95)	81 (74-85)*	93 (87-95)	80 (76-85)*	91 (89-94)	72 (71-80)*
САДд, мм рт.ст.	159 (151-161)	139 (130-142)*	159 (153-165)	141 (125-143)*	156 (151-165)	125 (121-131)*
ДАДд, мм рт.ст.	94 (88-96)	84 (74-85)*	92,5 (89-97)	83 (78-88)*	93 (89-96)	76 (71-81)*
ИВ САДд,%	88,5 (79-97)	46,5 (29 -59)*	90 (80-100)	47 (33-63)*	89,5 (85-94)	37,5 (17-45)*
ИВ ДАДд,%	85,5 (75-93)	41 (27-47)*	86 (75-89)	38 (33-47)*	85 (73-91)	32 (22-37)*
Вар САДд, мм рт.ст.	19,5 (18-25)	14,5 (13-17)*	20 (16-27)	15,5 (14-18)*	20 (15-22)	11 (10-15)*
Вар ДАДд, мм рт.ст.	16,5 (14-20)	12,5 (10-14)*	19 (13-24)	11,5 (9-14)*	17 (12-24)	7 (5-11)*
САДн, мм рт.ст.	148 (140-157)	132 (129-148)*	149 (141-159)	134 (121-143)*	146 (137-156)	124,5 (111-136)*
ДАДн, мм рт.ст.	87,5 (82-93)	80,5 (72-85)*	85 (79-93)	78,5 (68-81)*	86 (81-90)	71,5 (67-76)*
ИВ САДн,%	86,5 (78-91)	57,5 (33-83)*	89 (75-95)	52 (34-75)*	88 (78-94)	43 (30-53)*
ИВ ДАДн,%	79 (68-89)	51,5 (34-64)*	80,5 (67-88)	51,5 (39-71)*	80 (71-87)	36,5 (23-51)*
Вар САДн, мм рт.ст.	17,5 (13-22)	13,5 (11-17)*	20 (15-24)	14 (10-15)*	19 (13-23)	10 (9-14)*
Вар ДАДн, мм рт.ст.	16 (12-22)	11,5 (9-13)*	17 (14-26)	12,5 (8-15)*	16 (11-23)	8 (7-11)*
ВУП САД, мм рт.ст.	53,5 (46-61)	48,5 (42-52)*	50 (44-61,5)	46 (38-61)*	55 (43-61)	37 (28-44)*
ВУП ДАД, мм рт.ст.	34 (27-40)	29 (17-31)*	36 (28-48)	31,5 (26-45)*	42 (32-52)	25 (16-30)*
СУП САД, мм рт.ст.\ч	21 (15-25)	15 (12-21)*	15 (13-20)	13 (10-22)*	18,5 (13-25)	8,5 (6-11)*
СУП ДАД, мм рт.ст.\ч	19 (8-21)	15 (8-18)*	14 (12-21)	10,5 (7-16)*	15 (10-20)	7 (3-11)*

Примечание: * - $p<0,05$ - статистическая значимость различий между показателями до и через 16 недель лечения в каждой группе.

Таблица 6.8.

Сравнение степени снижения показателей суточного мониторирования АД на фоне комбинированной терапии иАПФ и БКК в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9

Ген	CYP11B2 *1/*1	CYP11B2 *1/*2	CYP11B2 *2/*2
Показатель	Δ_1%	Δ_2%	Δ_3%
САД 24, мм рт.ст.	-13,1	-11,9	-20,3*#
ДАД 24, мм рт.ст.	-13,5	-13,8	-19,9*#
САДд, мм рт.ст.	-12,3	-11,5	-20,1*#
ДАДд, мм рт.ст.	-10,5	-12,1	-18,5*#
ИВ САДд, %	-46,9	-47,1	-59,1*#
ИВ ДАДд, %	-51,7	-54,8	-62,7*#
ВарСАДд, мм рт.ст.	-25,4	-22,8	-44,1*#
ВарДАДд, мм рт.ст.	-23,9	-37,5	-56,5*#
САДн, мм рт.ст.	-10,7	-11,1	-15,1*
ДАДн, мм рт.ст.	-8,3	-7,8	-16,1*#
ИВ САДн, %	-33,1	-40,3	-50,8*#
ИВ ДАДн, %	-28,1	-32,5	-53,4*#
ВарСАДн, мм рт.ст.	-23,1	-29,1	-46,5*#
ВарДАДн, мм рт.ст.	-28,3	-27,1	-48,5*#
ВУП САД, ммрт.ст.	-9,6	-7,8	-31,5*#
ВУП ДАД, мм рт.ст.	-15,2	-13,5	-39,7*#
СУП САД, мм рт.ст.\ч	-27,9	-15,8	-49,7*#
СУП ДАД, мм рт.ст.\ч	-20,8	-23,6	-48,3*#

Примечание: Δ_1%, Δ_2% и Δ_3% степень снижения параметров в % после 16 недель терапии в группах; * - $p<0,05$ – статистическая значимость различий между параметрами Δ_3% и Δ_1% после 16 недель терапии; # - $p<0,05$ – статистическая значимость различий между параметрами Δ_3% и Δ_2% после 16 недель терапии

Вместе с тем, при наличии полиморфного варианта *2/*2 гена CYP11B2 отмечалось в 2-3 раза большее снижение величин ВУП САД (при *1/*1 - 9,6%; *1/*2 - 7,8%; *2/*2 - 31,5%), ВУП ДАД (при *1/*1 - 15,2%; *1/*2 - 13,5%; *2/*2 - 39,7%), СУП САД (при *1/*1 - 27,9%; *1/*2 - 15,8%; *2/*2 - 49,7%) и СУП ДАД (при *1/*1 - 20,8%; *1/*2 - 23,6%; *2/*2 - 48,3%), чем у пациентов с двумя другими полиморфизмами.

При сравнении показателей жесткости сосудистой стенки до и через 16 недель терапии периндоприлом и амлодипином наблюдалась их позитивная

динамика при всех трех изученных полиморфизмах гена CYP11B2 (таблицы 6.9.-6.11.).

Таблица 6.9.

Динамика параметров жесткости сосудистой стенки и величины ЦАД на фоне терапии комбинацией иАПФ и БКК у пациентов с полиморфизмом *1/*1 гена CYP11B2

Показатель	CYP11B2 *1/*1 (n=21)		Δ%
	Исходно	Через 16 недель лечения	
RWTT, м/с	127,5 (110,5-131,2)	130,5 (112,5-133,1)	2,5*
RWTT пр, м\с	137,5 (132,4-141,8)	141,1 (135-144,1)	2,7*
PWV ao, м\с	12,1 (10,1-14,2)	10,5 (8,7-13,6)	-12,4*
PWV ao пр, м\с	10,5 (7,1-13,2)	8,7 (6,8-10,5)	-16,8*
AIx, %	6,5 (-7-13)	-2(-13-10)	-15,1*
AIx ao, %	10 (-12-15)	3(-15-10)	-16,3*
САД ao, мм рт.ст.	133 (123-143)	125(115-131)	-6,2*
ДАД ao, мм рт.ст.	93,1 (84-102)	86,7(79-95)	-6,9*
АД ao ср, мм рт.ст.	108 (92-118)	101(85-109)	-6,3*

Примечание: * - p<0,05 - статистическая значимость различий между параметрами до и после 16 недель терапии.

Таблица 6.10.

Динамика показателей жесткости сосудистой стенки и ЦАД на фоне комбинированной терапии иАПФ и БКК у пациентов с полиморфизмом *1/*2 гена CYP11B2

Показатель	CYP11B2 *1/*2 (n=29)		Δ%
	Исходно	Через 16 недель лечения	
RWTT, м/с	126,2 (113,5-129,6)	130,5 (112,8-138,3)	3,1*
RWTT пр, м\с	133,5 (131,5-139,7)	138,3 (133,5-140,7)	3,4*
PWV ao, м\с	10,9 (9,3-12,1)	9,5 (7,9-11,5)	-12,3*
PWV ao пр, м\с	8,9 (7,1-11,2)	8,1 (7-10,8)	-10,7*
AIx, %	-2,5 (-25-5)	-7(-31-3)	-17,1*
AIx ao, %	5 (-15-8)	-1(-22-3)	-16,8*
САД ao, мм рт.ст.	130 (123-141)	125(117-135)	-3,9*
ДАД ao, мм рт.ст.	94,8 (81-98)	83,9(77-95)	-10,3*
АД ao ср, мм рт.ст.	110 (91-120)	103(85-114)	-6,5*

Примечание: * - p<0,05 - статистическая значимость различий между параметрами до и после 16 недель терапии.

Таблица 6.11.

Динамика показателей жесткости сосудистой стенки и ЦАД на фоне комбинированной терапии иАПФ и БКК у пациентов с полиморфизмом *2/*2 гена CYP11B2

Показатель	CYP11B2 *2/*2 (n=30)		Δ%
	Исходно	Через 16 недель лечения	
RWTT, м/с	124,5 (107-123)	134,1(115-131)	8,2*
RWTT пр, м\с	129,2 (126-134,5)	141,2(133-145)	9,5*
PWV ao, м\с	11,3 (8,9-13,2)	7,9(7,1-9,9)	-26,2*
PWV ao пр, м\с	10,5 (8,5-11,5)	7,2(6,3-8,7)	-25,8*
AIx, %	9 (-27-8)	-3(-27-0)	-43,1*
AIx ao, %	7,5 (-23-4)	-15(-31-(-2))	-45,2*
САД ao, мм рт.ст.	127 (125-135)	114,5(108-123)	-10,5*
ДАД ao, мм рт.ст.	91,5 (75-102)	78,5(69-82)	-15,6*
АД ao ср, мм рт.ст.	113 (95-118,5)	94 (79-100)	-17,1*

Примечание: * - $p<0,05$ - статистическая значимость различий между параметрами до и после 16 недель терапии.

Как следует из таблиц, наиболее выраженно уменьшались такие параметры, как AIx (при *1/*1 - 15,1%; *1/*2 - 17,1%; *2/*2 – 43,1%), AIxao (при *1/*1 – 16,3%; *1/*2 - 16,8%; *2/*2 – 45,2%), PWVao (при *1/*1 – 12,4%; *1/*2 – 12,3%; *2/*2 – 26,2%) и PWVao пр (при *1/*1 – 16,8%; *1/*2 – 10,7%; *2/*2 – 25,8%), хотя были отмечены статистически значимые изменения и остальных исследованных величин.

Степень изменения показателей имела четкую взаимосвязь с наличием полиморфизмов гена CYP11B2. Так, наилучшая положительная динамика ЦАД и жесткости сосудистой стенки регистрировалась у пациентов с полиморфизмом *2/*2 в сравнении с двумя другими вариантами (таблица 6.12.).

Таким образом, у пациентов с ожирением и АГ на фоне комбинированной терапии периндоприлом и амлодипином имело место значимое изменение основных параметров СПАД, показателей жесткости сосудистой стенки и величины ЦАД, при всех трех полиморфных вариантах гена CYP11B2. При этом степень их уменьшения была более выражена у лиц с полиморфным вариантом *2/*2 гена CYP11B2, чем при полиморфизмах *1/*1 и *1/*2.

Таблица 6.12.

Степень изменения параметров жесткости сосудистой стенки и величины ЦАД на фоне лечения иАПФ и БКК в зависимости от полиморфизма гена CYP11B2

Показатель	CYP11B2 *1/*1 (n=21)	CYP11B2 *1/*2 (n=29)	CYP11B2 *2/*2 (n=30)
	Δ_1%	Δ_2%	Δ_3%
RWTT, м\с	2,5	3,1	8,2*#
RWTT пр, м\с	2,7	3,4	9,5*#
PWV ао, м/с	-12,4	-12,3	-26,2*#
PWV ао пр, м\с	-16,8	-10,7	-25,8*#
AIx, %	-15,1	-17,1	-43,1*#
AIx ао, %	-16,3	-16,8	-45,2*#
САД ао, мм рт.ст.	-6,2	-3,9	-10,5*#
ДАД ао, мм рт.ст.	-6,9	-10,3	-15,6*#
АД ао ср, мм рт.ст.	-6,3	-6,5	-17,1*#

Примечание: Δ_1%, Δ_2% и Δ_3% динамика параметров в % после 16 недель терапии; * - $p<0,05$ – статистическая значимость различий между параметрами Δ_3% и Δ_1% после 16 недель терапии; # - $p<0,05$ – статистическая значимость различий между параметрами Δ_3% и Δ_2% после 16 недель терапии

6.3. Сравнительная антигипертензивная и вазопротективная эффективность комбинаций БКК с БРА или иАПФ у пациентов с ожирением и АГ в зависимости от полиморфизма гена CYP11B2

Проведенный сравнительный анализ эффективности фармакотерапии в зависимости от полиморфизма гена CYP11B2 показал, что больные с вариантом *2/*2 чаще достигали целевого уровня АД через 16 недель, как при назначении БРА+БКК (при *2/*2 - в 82,7% случаев против 55% и 54,8% при *1/*1 и *1/*2 соответственно), и при аналогичном использовании комбинации иАПФ и БКК (при *2/*2 - в 76,7% случаев против 57,1% и 51,7% при *1/*1 и *1/*2 соответственно) (таблица 6.13.).

Таблица 6.13.

Частота достижения ЦУ офисного АД после 16 недель терапии в зависимости от полиморфного варианта гена CYP11B2

1 группа (n=80) БРА + БКК		2 группа (n=80) иАПФ + БКК	
Полиморфизм (n)	Количество пациентов n (%)	Полиморфизм (n)	Количество пациентов n (%)
CYP11B2 *1/*1 (n=20)	11 (55)	CYP11B2 *1/*1 (n=21)	12 (57,1)
CYP11B2 *1/*2 (n=31)	17 (54,8)	CYP11B2 *1/*2 (n=29)	15 (51,7)
CYP11B2 *2/*2 (n=29)	24 (82,7)*$^{\times\#}$	CYP11B2 *2/*2 (n=30)	23 (76,7)*$^{\#}$
CYP11B2*1/*1 и CYP11B2*1/*2 (n=51)	28 (54,9)	CYP11B2*1/*1 и CYP11B2*1/*2 (n=50)	27 (54)

Примечание: * - p<0,05 - статистическая значимость различий между показателями у пациентов с полиморфизмами *2/*2 и *1/*2 гена CYP11B2; $^{\times}$ - p<0,05 - статистическая значимость различий между показателями у пациентов с полиморфизмами *2/*2 и *1/*1 гена CYP11B2; $^{\#}$ - p<0,05 - статистическая значимость различий между показателями у пациентов с полиморфизмом *2/*2 гена CYP11B2 и у объединенными в одну группу лицами с *1/*1 и *1/*2.

Таким образом, частота достижения ЦУ АД при обоих вариантах комбинированной терапии была сопоставима при всех трех полиморфизмах CYP11B2 (см. таблицу 6.13.).

При всех трех полиморфных вариантах гена CYP11B2 наблюдалось значимое и сопоставимое снижение большинства показателей СПАД по результатам 16 недель проводимой антигипертензивной терапии вне зависимости от выбранной комбинации препаратов (таблица 6.14.).

Вместе с тем отмечалась более выраженная позитивная динамика параметров жесткости сосудистой стенки и величины ЦАД при наличии полиморфного варианта *2/*2.

Таблица 6.14.

Степень изменения показателей СМАД на фоне лечения в зависимости от применяемой терапии и от полиморфизма гена CYP11B2

Показатель	CYP11B2 *1/*1		CYP11B2 *1/*2		CYP11B2 *2/*2	
	Δ_1% 1 группа	Δ_1% 2 группа	Δ_2% 1 группа	Δ_2% 2 группа	Δ_3% 1 группа	Δ_3% 2 группа
САД 24, мм рт.ст.	-14,9	-13,1	-13,2	-11,9	-21,4	-20,3
ДАД 24, мм рт.ст.	-13,2	-13,5	-14,9	-13,8	-23,8	-19,9
САДд, мм рт.ст.	-14,7	-12,3	-12,3	-11,5	-22,2	-20,1
ДАДд, мм рт.ст.	-13,1	-10,5	-15,1	-12,1	-23,4	-18,5
ИВ САДд, %	-50,8	-46,9	-51,2	-47,1	-62,8	-59,1
ИВ ДАДд, %	-47,8	-51,7	-51,5	-54,8	-63,5	-62,7
ВарСАДд, мм рт.ст.	-23,2	-25,4	-30,7	-22,8	-43,3	-44,1
ВарДАДд, мм рт.ст.	-24,3	-23,9	-34,2	-37,5	-60,1	-56,5
САДн, мм рт.ст.	-9,8	-10,7	-10,3	-11,1	-18,3	-15,1
ДАДн, мм рт.ст.	-9,6	-8,3	-10,2	-7,8	-20,4	-16,1
ИВ САДн, %	-31,3	-33,1	-36,5	-40,3	-55,4	-50,8
ИВ ДАДн, %	-31,7	-28,1	-35,7	-32,5	-59,8	-53,4
ВарСАДн, мм рт.ст.	-22,5	-23,1	-26,6	-29,1	-51,3	-46,5
ВарДАДн, мм рт.ст.	-24,2	-28,3	-29,5	-27,1	-46,3	-48,5
ВУП САД, ммрт.ст.	-8,4	-9,6	-12,9	-7,8	-29,2	-31,5
ВУП ДАД, мм рт.ст.	-19,5	-15,2	-19,1	-13,5	-40,5	-39,7
СУП САД, мм рт.ст.\ч	-28,4	-27,9	-20,3	-15,8	-55,4	-49,7
СУП ДАД, мм рт.ст.\ч	-18,4	-20,8	-22,1	-23,6	-54,8	-48,3

Примечание: Δ_1%, Δ_2% и Δ_3% - степень снижения показателей в % через 16 недель лечения в группах 1 и 2 в зависимости от полиморфизма гена CYP11B2.

Причем, степень изменения показателей не зависела от выбора одного из двух исследованных вариантов комбинированной терапии блокаторами РААС и БКК и была сопоставимой в обеих группах (таблица 6.15.).

Таким образом, у пациентов с ожирением и АГ, имевших полиморфизмы гена CYP11B2 *2/*2, антигипертензивная и вазопротективная эффективность

комбинации валсартана и амлодипина была аналогична таковой при использовании периндоприла и амлодипина.

Таблица 6.15.

Степень изменения параметров жесткости сосудистой стенки и величины ЦАД на фоне лечения в зависимости от применяемой терапии и от полиморфизма гена CYP11B2

Показатель	CYP11B2 *1/*1		CYP11B2 *1/*2		CYP11B2 *2/*2	
	Δ_1% 1 группа	Δ_1% 2 группа	Δ_2% 1 группа	Δ_2% 2 группа	Δ_3% 1 группа	Δ_3% 2 группа
RWTT, м\с	3,9	2,5	4,8	3,1	8,4*$^{\#}$	8,2*$^{\#}$
RWTT пр, м\с	3,4	2,7	3,1	3,4	9,9*$^{\#}$	9,5*$^{\#}$
PWV ao, м/с	-11,5	-12,4	-10,2	-12,3	-31,5*$^{\#}$	-26,2*$^{\#}$
PWV ao пр, м\с	-18,5	-16,8	-11,3	-10,7	-30,2*$^{\#}$	-25,8*$^{\#}$
AIx, %	-17,2	-15,1	-16,8	-17,1	-40,3*$^{\#}$	-43,1*$^{\#}$
AIx ao, %	-18,1	-16,3	-18,8	-16,8	-42,8*$^{\#}$	-45,2*$^{\#}$
САД ao, мм рт.ст.	-7,8	-6,2	-2,8	-3,9	-11,9*$^{\#}$	-10,5*$^{\#}$
ДАД ao, мм рт.ст.	-3,5	-6,9	-9,1	-10,3	-16,4*$^{\#}$	-15,6*$^{\#}$
АД ao ср, мм рт.ст.	-4,8	-6,3	-8,8	-6,5	-21,2*$^{\#}$	-17,1*$^{\#}$

Примечание: Δ_1%, Δ_2% и Δ_3% - степень снижения показателей в % через 16 недель лечения в группах 1 и 2; * - $p<0,05$ - статистическая значимость различий между показателями Δ_3% и Δ_1% у пациентов 1 и 2 группы; $^{\#}$ - $p<0,05$ - статистическая значимость различий между параметрами Δ_3% и Δ_2% больных 1 и 2 группы.

В то же время исследование динамики параметров СПАД, показателей жесткости сосудистой стенки и величины ЦАД позволило установить наличие определенных особенностей антигипертензивного и вазопротективного эффекта изученных комбинаций лекарственных средств в зависимости от полиморфизма гена CYP11B2. Так, у пациентов имевших полиморфный вариант *2/*2 регистрировалась более выраженная позитивная динамика исследованных показателей как при применении БРА+БКК, так и иАПФ и БКК.

6.4. Сравнительная антигипертензивная и вазопротективная эффективность комбинированной фармакотерапии у пациентов с ожирением и артериальной гипертонией в зависимости от комбинации полиморфизмов генов CYP2C9 и CYP11B2

Особый интерес, учитывая одну общую группу обследованных для обоих генов, представляло изучение ген-генных взаимодействий, как наиболее актуальных для использования в реальной клинической практике.

Для группы больных, получавших комбинацию периндоприла и амлодипина, учет этих особенностей не представлялся актуальным, ввиду отсутствия ген-ассоциированных различий у пациентов с CYP2C9 вне зависимости от полиморфизма.

В первой группе больных, получавших комбинированную терапию валсартаном и амлодипином, важным нам представлялось исследование изменений параметров при разных сочетаниях полиморфных вариантов генов CYP2C9 и CYP11B2.

Наибольшее число пациентов имело комбинацию полиморфизма CYP2C9 *1/*1 с одним из трех вариантов CYP11B2. Учитывая малое для статистической обработки данных количество больных с комбинациями включавшими полиморфизмы *1/*2 и *1/*3 гена CYP2C9, были в первую очередь рассмотрены наиболее часто встречающиеся сочетания - CYP2C9 *1/*1/CYP11B2 *1/*1, CYP2C9 *1/*1/CYP11B2 *1/*2 и CYP2C9 *1/*1/CYP11B2 *2/*2. Частота встречаемости комбинаций полиморфизмов генов CYP2C9 и CYP11B2 представлена в таблице 6.16.

Таким образом, больные с комбинацией CYP2C9 *1/*1/CYP11B2 *2/*2 значимо чаще ($p<0,05$) достигали ЦУ АД в сравнении с имевшими CYP2C9 *1/*1/CYP11B2 *1/*1 или CYP2C9 *1/*1/CYP11B2 *1/*2 (в 77,3% случаев против 33,3% и 28,6% соответственно).

Нами также был осуществлен анализ динамики изменения параметров СМАД у данной группы пациентов, который продемонстрировал более значимые

изменения абсолютного большинства параметров при сочетании полиморфизма *1/*1 гена CYP2C9 с полиморфным вариантом *2/*2 CYP11B2 по сравнению с его *1/*1 и *1/*2 вариантами (таблица 6.17.).

Таблица 6.16.

Частота встречаемости комбинаций полиморфизмов генов CYP2C9 и CYP11B2

Полиморфизм n=x (%)	CYP2C9 *1/*1 n=55 (27)		CYP2C9 *1/*2 n=14 (13)		CYP2C9 *1/*3 n=11 (11)	
	Всего	Достигшие ЦУ АД n (%)	Всего	Достигшие ЦУ АД n (%)	Всего	Достигшие ЦУ АД n (%)
CYP11B2 *1/*1 n=18 (10)	12	4 (33,3)	4	4 (100)	2	2 (100)
CYP11B2 *1/*2 n=28 (13)	21	6 (28,6)	3	3 (100)	4	4 (100)
CYP11B2 *2/*2 n=34 (28)	22	17 (77,3)*#	7	6 (85,7)	5	5 (100)

Примечание: * - $p<0,05$ - статистическая значимость различий между показателями CYP2C9 *1/*1/CYP11B2 *2/*2 и CYP2C9 *1/*1/CYP11B2 *1/*1; # - $p<0,05$ - статистическая значимость различий между показателями CYP2C9 *1/*1/CYP11B2 *2/*2 и CYP2C9 *1/*1/CYP11B2 *1/*2.

Аналогичные результаты отмечавшейся более выраженной динамики у больных с сочетанием CYP2C9 *1/*1 и CYP11B2 *2/*2 были замечены и при сравнении динамики изменения параметров жесткости сосудистой стенки и величины ЦАД у обследованных лиц (таблица 6.18.).

В итоге, максимально выраженные антигипертензивный и вазопротективный ответыы были отмечены у больных имевших одновременно полиморфные варианты *1/*1 гена CYP2C9 и *2/*2 гена CYP11B2 в сравнении с больными имевшими сочетания *1/*1 гена CYP2C9 и *1/*1 гена CYP11B2 или *1/*1 гена CYP2C9 и *1/*2 гена CYP11B2.

Учитывая полученные нами результаты, можно резюмировать, что у больных ожирением и АГ наблюдалась большая позитивная динамика всех

исследованных параметров при полиморфном варианте *2/*2 гена CYP11B2, сопоставимая при обоих вариантах комбинированной терапии.

Таблица 6.17.

Степень изменения параметров СМАД в зависимости от полиморфного варианта гена CYP11B2 у лиц с полиморфным вариантом *1/*1 гена CYP2C9

Показатель	CYP11B2 *1/*1	CYP11B2 *1/*2	CYP11B2 *2/*2
	Δ_1%	Δ_2%	Δ_3%
САД 24, мм рт.ст.	-10,6	-11	-18,5*#
ДАД 24, мм рт.ст.	-9,7	-10,2	-18,1*#
САДд, мм рт.ст.	-11,4	-10,1	-17,4*#
ДАДд, мм рт.ст.	-6,8	-6,3	-10,8*#
ИВ САДд, %	-46,8	-44,2	-60,3*#
ИВ ДАДд, %	-35,1	-34,5	-55,8*#
ВарСАДд, мм рт.ст.	-18,2	-17,2	-28,6*#
ВарДАДд, мм рт.ст.	-22,8	-23,2	-35,1*#
САДн, мм рт.ст.	-8,9	-9,9	-16,3*#
ДАДн, мм рт.ст.	-7,3	-7,2	-10,1
ИВ САДн, %	-8,1	-7,9	-16,3*#
ИВ ДАДн, %	-22,6	-23,3	-34,5*#
ВарСАДн, мм рт.ст.	-18,3	-17,5	-27,5*#
ВарДАДн, мм рт.ст.	-19,7	-18,7	-32,3*#
ВУП САД, ммрт.ст.	-7,5	-7,3	-16,6*#
ВУП ДАД, мм рт.ст.	-18,9	-17,5	-30,3*#
СУП САД, мм рт.ст.\ч	-20,9	-19,7	-35,1*#
СУП ДАД, мм рт.ст.\ч	-14,2	-15,8	-26,2*#

Примечание: Δ_1%, Δ_2% и Δ_3% динамика показателей в % через 16 недель лечения в группах; * - $p<0,05$ - статистическая значимость различий между показателями Δ_1% и Δ_3%; # - $p<0,05$ - статистическая значимость различий между показателями Δ_2% и Δ_3%.

В то же время назначение комбинации БРА и БКК приводило к статистически более значимому изменению параметров СМАД, показателей жесткости сосудистой стенки и величины ЦАД, у лиц имевших сочетание полиморфизмов CYP2C9 *1/*1+CYP11B2 *2/*2 в сравнении с CYP2C9 *1/*1+CYP11B2 *1/*1 и CYP2C9 *1/*1+CYP11B2 *1/*2.

Таблица 6.18.

Степень изменения параметров жесткости сосудистой стенки и величины ЦАД в зависимости от полиморфного варианта гена CYP11B2 на фоне лечения у лиц с полиморфным вариантом CYP2C9 *1/*1

Показатель	CYP11B2 *1/*1	CYP11B2 *1/*2	CYP11B2 *2/*2
	Δ_1%	Δ_2%	Δ_3%
RWTT, м/с	1,6	1,7	4,9*#
RWTT пр, м/с	1,4	1,6	4,6*#
PWVao, м/с	-6,1	-5,5	-10,1*#
PWVaoпр, м/с	-4,3	-3,9	-12,3*#
AIx, %	-16,1	-15,2	-23,6*#
AIxao, %	-14,1	-13,9	-20,2*#
САД ао, мм рт.ст.	-4,3	-3,9	-10,8*#
ДАД ао, мм рт.ст.	-5,2	-4,8	-10,2*#
АД ао ср, мм рт.ст.	-8,7	-7,9	-15,9*#

Примечание: Δ_1%, Δ_2% и Δ_3% динамика параметров в % после 16 недель терапии в группах; * - $p<0,05$ - статистическая значимость различий между параметрами Δ_3% и Δ_1%; # - $p<0,05$ - статистическая значимость различий между параметрами Δ_3% и Δ_2%.

Таким образом, дальнейшее углубленное изучение взаимосвязи эффектов от фармакотерапии с полиморфными вариантами генов CYP11B2, CYP2C9 и их сочетаний может способствовать разработке персонифицированного подхода в лечении АГ у пациентов с ожирением.

ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сочетание ожирения и АГ - частый пример коморбидной патологии в клинической практике врачей терапевтического профиля [10,94]. Наличие такого сочетания заболеваний в существенной степени увеличивает риск кардио-васкулярных осложнений [4,6,9,11,24,117]. Повышенное АД - это один из важнейших факторов повышенного риска возникновения инсульта, ишемической болезни сердца и прочих сердечно-сосудистых осложнений и заболеваний атеросклеротического генеза, которые, в свою очередь, являются причиной более, чем 50% всех летальных исходов [209,222].

Кроме того, прогноз при АГ во многом связан с нарушениями СПАД, повышением ЦАД и жесткости сосудистой стенки, которые могут в значительной мере негативно влиять на результаты проводимой антигипертензивной терапии и увеличивать кардио-васкулярный риск [26,32,33,123,197,203,211,212,217,229].

Согласно современным клиническим рекомендациям по лечению АГ у больных с риском кардио-васкулярных событий высокой и очень высокой категории, к которым относят и пациентов с сопутствующим ожирением, необходимо использовать несколько антигипертензивных препаратов из разных групп. При этом в случае отсутствия эффекта от предшествующего лечения и неконтролируемой АГ назначение двух и более препаратов одновременно строго обязательно [94,169,170], т.к. необходимо быстрое и стойкое достижение ЦУ АД [173,220] для предотвращения, возникающего с высокой долей вероятности повреждения органов-мишеней [9,11,36,211,228].

Основываясь на вышесказанном, нами были выбраны для исследования комбинации БРА с БКК и иАПФ с БКК, как часто используемые в клинической практике и имеющие большую доказательную базу по эффективности у категории коморбидных больных с тандемом ожирения и артериальной гипертонии, а также хорошо изученные в иных аспектах многочисленными авторами [4,27,41,60,65,92,94,97,115,123,124,126,129,197,220,223,228].

Вместе с тем даже при использовании двух- или трехкомпонентной терапии, включающей иАПФ или БРА с БКК, у многих больных АГ и ожирением часто не удается достичь целевого уровня АД.

Именно поэтому подбор антигипертензивных препаратов в таких ситуациях должен быть максимально персонифицирован и индивидуализирован. При этом немаловажно учитывать не только антигипертензивную эффективность, но и сопутствующую патологию [124,126], в частности ожирение, а также индивидуальные особенности метаболизма лекарственных средств [33,67]. В этой связи следует в первую очередь учитывать полиморфизм генов, которые кодируют систему детоксикации ксенобиотиков, в частности CYP2C9 и CYP11B2, как участвующие в метаболизме многих ксенобиотиков.

Формирование максимально персонифицированной системы подбора медикаментозной терапии имеет практическое значение у больных ожирением и АГ. В первую очередь, это необходимо для последующей индивидуализации подбора антигипертензивной терапии с учетом наличия конкретных полиморфных вариантов ряда генов. Следует отметить, что даже в национальных рекомендациях подчеркивается необходимость дополнительного изучения связи генетических особенностей пациентов с ожирением и АГ с клиническими особенностями заболеваний [19].

Основываясь на вышесказанном нами был проведен сравнительный анализ особенностей параметров СПАД, показателей жесткости сосудистой стенки и величины ЦАД у пациентов с ожирением и АГ в зависимости от полиморфных вариантов генов CYP2C9 и CYP11B2.

В ходе исследования нами были обследованы 160 человек из русского населений Краснодарского края, из них 103 (64%) женского и 57 (36%) мужского полда с ожирением и АГ. Медиана возраста обследованных составила 55-64 года.

Методом "конвертов" пациенты разделялись на две независимые группы, получавших антигипертензивную терапию по следующим схемам: 1-я группа - БРА+БКК и 2-я группа - иАПФ+БКК. При этом исходные величины параметров СПАД, показателей жесткости сосудистой стенки и величины ЦАД в обеих

группах не имели существенных различий и были сопоставимы с данными ранее проведенных на территории Краснодарского исследований других авторов [85,93].

Анализ результатов показал, что полиморфизм *1/*1 гена CYP2C9 регистрировался у обследованных в 67,5%, *1/*2 - в 19,4%, а *1/*3 - в 13,1% случаев. Лиц с полиморфизмами *2/*3, *2/*2 и *3/*3 выявлено не было, что связано с редкостью данных полиморфизмов в исследуемой популяции. Подобная закономерность встречаемости отмечалась также в работах T. Cabaleiro, et al. [120], J. Kirchheiner, et al. [162], U. Yasar, et al. [194] и других, обследовавших схожие группы пациентов.

Для гена CYP11B2 распределение полиморфизмов составило: *1/*1 - у 25,6%, *1/*2 - у 37,5%, *2/*2 - у 36,9% больных. Полученные нами данные согласуются с результатами исследований других автров, так в работах M. Kupari, et al., [112], Y.Y. Li, et al., [131], S.K. Sia, et al., [137] имело место схожее соотношение частоты встречаемости полиморфизмов, имевшее определенные региональные особенности.

На основании оценки вариантов СПАД установлено, что из патологических профилей наиболее часто регистрировался «non–dipper», встречавшийся практически в половине случаев (49,4%). Эти данные свидетельствует о большей частоте нарушений СПАД у пациентов с ожирением и АГ вне зависимости от полиморфизма генов CYP2C9 и CYP11B2. Найденные нами нарушения параметров СПАД и преобладание патологического профиля «non–dipper» являются прогностически неблагоприятными факторами, способствующими повышению риска возникновения кардио- и цереброваскулярных катастроф [188]. Далее по частоте встречаемости следовали нормальный вариант «dipper» (38%) и два патологических - «night-peaker» (24%) и «over-dipper» (19%). Схожая картина распределения профилей АД у больных с АГ и коморбидной патологией наблюдалась и в работах других авторов в Краснодарском крае [66,85,93].

Известно, что повышение у лиц с ожирением и АГ величин параметров, характеризующих жесткость сосудистой стенки и величину ЦАД [111,211], может

стать предиктором целого спектра кардио-васкулярных осложнений, что требует подбора адекватной антигипертензивной терапии, направленной в том числе на устранение или уменьшение этих нарушений. Причем выбор препаратов должен основываться не только на положительном влиянии на снижение исходно высокого АД, но и на динамике ригидности стенки сосуда и величины ЦАД. Учитывая это, особое внимание привлекали исходно высокие параметры жесткости сосудистой стенки и величина ЦАД до назначения комбинированной антигипертензивной терапии у всех обследованных.

При разделении на группы в зависимости от полиморфизма генов CYP2C9 и CYP11B2 не наблюдалось существенных различий исследованных параметров жесткости сосудистой стенки и величины ЦАД у обследованных с разными полиморфизмами.

Повторное обследование больных было проведено через 16 недель комбинированной антигипертензивной терапии.

В 1 группе пациентов, получавших валсартан и амлодипин отмечалось статистически достоверное снижение всех основных показателей СМАД вне зависимости от полиморфного варианта гена CYP2C9.

При этом нами была отмечена явная зависимость частоты достижения ЦУ АД от полиморфного варианта гена CYP2C9. Так, пациенты с полиморфизмами *1/*2 и *1/*3 достигали ЦУ АД чаще (в 93,7% и 90,9% соответственно), чем лица с вариантом *1/*1 (в 50,9%).

В то же время у больных с полиморфизмами *1/*2 и *1/*3 в сравнении с обследованными, имевшими вариант *1/*1, отмечалось более выраженное ($p<0,05$) снижение большинства показателей СПАД. Кроме того, имела место не достигшая статистической значимости, возможно из-за малого размера выборки, тенденция к снижению величины ДАДн (14,1% против 10,1%) у больных с полиморфным вариантом *1/*2 и в сравнении с обследованными с *1/*1. Немаловажно, что при наличии полиморфизмов *1/*2 и *1/*3 значимо больше была динамика исходно повышенных скорости и величины утреннего подъема АД - ВУП САД (27,6% и 16,4%) и ВУП ДАД (35% и 33,8%), а также СУП САД

(31,2% и 42,1%) и СУП ДАД (35,7% и 26,7%) в сопоставлении с динамикой аналогичных показателей у лиц с полиморфизмом *1/*1.

При этом степень изменения всех показателей СМАД при полиморфизмах *1/*2 и *1/*3 оказалась сопоставимой и статистически не различалась (p>0,05).

При сравнении показателей жесткости сосудистой стенки до и через 16 недель терапии валсартаном и амлодипином наблюдалась их значимая положительная динамика при всех трех изученных полиморфизмах гена CYP2C9, но более выраженная при наличии полиморфизмов *1/*2 и *1/*3 (p<0,05).

Так, практически в 3 раза больше изменялись такие важные параметры ригидности стенки сосуда, как RWTT и PWVao, а также их приведенные к АД и ЧСС значения у пациентов с *1/*2 и *1/*3 в сравнении с больными с *1/*1.

Таким образом, через 16 недель применения пациентами комбинации валсартана и амлодипина, значительно чаще наблюдалось достижение ЦУ офисного АД и значимо выраженнее оказалась позитивная динамика большинства параметров СМАД, жесткости сосудистой стенки и величины ЦАД регистрировавшиеся у лиц имевших полиморфизмы *1/*3 или *1/*2 гена CYP2C9 в сравнении с пациентами с CYP2C9 *1/*1.

Одной из причин данного явления может быть большая кумуляция валсартана у больных с аллельными вариантами *1/*2 и *1/*3 гена CYP2C9 за счет уменьшения клиренса и большего периода полувыведения БРА, к которым относится и валсартан, при этих полиморфных вариантах. В пользу этой точки зрения свидетельствует доказанный в исследованиях J. Taube, et al. [216], G.P. Aithal, et al. [109] факт, что полиморфные варианты *2 и *3 являются "медленными метаболизаторами" для препаратов, в детоксикации которых участвует фермент CYP2C9. Кроме того, в работах R. Yang, et al. [230] и G. Guo, et al. [155], отмечалось увеличение периода полувыведения именно валсартана у пациентов с полиморфизмом *3 гена CYP2C9, что также ссвидетельствует в пользу полученных нами данным.

Таким образом, при назначении больным с ожирением и АГ комбинации валсартана и амлодипина, следует ожидать более высокую антигипертензивную и

вазопротективную эффективность при наличии полиморфизмов гена CYP2C9 *1/*2 и *1/*3.

В группе обследуемых с ожирением и АГ, принимавших 16 недель комбинацию периндоприла и амлодипина, через 16 недель лечения наблюдалось статистически значимое снижение исходно повышенного АД. При этом частота достижения ЦУ АД не зависела от полиморфного варианта гена CYP2C9 и составила для полиморфных вариантов *1/*1, *1/*2 и *1/*3 - 56,4%, 53,3% и 60% соответственно. Кроме того, отмечалось снижение показателей СПАД при всех трех изученных полиморфизмах, не имевшее при этом между собой статистически значимых различий. Особое внимание обращало на себя выраженное снижение таких прогностически важных показателей СПАД, как ИВ САДд и ИВ ДАДд, а также ИВ САДн и ИВ ДАДн, что может дополнительно снижать кардио-васкулярный риск.

Нами была также установлена положительная динамика изменения жесткости сосудистой стенки и ЦАД, не имевшая тем не менее статистически значимой зависимости от полиморфизма гена CYP2C9. Это может играть важную роль в улучшении прогноза течения АГ у пациентов с ожирением, т.к. исходные высокая жесткость сосудистой стенки и ЦАД являются неблагоприятными факторами, ведущими к повышению риска сердечно-сосудистых осложнений.

Кроме того, не было найдено литературных источников демонстрирующих связь между изменением жесткости сосудистой стенки и ЦАД и наличием того или иного полиморфизма гена CYP2C9 при лечении больных комбинацией периндоприла и амлодипина или иными схожими сочетаниями, что свидетельствует о новизне нашего исследования.

Таким образом, у пациентов с ожирением и артериальной гипертонией на фоне комбинированной терапии периндоприлом и амлодипином имело место достоверное снижение основных параметров СПАД, показателей жесткости сосудистой стенки и величины ЦАД, не имевшее особенностей в зависимости от полиморфного варианта гена CYP2C9.

Можно предположить, что биотрансформация препарата, а также основные показатели его метаболизации не изменяются вне зависимости от полиморфного варианта гена CYP2C9, а значит не имеют существенных отличий и его антигипертензивная и вазопротективная эффективность [172,191].

Также, нами было проведено сравнение эффективности двух исследованных вариантов фармакотерапии в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9. В литературе имеются многочисленные свидетельства разной эффективности лекарственных средств в зависимости от полиморфного варианта этого гена. При этом ряд авторов указывает CYP2C9 *1/*3, как снижающий скорость метаболизации многих препаратов, в том числе антигипертензивных [133,134,135].

Анализ эффективности лечения в зависимости от типа полиморфизма гена CYP2C9 позволил установить, что частота достижения ЦУ АД у пациентов с наиболее распространенным полиморфизмом гена CYP2C9 *1/*1 оказалась фактически одинаковой при обоих видах комбинированной терапии и составила 50,9% в первой и 56,4 % во второй группах больных.

В то же время пациенты с вариантом гена CYP2C9*1/*2 достоверно чаще достигали ЦУ АД при применении комбинации валсартана и амлодипина, чем при использовании периндоприла и амлодипина (в 93,7% против 53,3% случаев соответственно). Среди обследованных с полиморфизмом CYP2C9*1/*3 была выявлена аналогичная тенденция, свидетельствующая о некотором преимуществе БРА перед иАПФ (90,9% против 60%). Однако различия в отношении частоты достижении целевого уровня АД оказались недостоверными, что, очевидно, связано с небольшим размером выборки.

Учитывая сопоставимую антигипертензивную эффективность при полиморфизмах *1/*2 и *1/*3 гена CYP2C9 (более чем у 90% пациентов) и их относительно редкую встречаемость в популяции, нам представилось допустимым рассмотреть показатели, характеризующие динамику на фоне лечения этих пациентов в одной общей группе. При этом оказалось, что число

пациентов, достигших ЦУ АД было достоверно больше в первой группе, чем во второй (92,6% против 56% соответственно).

Кроме того, особое внимание обращало на себя более высокая ($p<0,05$) степень снижения параметров жесткости сосудистой стенки и величины ЦАД у больных с полиморфными вариантами *1/*2 и *1/*3 гена CYP2C9 при использовании комбинации валсартана и амлодипина, как при сравнении с пациентами получавшими ту же терапию и имевшими вариант 1/*1 гена CYP2C9, так и с больными получавшими периндоприл и амлодипин.

Таким образом, у пациентов с полиморфизмами *1/*2 и *1/*3 гена CYP2C9 антигипертензивная и органопротективная эффективность комбинации валсартана и амлодипина была выше по сравнению с комбинацией периндоприла и амлодипина.

Такие результаты можно объяснить тем, что при наличии аллелей *2 и *3 образуется, так называемый, «медленный» вариант фермента CYP2C9. При этом биотрансформация некоторых препаратов, в том числе валсартана, замедляется, а клиренс снижается, что обеспечивает повышение их кумуляции в тканях [41,209,222]. В свою очередь, это усиливает и увеличивает длительность действия лекарственных средств и их клинические эффекты, в частности антигипертензивный у валсартана. При этом для лекарственных средств, например, периндоприла, в метаболизации которых CYP2C9 не участвует, полиморфный состав кодирующего фермент гена не имеет клинического значения.

Эти данные подтверждают и исследования M.O. Babaoglu et al. [133] и T. Hanatani et al. [135], где было доказано замедление метаболизма лозартана и кандесартана соответственно при наличии у обследованных полиморфизмов гена CYP2C9 *1/*2 и *1/*3.

Другой цитохром из подгруппы P-450 - CYP11B2, называемый также альдостеронсинтазой, активируется при контакте ангиотензина II с аннгиотензиновыми рецепторами 1 типа (AT1) коры надпочечников, что приводит к увеличению секреции альдостерона и вызывает повышение АД [228].

В литературе описано несколько вараинтов гена, который кодирует альдостеронсинтазу, отличающиеся отсутствием, гетеро- или гомозиготным наличием "мутантного" аллеля Т (*2). Наличие аллеля *2 связывают с усилением активности CYP11B2 и повышением уровня альдостерона в плазме [59,64,129,130,177,187,206]. Таким образом, напрямую полиморфизм CYP11B2 на антигипертензивную эффективность блокаторов РААС - БРА и иАПФ не влияет, но можно предполагать их большую эффективность у лиц с наличием аллеля *2. Это объясняется блокадой препаратами данной группы АТ1 рецепторов и лучшим гипотензивным эффектом у пациентов с высокой активностью альдостеронсинтазы.

Для проверки предположения нами было осуществлено сравнение эффективности двух исследованных вариантов фармакотерапии в зависимости от полиморфизма CYP11B2 у лиц с ожирением и АГ.

У лиц, получавших в течении 16 недель комбинированную терапию валсартаном и амлодипином, имела место выраженное снижение исходно повышенных значений АД.

Обращало на себя внимание статистически более значимое по частоте достижение ЦУ АД пациентами, имевшими полиморфизм *2/*2 гена CYP11B2 в сравнении с *1/*1 и *1/*2. Так, больные с полиморфизмом *2/*2 достигали ЦУ АД в 82,7% случаев против 55% для варианта *1/*1 и 54,8% для *1/*2.

Как и при анализе частоты достижения ЦУ АД отмечалась большая степень снижения исходно повышенных показателей СПАД у пациентов с полиморфным вариантом *2/*2 в сравнении с вариантами *1/*1 и *2/*2 гена CYP11B2. При этом значимую положительную динамику демонстрировали САД и ДАД, показатели вариабельности АД, что может благоприятно влиять на снижение риска возникновения сердечно-сосудистых событий.

Нами были также получены данные статистически значимых позитивных изменений ЦАД и жесткости сосудстой стенки. При этом степень изменения показателей ассоциировалась с наличием полиморфизмов гена CYP11B2 - наблюдалась большая положительная динамика изменений ЦАД и жесткости

сосудистой стенки у пациентов с полиморфизмом *2/*2 в сравнении с двумя другими вариантами.

Стоит отметить, что в процессе литературного поиска нами не было найдено работ других авторов, которые бы освещали взаимосвязь динамики показателей СПАД, ЦАД и жесткости сосудистой стенки с полиморфизмом гена CYP11B2.

Таким образом, у пациентов с ожирением и артериальной гипертонией на фоне комбинированной терапии валсартаном и амлодипином имело место статистически более значимая динамика основных параметров СПАД, показателей жесткости сосудистой стенки и величины ЦАД, при всех трех полиморфных вариантах гена CYP11B2. При этом динамика снижения была лучше у лиц с полиморфным вариантом CYP11B2 *2/*2 в сравнении с полиморфизмами 1/*1 и *1/*2.

Кроме того, наши результаты оказались сопоставимы с полученными X.Ji, et al.[170] у больных с АГ без ожирения на фоне монотерапии валсартаном и могут быть объяснены тем, что валсартан, как и другие блокаторы РААС, более эффективен у больных с высокой активностью альдостеронсинтазы, а именно такой группой, согласно данным литературы являются пациенты носители CYP11B2 *2/*2 [112,131,129,187].

В группе обследуемых принимавших комбинацию периндоприла и амлодипина после 16 недель терапии также было отмечено значимое снижение, исходно высокого АД.

При этом анализ эффективности лечения с учетом полиморфных вариантов гена CYP11B2 показал более значимое частое достижение требуемого ЦУ АД при полиморфном варианте *2/*2, чем у лиц с полиморфным вариантом *1/*2 (76,7% против 51,7%). При дальнейшем сравнении обследованных с полиморфизмами CYP11B2 *2/*2 и *1/*1 была выявлена аналогичная закономерность (76,5% против 57,1%), тем не менее не достигшая степени статистической значимости, по-видимому, из-за небольшого размера выборки.

Среди пациентов, получавших комбинацию периндоприла и амлодипина, как и при анализе частоты достижения ЦУ АД, была отмечена большая степень снижения исходно повышенных показателей СПАД у пациентов с полиморфным вариантом CYP11B2 *2/*2 в сравнении с вариантами *1/*1 и *2/*2. Например, выраженно снижались такие показатели СПАД, как ИВ САДд и ИВ ДАДд, а также ИВ САДн и ИВ ДАДн.

Кроме того, при наличии полиморфизма *2/*2 гена CYP11B2 наблюдалось в 2-3 раза большее снижение величин ВУП САД и ВУП ДАД, а также СУП САД и СУП ДАД.

Значимо снижались и показатели САД, ДАД, вариабельности АД, что может в перспективе благоприятно повлиять на снижение риска возникновения сердечно-сосудистых событий.

Нами также была установлена положительная динамика параметров жесткости сосудистой стенки и величины ЦАД, что может играть определенную роль в улучшении прогноза у пациентов с ожирением и АГ.

При этом степень изменения показателей была связана с наличием определенного полиморфизма гена CYP11B2 - наблюдалась большая положительная динамика изменений ЦАД и жесткости сосудистой стенки у пациентов с полиморфизмом *2/*2 в сравнении с двумя другими вариантами.

Полученные результаты можно соотнести с данными исследования H. Yu, где при назначении иАПФ пациентам с наличием *1/*2 и *2/*2 , наблюдалось стойкое снижение диастолического АД [167]. В то же время С.А. Тихоновой и соавторами отмечался недостаточный контроль АГ при наличии аллеля *2 вне зависимости от выбора антигипертензивной терапии [79].

Таким образом, у пациентов с ожирением и АГ на фоне комбинированной терапии периндоприлом и амлодипином имело место статистически значимое снижение основных параметров СПАД, показателей жесткости сосудистой стенки и величины ЦАД при всех трех полиморфных вариантах гена CYP11B2. Однако более выраженное улучшение этих параметров оказалось у лиц с полиморфным вариантом CYP11B2 *2/*2, чем с *1/*1 и *1/*2.

Полученные результаты, по-видимому связанные с тем, что периндоприл, как и другие блокаторы РААС, более эффективен у больных с высокой активностью альдостеронсинтазы, а именно такой группой согласно данным литературы являются пациенты носители CYP11B2 *2/*2 [112,131].

Итак, учитывая большую схожесть результатов в обеих группах, можно резюмировать, что согласно анализу, полученных в ходе нашего исследования данных, пациенты с полиморфизмом CYP11B2 *2/*2 достоверно чаще достигали целевого уровня АД, вне зависимости от выбора одного из двух вариантов комбинированной терапии: в 73,4% случаях против 56,4% для CYP11B2 *1/*1 и 50,9% для CYP11B2 *1/*2 (при подсчете результатов в составе объединенной группы).

При всех трех полиморфных вариантах гена CYP11B2 наблюдалось достоверное снижение большинства показателей СПАД по результатам 16 недель проводимой антигипертензивной терапии вне зависимости от выбранной комбинации препаратов. При этом существенных различий в зависимости от выбранной комбинации препаратов не наблюдалось.

Вместе с тем, обращал внимание значимо больший регресс параметров жесткости сосудистой стенки и величины ЦАД, вне зависимости от выбора одного из двух исследованных вариантов комбинированной терапии блокатором РААС и амлодипином при наличии полиморфного варианта *2/*2.

Такие особенности динамики показателей СМАД могут объяснятся избыточной активностью альдостеронсинтазы при наличии полиморфного варианта *2/*2, При этом полиморфизме гена CYP11B2 блокаторы РААС, возможно, лучше могут реализовать свой "антиальдостероновый" эффект - причем степень этой реализации не зависит от того выбрана ли комбинация с БРА или с АПФ.

Особый интерес, учитывая одну общую группу обследованных для обоих генов представило изучение ген-генных взаимодействий, как наиболее актуальных для использования в реальной клинической практике.

Для группы больных, получавших комбинацию периндоприла и амлодипина учет этих особенностей, не представлялся актуальным, ввиду отсутствия ген-ассоциированных различий у пациентов с CYP2C9 вне зависимости от полиморфизма.

В другой же группе пациентов, получавших комбинацию валсартана и амлодипина немаловажной нам представлялась оценка динамики исследованных показателей при различных вариантах сочетания полиморфизмов CYP2C9 и CYP11B2.

Учитывая малое количество пациентов с некоторыми комбинациями полиморфизмов, были рассмотрены в первую очередь более частые в популяции их сочетания. Немалое внимание привлекла связь частоты достижения ЦУ АД от полиморфного варианта гена CYP11B2 среди больных с полиморфным вариантом 1/*1 CYP2C9. В связи с тем что достижение ЦУ АД встречалось чаще у обследованных с комбинацией CYP2C9 *1/*1/CYP11B2 *2/*2 (в 77,3% случаев), чем в группах с двумя другими полиморфизмами CYP11B2 (в 33,3% и 28,6% случаев для *1/*1 и *1/*2 соответственно), нами был проведен анализ степени изменения параметров СПАД у этих пациентов, который показал более значимое изменение большинства показателей суточного профиля при полиморфном варианте CYP11B2 *2/*2 при сравнении с прочими двумя.

Схожие результаты более значимой динамики у больных с сочетанием CYP2C9 *1/*1 и CYP11B2 *2/*2 были отмечены и при сравнении динамики изменения параметров жесткости сосудистой стенки и величины ЦАД у обследованных лиц.

При этом наиболее существенные антигипертензивный и вазопротективный эффекты были отмечены у пациентов, сочетавших одновременно полиморфизмы *1/*1 CYP2C9 и *2/*2 CYP11B2. Кроме того высокая эффективность проводимой комбинированной антигипертензивной терапии при полиморфных вариантах *1/*2 и *1/*3 гена CYP2C9 регистрировалась вне зависимости от полиморфных вариантов CYP11B2.

Стоит отметить, что в процессе литературного поиска нами не было обнаружено работ других авторов освещающих ген-генное взаимодействие CYP2C9 и CYP11B2 в аспекте их влияние на эффективность той или иной схемы антигипертензивной терапии.

Основываясь на вышесказанном, у больных АГ с ожирением и наличием полиморфизмов *1/*2 и *1/*3 гена CYP2C9, а также полиморфизма *2/*2 гена CYP11B2, следует ожидать более значимую эффективность комбинированной антигипертензивной терапии, с использованием валсартана и амлодипина, в сравнении с другими полиморфизмами CYP2C9 и CYP11B2.

Таким образом, использование методики предварительного определения полиморфизма генов CYP2C9 и CYP11B2 у пациентов с ожирением и АГ может оказаться полезным при выборе фармакотерапии с максимально возможным антигипертензивным и вазопротективным эффектами. Это особенно важно, на наш взгляд, для пациентов с неконтролируемой АГ и коморбидной патологией.

Подводя итог сказанному, следует подчеркнуть, что, с нашей точки зрения, персонифицированный подход к подбору наиболее эффективной схемы фармакотерапии, основанный на учете генетических особенностей пациентов с АГ и ожирением, даст возможность оптимизировать антигипертензивную и вазопротективную терапию и в перспективе будет способствовать снижению риска сердечно-сосудистых событий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно современным рекомендациям, сочетание ожирения и АГ диктует назначение эффективной антигипертензивной и вазопротективной терапии уже на старте лечения. Вместе с тем большинство больных ожирением и АГ и пр продолжительном употреблении комбинации двух, трех и более антигипертензивных препаратов, среди которых важную нишу занимают БРА, иАПФ и БКК, так и не достигают целевых значений АД. Причины неадекватного контроля АД многообразны, однако одна из важных и активно изучаемых в настоящее время - генетические особенности пациентов, в частности, неодинаковый набор полиморфизмов генов, которые участвуют в биотрансформации лекарственных средств, в том числе БРА и иАПФ.

Современная медицинская наука большие надежды возлагает на внедрение и активное использование в клинической практике персонифицированного подхода в лечении различных заболеваний, включая кардиоваскулярную патологию, учитывающего не только общеклинические, но и генетические факторы. Немаловажным представляется и учет генетических особенностей метаболизма антигипертензивных лекарственных средств. Согласно результатам исследований, на фармакокинетику ряда медикаментов оказывает немалое влияние полиморфизм генов, кодирующих ферменты, участвующие в биотрансформации препаратов. В частности, наличие генетического полиморфизма характерно для семейства генов цитохрома Р-450, кодирующих ферменты, отвечающие за метаболизм лекарственных средств.

В то же время антигипертензивная эффективность БРА, иАПФ и БКК в зависимости от наличия у пациента разных вариантов полиморфизма генов системы детоксикации ксенобиотиков, например CYP2C9 и CYP11B2, изучена недостаточно.

Изучение и решение данной проблемы, очевидно, будет способствовать персонификации комбинированной антигипертензивной терапии, в том числе у пациентов с коморбидной патологией.

В связи с этим целью этой работы стала оптимизация антигипертензивной фармакотерапии больных с ожирением и артериальной гипертонией и различными полиморфизмами генов системы детоксикации ксенобиотиков.

Проведенное нами исследование подтверждает приобретающую все больше доказательств идею о необходимости индивидуализации и персонификации лечения пациентов с коморбидной патологией. Нами были получены новые данные, уточняющие взаимосвязь полиморфизма генов CYP2C9 и CYP11B2 и антигипертензивной, вазопротективной эффективности комбинаций БРА или иАПФ с БКК.

Так, у больных ожирением и АГ было выявлено более частое достижение ЦУ АД и выраженное улучшение параметров СМАД, показателей жесткости сосудистой стенки и величины ЦАД при наличии полиморфных вариантов *1/*2 и *1/*3 гена CYP2C9 через 16 недель приема комбинации валсартана и амлодипина.

Кроме того, пациенты с полиморфизмами *1/*2 и *1/*3 CYP2C9 также достоверно чаще достигали ЦУ АД на фоне комбинированной терапии валсартаном и амлодипином в сравнении с больными, получавшими периндоприл и амлодипин.

Важно, что при наличии полиморфизма гена CYP11B2*2/*2 независимо от варианта применяемой терапии в сравнении с больными с полиморфизмами *1/*1 и *1/*2 гена CYP11B2 регистрировалось статистически значимо более частое достижение ЦУ АД.

При анализе ген-генных взаимодействий была установлена более выраженная положительная динамика параметров СМАД, показателей жесткости сосудистой стенки и величины ЦАД у пациентов с сочетанием CYP2C9 *1/*1/CYP11B2 *2/*2 в сравнении с больными, имевшими комбинации CYP2C9 *1/*1 и CYP11B2 *1/*1 или CYP2C9 *1/*1 и CYP11B2 *1/*2.

Полученные в ходе нашего исследования данные могут быть использованы при персонифицированном выборе антигипертензивной терапии больным ожирением и сопутствующей АГ. Можно также предположить, что использование полученных нами результатов в совокупности с уже имеющимися данными других исследователей по персонификации лечения с учетом генетического тестирования

будет способствовать повышению антигипертензивной и вазопротективной эффективности комбинаций лекарственных средств у данной категории больных.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

1. Больной Н., 55 лет, школьный учитель. Поступил в кардиологическое отделение №2 МБУЗ КГК БСМП.

Жалобы: на общую слабость, шум в ушах, головокружение, головные боли преимущественно в затылочной области, повышение АД до 180/90 мм рт. ст, чаще в вечерние часы.

Анамнез: считает себя больным на протяжении 5 лет, когда из-за постоянного эмоционального напряжения на работе, начало повышаться АД, максимально до 165/100 мм рт. ст. Участковым терапевтом была назначена антигипертензивная терапия - эналаприл 10 мг/сут, амлодипин 10 мг/сут, бисопролол 5 мг/сут. Препараты принимал регулярно, но АД не контролировал, общие рекомендации врача в полном объеме не выполнял. В последнее время принимал: эналаприл 10 мг/сутки, амлодипин 10 мг/сутки (бисопролол был отменен в связи с низкой ЧСС на фоне приема). Несмотря на прием лекарственных средств, АД сохранялось повышенным (160-170/100 мм рт. ст.). Ухудшение состояния отмечает после очередной конфликтной ситуации на работе около недели назад, когда чаще стало повышаться АД до 170/100 мм рт. ст., появилась интенсивная головная боль в затылочной области, головокружение, шум в ушах. Вызвал бригаду СМП и был госпитализирован в КБСМП в кардиологическое отделение с целью подбора и коррекции антигипертензивной терапии.

Аллергологический анамнез не отягощен, не курит. Сопутствующая патология: рефлюкс-эзофагит, хронический гастрит, стадия ремиссии. Не курит.

Объективно: Состояние средней степени тяжести. ИМТ 32,8 кг/м^2, ОТ - 115 см, ОБ - 112 см. Кожные покровы и видимые слизистые нормальной окраски и влажности, лицо гиперемировано. Периферических отеков нет. Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. ЧДД 16 в мин. ЧСС 64 в мин. Верхушечный толчок не определяется. Границы относительной тупости сердца: слева расширены на 2,5 см кнутри от левой средне-ключичной линии, справа – расположена по правому

краю грудины. Сердечные тоны приглушены, акцент II тона над аортой, правильный ритм,. На верхушке систолический шум. АД на плечевой артерии: справа - 170/100 мм рт. ст., слева - 165/95 мм рт. ст. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Почки не пальпируются, симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Диурез в норме. Щитовидная железа не пальпируется. Патологической неврологической симптоматики, в том числе очаговой нет.

Результаты лабороторного и инструментального обследования :

ОАК: Эритроциты - 5,56 х 10^{12}/л, гемоглобин - 145 г/л, лейкоциты - 5,8 х 10^9/л, тромбоциты - 237 х 10^9/л,

ОАМ: без патологии.

БАК: глюкоза - 4,5 ммоль/л, креатинин - 81 мкмоль/л, мочевина – 6,3 ммоль/л, калий - 4,7 ммоль/л, натрий -140 ммоль/л, хлор – 115 ммоль/л, общий холестерин – 5,2 ммоль/л, холестерин ЛПНП - 3,55 ммоль/л, холестерин ЛПВП - 1.1 ммоль/л, триглицериды – 1,2 ммоль/л.

СКФ (формула CKD-EPI) - 95 мл/мин/1,73 м^2

ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС - 65 в мин. Положение электрической оси сердца - горизонтальное. Индекс Соколова-Лайона ($SV_1 + RV_5 = 37mm$).

Эхокардиография – гипертрофия ЛЖ концентрического типа, ДДЛЖ – «гипертрофический» тип.

УЗИ БЦА: начальные признаки гипертонической ангиопатии и ремоделирования сонных артерий, извитость сосудов, уплотнение и локальное утолщения комплекса интима-медиа, наличие мелких атеросклеротических бляшек в области бифуркации ОСА.

УЗИ щитовидной железы – без патологии.

УЗИ почек – без патологии.

Показатели СМАД представлены в таблице 1.

Исходно у пациента наблюдалось превышение нормальных значений среднесуточных САД и ДАД, дневных и ночных САД и ДАД, индексов вариабельности САД и ДАД в течение суток, ВУП и СУП САД и ДАД; суточный

профиль пациента – «non-dipper». Кроме того, отмечались повышение жесткости сосудистой стенки и ЦАД (см. таблицу 1).

Предварительный диагноз: Гипертоническая болезнь II стадия, 2 степень, риск 3 (высокий). Ожирение I ст.

После обследования больной был рандомизирован методом "конвертов" и отнесен к 1-ой группе и начал приём комбинации двух препаратов: валсартан 160 мг/сутки + амлодипин 10 мг/сутки, а также розувастатина 10 мг/сут.

У пациента была взята венозная кровь, в дальнейшем из лейкоцитов была выделена ДНК и проведено генотипирование. Были обнаружены следующие полиморфные варианты исследуемых генов: CYP2C9 *1/*3 и CYP11B2 *2/*2

Через 4 недели лечения отмечалось снижение офисного АД до 136/84 мм рт.ст., через 8 недель - до 125/80 mm Hg.

При обследовании пациента через 16 недель были получены следующие результаты:

ОАК: эритроциты - 5,32 х 1012/л, гемоглобин - 145 г/л, лейкоциты - 6,1 х 109/л, тромбоциты - 247 х 109/л,

БАК: глюкоза - 4,5 ммоль/л, креатинин - 80 мкмоль/л, мочевина – 6,0 ммоль/л, калий - 4,2 ммоль/л, натрий -140 ммоль/л, хлор – 113 ммоль/л, общий холестерин – 4,2 ммоль/л, холестерин ЛПНП - 2,35 ммоль/л, холестерин ЛПВП - 1,4 ммоль/л, триглицериды – 1,0 ммоль/л.

В ходе генотипирования ДНК с последующим определением полиморфизмов генов были получены результаты: CYP2C9 *1/*3, CYP11B2 *2/*2.

На фоне лечения зарегистрирована положительная динамика показателей СМАД, ЦАД и жесткости сосудистой стенки (см. таблицу 1.).

Наблюдалась трансформация в физиологический - «dipper» исходного патологического суточного профиля АД - «non-dipper» (СИ исходно – 6%, СИ через 16 недель лечения – 20%).

Лечение не сопровождалось нежелательными явлениями. Доза розувастатина увеличена до 20 мг/сут.

Таблица 1.

Показатели СМАД, жесткости сосудистой стенки, ЦАД пациента Н., 55 лет, до и через 16 недель лечения комбинацией валсартана (160 мг/сут) и амлодипина (10 мг/сут)

Показатель	До терапии	Через 16 недель терапии
СМАД		
САД 24, мм рт.ст.	168	125
ДАД 24, мм рт.ст.	95	79
САДд, мм рт.ст.	170	126
ДАДд, мм рт.ст.	99	81
САДн, мм рт.ст.	148	120
ДАДн, мм рт.ст.	93	78
ИВ САД, %	90	35
ИВ ДАД, %	90	31
Вар САД, мм рт.ст.	28	14
Вар ДАД, мм рт.ст.	25	13
СУП САД, мм рт.ст./ч	35	18
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	28	15
Жесткость сосудистой стенки и величина ЦАД		
RWTT, м\с	131	141
RWTT пр, м\с	139	145
PWV ао, м\с	12,5	10,2
PWV ао пр, м\с	11,9	8,2
AIx, %	5,3	-19,8
AIx ао, %	31,2	13,4
САД ао, мм рт.ст.	139,3	111,5
ДАД ао, мм рт.ст.	91,3	74,6
АД ао ср, мм рт.ст.	109,3	90,6

Таким образом, у пациента Н., 55 лет с АГ, ожирением, полиморфными вариантами генов CYP2C9 *1/*3 и CYP11B2 *2/*2, неэффективным предшествующем лечением иАПФ применение комбинированной антигипертензивной терапии валсартаном и амлодипином обеспечивало выраженный антигипертензивный эффект, включая улучшении всех параметров СМАД, жесткости сосудистой стенки и ЦАД.

2. Больная А., 65 лет, продавец. Поступила в кардиологическое отделение №2 МБУЗ КГК БСМП.

Жалобы: на общую слабость, шум в ушах, головокружение, головные боли, стойкое повышение АД до 165/90 мм рт.ст..

Анамнез: Считает себя больной в течение 15 лет, когда начало повышаться АД до 170/100 мм рт.ст.. Около полугода до госпитализации принимала назначенные участковым терапевтом препараты: лозартан 50 мг/сутки, амлодипин 5 мг/сутки. Лекарственные средства принимала регулярно, но АД не контролировала, общие рекомендации врача в полном объеме не выполняла, повторные явки к врачу не совершала. При постоянном приеме лозартана 50 мг/сутки и амлодипина 5 мг/сутки.

АД сохранялось повышенным, в среднем в пределах 150-160/90 мм рт.ст. Ухудшение состояния отмечает последние 2-3 недели, когда АД повысилось до 165-170/90-100 мм рт.ст., появилась интенсивная головная боль в затылочной области, усилились головокружение и шум в ушах. Вызвала бригаду СМП и была госпитализирована в КБСМП в кардиологическое отделение с целью подбора и коррекции антигипертензивной терапии.

Не курит. Аллергологический анамнез и наследственность не отягощены. Сопутствующая патология: хронический панкреатит, стадия ремиссии.

Объективно: Состояние средней степени тяжести. ИМТ 34 кг/м^2, ЧСС 65 в мин. Кожные покровы и видимые слизистые нормальной окраски и влажности, лицо гиперемировано. Периферических отеков нет. Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. ЧДД 17 в мин. Верхушечный толчок не определяется. Границы относительной тупости сердца: слева расширены на 2-3 см от левой средне-ключичной линии, справа - по правому краю грудины. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, Прослушивается акцент II тона над аортой. На верхушке систолический шум. АД на плечевой артерии: справа - 163/90 мм рт.ст., слева - 168/92 мм рт.ст. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Почки не пальпируются, симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Диурез в норме. Щитовидная железа не

пальпируется. Патологической неврологической симптоматики, в том числе очаговой нет.

Результаты дополнительного обследования :

ОАК: Эритроциты - 5,2 х 10^{12}/л, гемоглобин - 143 г/л, лейкоциты - 6,1 х 10^9/л, тромбоциты - 215 х 10^9/л,

ОАМ: без патологии.

БАК: глюкоза - 5,3 ммоль/л, креатинин - 83 мкмоль/л, мочевина – 6,1 ммоль/л, калий - 4,3 ммоль/л, натрий -135 ммоль/л, хлор – 125 ммоль/л, общий холестерин – 5,5 ммоль/л, холестерин ЛПНП - 3,6 ммоль/л, холестерин ЛПВП - 1,3 ммоль/л, триглицериды – 1,3 ммоль/л.

СКФ (формула CKD-EPI) - 94 мл/мин/1,73 м^2

ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС - 60 в мин. Положение электрической оси сердца - горизонтальное. Индекс Соколова-Лайона (SV_1 + RV_5 = 37mm).

Эхокардиография – гипертрофия ЛЖ – концентрический тип, ДДЛЖ по гипертрофическому типу.

УЗИ щитовидной железы – без патологии.

УЗИ почек – без патологии.

Показатели СМАД представлены в таблице 2.

Исходно у пациента наблюдалось превышение нормальных значений среднесуточных САД и ДАД, дневных и ночных САД и ДАД, индексов вариабельности САД и ДАД в течение суток, ВУП и СУП САД и ДАД; суточный профиль пациента – «non-dipper». Кроме того, отмечались повышение жесткости сосудистой стенки и ЦАД (см. таблицу 2).

Предварительный диагноз: Гипертоническая болезнь II стадии, 2 степень, риск 3 (высокий). Ожирение I ст.

После обследования больная была рандомизирована методом "конвертов" и отнесена ко 2-ой группе и начала приём комбинации двух препаратов: периндоприл 5 мг/сутки + амлодипин 10 мг/сутки, розувастатина 10 мг/сут.

У пациентки была взята венозная кровь, в дальнейшем из лейкоцитов была выделена ДНК и проведено генотипирование. Были обнаружены следующие полиморфные варианты исследуемых генов: CYP2C9 *1/*1 и CYP11B2 *1/*2.

Таблица 2

Показатели СМАД, жесткости сосудистой стенки, ЦАД пациентки А. 65 лет, до и через 16 недель лечения комбинацией периндоприла (10 мг) и амлодипина (10 мг)

Показатель	**До лечения**	**Через 16 недели лечения**
СМАД		
САД 24, мм рт.ст.	165	129
ДАД 24, мм рт.ст.	98	82
САДд, мм рт.ст.	167	131
ДАДд, мм рт.ст.	99	83
САДн, мм рт.ст.	156	126
ДАДн, мм рт.ст.	90	80
ИВ САД, %	95	12
ИВ ДАД, %	100	16
Вар САД, мм рт.ст.	35	10
Вар ДАД, мм рт.ст.	30	9
СУП САД, мм рт.ст./ч	38	18
СУП ДАД, мм рт.ст./ч	31	15
Жесткость сосудистой стенки и величина ЦАД		
RWTT, м\с	135	141
RWTT пр, м\с	138	143
PWV ao, м\с	12,2	11,5
PWV ao пр, м\с	8,9	8,4
AIx, %	5,5	4,2
AIx ao, %	10,2	11,3
САД ao, мм рт.ст.	140,3	129,8
ДАД ao, мм рт.ст.	92,3	85,6
АД ao ср, мм рт.ст.	110,3	102,6

Через 4 недели отмечалось снижение офисного до АД 146/90 мм рт.ст. – комбинированную антигипертензивную терапию были увеличины дозы препаратов: периндоприл 10 мг/сутки, амлодипин 10 мг/сутки.

Через 8 недель лечения наблюдалось субъективное улучшение самочувствия, значения офисного АД при амбулаторном измерении - 131/82 mm Hg.

При исследовании через 16 недель были получены следующие результаты:

ОАК: эритроциты - 5,3 х 10^{12}/л, гемоглобин - 145 г/л, лейкоциты - 6,1 х 10^{9}/л, тромбоциты - 225 х 10^{9}/л,

БАК: глюкоза - 4,8 ммоль/л, креатинин - 80 мкмоль/л, мочевина – 6,1 ммоль/л, калий - 4,3 ммоль/л, натрий -140 ммоль/л, хлор – 120 ммоль/л, общий холестерин – 4,1 ммоль/л, холестерин ЛПНП - 2,15 ммоль/л, холестерин ЛПВП - 1,5 ммоль/л, триглицериды – 1,0 ммоль/л.

На фоне лечения регистрировалась положительная динамика показателей СМАД, ЦАД и жесткости сосудистой стенки – достаточно выраженное снижение исходно повышенных показателей (см. таблицу 2).

Наблюдалась нормализация суточного профиля АД на фоне проводимой терапии – «dipper» (СИ исходно – 3%, через 16 недель лечения – 13%).

Таким образом, у пациентки А., 65 лет с АГ, ожирением, полиморфными вариантами CYP2C9 *1/*1 и CYP11B2 *1/*2 и неэффективной предшествовавшей терапией БРА применение комбинированной антигипертензивной терапии периндоприлом и амлодипином обеспечивало выраженный антигипертензивный эффект, включая улучшение всех параметров СМАД. Наблюдалась положительная динамика показателей ЦАД, жесткости сосудистой стенки. Лечение не сопровождалось нежелательными явлениями.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ожирением и АГ до начала антигипертензивной терапии независимо от варианта полиморфизма генов CYP2C9 и CYP11B2 регистрировались сопоставимые неблагоприятные изменения показателей СМАД, жесткости сосудистой стенки и ЦАД.

2. У пациентов с ожирением и АГ при наличии полиморфизмов *1/*2 и *1/*3 гена CYP2C9 назначение комбинации валсартана с амлодипином обеспечивало статистически значимо более частое достижение целевых значений АД по сравнению с больными с полиморфизмом *1/*1. На фоне применения комбинированной терапии периндоприлом и амлодипином целевой уровень АД регистрировался у сопоставимого числа больных с различными вариантами полиморфизма гена CYP2C9. Независимо от варианта комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с полиморфизмом гена CYP11B2 *2/*2 отмечалось статистически значимо более частое достижение целевых значений АД, чем у лиц с полиморфизмами *1/*1 и *1/*2 гена CYP11B2.

3. Применение комбинации валсартана и амлодипина у пациентов с ожирением и АГ независимо от варианта полиморфизма гена CYP2C9 сопровождалось статистически значимым улучшением показателей СМАД, жесткости сосудистой стенки и ЦАД. Вместе с тем у больных с полиморфизмами *1/*2 и *1/*3 гена CYP2C9 на фоне терапии валсартаном и амлодипином регистрировалось статистически более выраженное улучшение параметров СМАД, жесткости сосудистой стенки и ЦАД по сравнению с лицами, имевшими полиморфизм *1/*1 гена CYP2C9.

4. У пациентов с ожирением и АГ терапия периндоприлом и амлодипином обеспечивала статистически значимое и сопоставимое улучшение изученных показателей СМАД, жесткости сосудистой стенки и ЦАД при всех трех полиморфизмах гена CYP2C9

5. Комбинированная терапия валсартаном и амлодипином у пациентов с ожирением, АГ и полиморфизмами *1/*2 и *1/*3 гена CYP2C9 обеспечивала

статистически более выраженное улучшение показателей СМАД, артериальной жесткости и ЦАД, чем использование комбинации периндоприла и амлодипина. У больных с полиморфизмом *1/*1, независимо от варианта проводимой фармакотерапии, позитивные изменения параметров СМАД, артериальной жесткости и ЦАД оказались сопоставимыми.

6. У больных ожирением и АГ с полиморфизмом *2/*2 гена CYP11B2 использование как комбинации валсартана с амлодипином, так и периндоприла с амлодипином сопровождалось статистически более выраженной позитивной динамикой основных показателей СМАД, жесткости сосудистой стенки и ЦАД, чем у лиц с полиморфизмами 1/*1 и *1/*2. Степень изменения исследуемых показателей у пациентов со всеми тремя полиморфизмами гена CYP11B2 оказалась сопоставимой на фоне применения обоих вариантов комбинированной антигипертензивной терапии.

7. Наиболее выраженные антигипертензивный и вазопротективный эффекты как комбинации валсартана с амлодипином, так и периндоприла с амлодипином наблюдались у пациентов с ожирением и АГ, имевших одновременно полиморфизмы CYP2C9 *1/*1 и CYP11B2 *2/*2 в сравнении с больными с сочетанием CYP2C9 *1/*1 и CYP11B2 *1/*1, или CYP2C9*1/*1 и CYP11B2 *1/*2.

8. Проведение антигипертензивной фармакотерапии с учетом наличия разных вариантов полиморфизма генов CYP2C9 и CYP11B2 у больных ожирением и АГ создает условия для большей персонификации выбора антигипертензивных препаратов и может улучшить эффективность лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При неконтролируемом течении АГ у пациентов с ожирением для повышения антигипертензивной и вазопротективной эффективности комбинированной терапии, включающей блокаторы РААС (валсартан или периндоприл) и БКК (амлодипин), лечащим врачом может быть рекомендовано проведение исследования индивидуальных особенностей полиморфизма генов CYP2C9 и CYP11B2.

2. У пациентов с ожирением и неконтролируемой артериальной гипертонией использование комбинации валсартана и амлодипина целесообразно при наличии полиморфизмов *1/*2 и *1/*3 гена CYP2C9, поскольку данный вариант терапии обеспечивает выраженные антигипертензивный и вазопротективный эффекты в сравнении с терапией периндоприлом и амлодипином.

3. Комбинация периндоприла и амлодипина оказывает сопоставимые антигипертензивное и вазопротективное действие при всех трех полиморфизмах гена CYP2C9 (*1/*1,*1/*2,*1/*3) у лиц с ожирением и артериальной гипертонией и может быть использована при любом из них.

4. У пациентов с ожирением и артериальной гипертонией с сочетанием полиморфизмов CYP2C9 *1/*1 и CYP11B2 *2/*2 предпочтительно применение комбинированной терапии валсартаном и амлодипином, на фоне которой регистрируется более значимые антигипертензивный и вазопротективный эффекты в сравнении с назначением периндоприла и амлодипина.

5. У больных ожирением и артериальной гипертонией эффективность комбинированной антигипертензивной терапии валсартаном или периндоприлом и амлодипином сопоставима при всех трех полиморфизмах гена CYP11B2. Кроме того, обе комбинации обладают лучшим антигипертензивным и вазопротективным эффектами при полиморфизме *2/*2 гена CYP11B2 в сравнении с *1/*1 и *1/*2.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Учитывая полученные в ходе исследования данные, необходимо дальнейшее проведение проспективных исследований и расширение количества изучаемых генов и их полиморфизмов с целью оценки антигипертензивной и вазопротективной эффективности фармакотерапии у больных с ожирением и АГ.

2. Немаловажным представляется комплексное изучение связи гендерных, возрастных и прочих особенностей пациентов с ожирением и АГ, а также полиморфизмов генов системы детоксикациями ксенобиотиков с эффективностью различных вариантов комбинированной фармакотерапии.

3. Целесообразно исследовать пролонгированное влияния комбинированной антигипертензивной терапии, включающей блокаторы РААС и БКК, на отдаленный прогноз пациентов с ожирением и АГ и разными полиморфизмами генов, в том числе CYP2C9 и CYP11B2, для определения оптимальной тактики ведения данной категории больных.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ - артериальная гипертония

АД - артериальное давление

АДао ср - среднее артериальное давление в аорте

АПФ - ангиотензинпревращающий фермент

АТ - ангиотензин

БКК - блокатора кальциевых каналов

Вар. ДАД - вариабельность диастолического артериального давления

Вар. САД - вариабельность систолического артериального давления

ВУП ДАД - величина утреннего подъема ДАД

ВУП САД - величина утреннего подъема САД

ДАД - диастолическое артериальное давление

ДАДао - диастолическое артериальное давление в аорте

ДАДд - диастолическое артериальное давление в дневное время

ДАДн - диастолическое артериальное давление в ночное время

иАПФ - ингибитор(ы) ангиотензинпревращающего фермента

ИВ ДАД - индекс времени для ДАД

ИВ САД - индекс времени для САД

РААС - ренин – ангиотензин – альдостероновая система

САД - систолическое артериальное давление

САДао - систолическое артериальное давление в аорте

САДд - систолическое артериальное давление в дневное время

САДн - систолическое артериальное давление в ночное время

САС - симпато – адреналовая система

СМАД - суточное мониторирование артериального давления

СПАД - суточный профиль артериального давления

СРПВ - скорость распространения пульсовой волны

СУП ДАД - скорость утреннего подъема ДАД

СУП САД - скорость утреннего подъема САД

ЦАД - центральное аортальное давление

ЦУ АД - целевой уровень артериального давления

AIx - индекс аугментации

AIxao - индекс аугментации в аорте

PWVao - скорость распространения пульсовой волны в аорте

PWVao пр - скорость распространения пульсовой волны в аорте, приведенная к САД 100 мм рт.ст. и ЧСС 60 уд/мин

RWTTao - время распространения отраженной волны в аорте

RWTTao пр - время распространения отраженной волны в аорте, приведенное к САД 100 мм рт.ст. и ЧСС 60 уд/мин

Список литературы

1. Авдеев, Р. М. Генетический полиморфизм и этнические аспекты фармакогенетики / Р. М. Авдеев, А. Л. Пирузян, М. К. Саркисова // Медицинская генетика. - 2010. - Т. 5, № 6. - С. 11-15.
2. Алгоритмы дозирования варфарина, основанные на результатах фармакогенетического тестирования: реальная возможность оптимизации фармакотерапии / Д. А. Сычев, И. М. Антонов, С. В. Загребин [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2007. - № 2. - С. 59-66.
3. Артериальная гипертония в европейской части российской федерации с 1998 по 2007 год: чего мы добились на популяционном уровне? / И. В. Фомин, Д. С. Поляков, Ю. В. Бадин [и др.] // Сердце: журнал для практикующих врачей. - 2016. - № 5(91). - С. 369-378.
4. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ / С. А. Бойцов, Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2014. - № 4. - С. 4-14.
5. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации / С. А. Шальнова, Ю. А. Баланова, В. В. Константинов [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2006. - № 4. - С. 45-50.
6. Арутюнов, Г. П. Проблемы нефропротекции у пациентов с артериальной гипертонией. Значение показателя микроальбуминурии для врача общей практики // Г. П. Арутюнов, Т. К. Чернявская // Качество жизни. Медицина. - 2005. - № 3. - С. 22-27.
7. Ассоциация гена CYP11B2 с риском развития гипертонической болезни и атеротромботических осложнений / Е. М. Зеленская, Н. В. Кох, В. В. Киреева,

К. А. Апарцин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2016. - Т. 15, № 3. - С. 63-68.

8. Ассоциация полиморфизма генов CYP2D6 и CYP2C9, кодирующих белки цитохрома Р-450, со степенью артериальной гипертензии / В. Б. Бородулин, О. В. Шевченко, Е. Н. Бычков [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2012. - Т. 8, № 4. - С. 933-937.

9. Асташкин, Е. И. Ренин-ангиотензиновая система - новые звенья в старой цепи / Е. И. Асташкин, М. Г. Глезер. - Москва, 2010. - 20 с.

10. Бойцов, С. А. Смертность и факторы риска неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз / С. А. Бойцов, А. Д. Деев, С. А. Шальнова // Терапевтический архив. - 2017. - № 89(1). - С. 5-13.

11. Бойцов, С. А. Что мы знаем о патогенезе артериальной гипертензии / С. А. Бойцов // Consilium medicum. - 2004. - Т.6, № 5. - С. 315-319.

12. Волков, В. С. Этиологические и патогенетические факторы первичной артериальной гипертонии / В. С. Волков, А. П. Тофило // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2010. - Т. 9, № 7. - С. 105-111.

13. Всемирная организация здравоохранения. Доклад о состоянии здравоохранения в мире 2001. Психическое здоровье: новое понимание, новая надежда. - [Москва]: «Весь мир», 2001. - 243 с. - ISBN 5-7777-0166-3.

14. Горбунов, В. М. Значение исследования различных видов вариабельности артериального давления у больных артериальной гипертензией / В. М. Горбунов // Кардиология. - 1997. - № 1. - С. 66-69.

15. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертонии и их ассоциации в России / С. А. Шальнова, А. Д. Деев, Ю. А. Баланова [и др.]. - DOI:10.15829/1728-8800-2017-4-4-10 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2017. - Т. 16, № 4. - С. 4-10.

16. Джаиани, Н. А. Преимущества комбинированной терапии артериальной гипертонии / Н. А. Джаиани // Русский медицинский журнал. - 2009. - Т. 14, № 4. - С. 217-222.

17. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2008. - Т. 7, № 6 (S2). - С. 1-32.

18. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: Российские рекомендации (четвертый пересмотр) / И. Е. Чазова, Л. Г. Ратова, С. Л. Бойцов, Д. В. Небиеридзе // Системные гипертензии. - 2010. - № 3. - С. 5-26.

19. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации) / Российское кардиологическое общество, Российское научное медицинское общество терапевтов, Антигипертензивная лига [и др.]. - Санкт-Петербург, 2017. - 164 с.

20. Драпкина, О. М. Фиброз и активность ренин-ангиотензин-альдостерононвой системы. Реалии и перспективы / О. М. Драпкина, Ю. С. Драпкина // Артериальная гипертензия. - 2012. - Т. 18, № 5. - С. 449-456.

21. Дроботя, Н. В. Роль определения генетического полиморфизма в патогенезе артериальной гипертензии с целью индивидуализации медикаметозной терапии / Н. В. Дроботя, Л. В. Арутюнян, А. А. Пироженко // Consilium Medicum. - 2017. - Т. 19, № 5. - С. 26-30.

22. Жернакова, Ю. В. Роль β-адреноблокаторов в лечении артериальной гипертонии: что мы знаем сегодня? / Ю. В. Жернакова, И. Е. Чазова // Системные гипертензии. - 2015. - Т.12, № 1. - С. 11.

23. Значение определения полиморфизмов генов, отвечающих за активность ангиотензинпревращающего фермента у больных с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью для оптимизации стандартов лечения больных артериальной гипертензией / А. Л. Хохлов, А. Г.

Лилеева, Ю. В. Рыбачкова [и др.] // Проблемы стандартизации в здравоохранении. - 2012. - № 4. - С. 41-44.

24. Иванова, С. В. Динамика структурно-функционального состояния сердца у больных артериальной гипертензией на фоне терапии периндоприлом / С. В. Иванова, Ю. А. Васюк, А. Б. Хадзегова, Е. Ю. Шупенина // Лечебное дело. - 2014. - № 2. - С. 42-48.

25. Казаков, Р. Е. Роль фармакогенетического тестирования в проведении клинических исследований новых лекарственных средств / Р. Е. Казаков, Д. А. Сычев // Медицинская генетика. - 2015. - Т. 14, № 9 (159). - С. 18-23.

26. Кардиоваскулярная профилактика: национальные рекомендации / Всероссийское научное общество кардиологов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2011. - Т. 10, № 6. - прил. № 2. - 64 с.

27. Карпов, Ю. А. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в моно- и комбинированной терапии артериальной гипертонии / Ю. А. Карпов // Русский медицинский журнал. - 2009. - № 18. - С.1122-1127.

28. Карпов, Ю. А. Неконтролируемая АГ - новые возможности в решении проблемы повышения эффективности лечения / Ю. А. Карпов, А. Д. Деев // Кардиология. - 2012. - № 2. - С. 29-35.

29. Кисляк, О. А. Многофакторный подход к лечению пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском / О. А. Кисляк // Лечебное дело. - 2009. - № 3. - С. 41-49.

30. Клиническая фармакогенетика системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств: дань моде или прикладное направление? / Д. А. Сычев, И. В. Игнатьев, Н. А. Гасанов, В. Г. Кукес // Pacific Medical Journal. - 2006. - № 4.- С. 21-26.

31. Кобалава, Ж. Д. Артериальная гипертония. Ключи к диагностике и лечению / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская, В. С. Моисеев. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 864 с. - ISBN 978-5-9704-1026-4.

32. Кобалава, Ж. Д. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение / Ж. Д. Кобалава, Ю. В Котовская. - Москва, 1999. - 234 с. - ISBN 5-900518-24-6.

33. Кобалава, Ж. Д. Ранний, стабильный контроль АД - гарант улучшения прогноза при артериальной гипертонии высокого риска: результаты мега-исследования VALUE / Ж. Д. Кобалава // Российский медицинский журнал. - 2004. - Т. 15, № 12. - С. 922-926.

34. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации / Р. Г. Оганов, И. Н. Денисов, В. И. Симаненков [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2017. - № 16(6). - С. 5-56.

35. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации / Р. Г. Оганов, В. И. Симаненков, И. Г. Бакулин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2019. - № 18(1). - С. 5-66.

36. Конради, А. О. Взаимодействие между симпатической нервной системой и ренин-ангиотензивной системой. Роль в повышении артериального давления / А. О. Конради // Артериальная гипертензия. - 2012. - Т. 18, № 6. - С. 577-583.

37. Кох, Н. В. Подходы к профилактике и лечению метаболического синдрома: нутригенетика / Н. В. Кох, А. А. Слепухина, Г. И. Лифшиц // Сибирское медицинское обозрение. - 2017. - № 5(107). - С. 105-109.

38. Кох, Н. В. Полиморфизм гена APOE, как фактор риска дислипидемии, атеротромбоза и потенциальный фармакогенетический маркер терапии статинами у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений / Н. В. Кох, Е. Н. Воронина, Г. И. Лифшиц // Атеросклероз и дислипидемии. - 2016. - Т. 3, № 24. - С. 107-115.

39. Кукес, В. Г. Антагонисты кальция: современные аспекты применения в кардиологии / В. Г. Кукес, О. Д. Остроумова, А. К. Стародубцев // Consilium medicum. - 2006. - Т. 11, № 8. - С. 113-117.

40. Кукес, В. Г. Изучение биотрансформации лекарственных средств - путь к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии / В. Г. Кукес, Д. А. Сычев, Е. В. Ших // Врач. - 2007. - № 1. - С. 23-27.

41. Леонова, М. В. Клиническая фармакология антагонистов рецепторов АТ II: особенности валсартана / М. В. Леонова // Медицинский совет. - 2014. - № 17. - С. 66-71.

42. Лечение гипертонии у пациентов высокого риска. Монотерапия или комбинация / С. А. Шальнова, А. Д. Деев, Ю. А. Баланова [и др.] // Лечащий врач. - 2016. - № 7. - С. 17-23.

43. Лифшиц, Г. И. Персонализированная медицина: лечить не болезнь, а больного / Г. И. Лифшиц, М. Л. Филипенко, А. И. Шевела // Наука из первых рук. - 2012. - №2(44). - С. 58-65.

44. Марцевич, С. Ю. Дигидропиридиновые антагонисты кальция: роль в современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний / С. Ю. Марцевич, Е. В. Шилова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2008. - Т. 4, № 2. - С. 53-57.

45. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов/Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2018. - № 12. - С. 131-142.

46. Молекулярно-генетические исследования больных эссенциальной артериальной гипертензией / О. В. Шевченко, А. А. Свистунов, Е. Н. Бычков, В. Б. Бородулин // Медицинский альманах. - 2011, № 3. - С. 88-91.

47. Морозова, Т. Е. Фармакогенетические подходы к прогнозированию эффективности и безопасности фармакотерапии артериальной гипертензии / Т. Е. Морозова, Д. А. Сычев, Н. В. Ших // Лечащий врач. - 2016. - №7. - С. 77-81.

48. Мычка, В. Б. Российская доказательная медицина - программа МИНОТАВР: преимущества ретардной формы индапамида при лечении метаболического синдрома / В. Б. Мычка, И. Е. Чазова // Consilium medicum. - 2006. - Т. 8, № 5. - С. 46-49.

49. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. Пересмотр 3-й (Лечение морбидного ожирения у взрослых) / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, М. В. Шестакова [и др.] // Ожирение и метаболизм. - 2018. - Т.15, №1. - С. 53-70.

50. Некоторые молекулярно-генетические механизмы формирования ожирения и метаболического синдрома / Г. И. Лифшиц, Н. В. Кох, В. В. Киреева, К. А. Апарцин // Фармакогенетика и фармакогеномика. - 2017. - №1. - С. 5-9.

51. Оганов, Р. Г. Демографическая ситуация и сердечно-сосудистые заболевания в России: пути решения проблем / Р. Г. Оганов, Г. Я. Масленникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2007. - № 6. - С. 7-14.

52. Оганов, Р. Г. Значение эпидемиологических исследований и доказательной медицины для клинической практики / Р. Г. Оганов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2015. - Т. 14, №4. - С. 4-7.

53. Оптимизация контроля артериального давления, органопротекции и метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации лизиноприл+амлодипин+розувастатин у пациентов с артериальной гипертензией / С. В. Недогода, Е. В. Чумачек, А. А. Ледяева [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2018. - № 4. - С. 49-55.

54. Особенности течения артериальной гипертензии, связанные с распределение аллелей и генотипов полиморфного маркера С825Т гена GNB3 среди больных, проживающих в Ростовской области / Л. В. Арутюнян, Н. В. Дроботя, А. А. Пироженко [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. - 2017. - Т. 12, № 1. - С. 66-69.

55. Остроумова, О. Д. Новые подходы к лечению артериальной гипертонии: от выбора оптимального препарата к выбору оптимальной комбинации / О. Д. Остроумова, Е. А. Смолярчук, И. В. Хворостяная // Рациональная армакотерапия в кардиологии. - 2010. - Т. 6, № 5. - С. 709-716.

56. Ощепкова, Е. В. Особенности клиники и лечения больных артериальной гипертонией с ожирением (по данным Национального регистра артериальной гипертонии) / Е. В. Ощепкова, Н. В. Лазарева, И. Е. Чазова // Терапевтический архив. - 2018. - № 9. - С. 8-14.

57. Ощепкова, Е. В. Роль b-блокаторов в лечении артериальной гипертензии / Е. В. Ощепкова // Кардиология. - 2005. - № 3. - С. 39-42.

58. Ощепкова, Е. В. Эпидемиология рефрактерной артериальной гипертонии, механизмы развития, поражения органов мишеней / Е. В. Ощепкова // Рефрактерная артериальная гипертония / И. Е. Чазова, Н. М. Данилов, А. Ю. Литвин и [и др.]. - Москва : Атмосфера, 2014. - С. 10-16. - ISBN 978-5-902123-61-3.

59. Полиморфизм С(-344)Т гена альдостеронсинтазы и эссенциальная артериальная гипертензия / О. С. Павлова, С. Э. Огурцова, М. М. Ливенцева [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. - 2016. - № 4. - С. 42-47.

60. Протокол: влияние сочетанного носительства CYP2C19*2 и *17 на эффективность лечения клопидогрелом / Е. М. Зеленская, О. Л. Барбараш, В. И. Ганюков [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2017. - Т. 22, № 10. - С. 113-117.

61. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ / Г. А. Муромцева, А. В. Концевая, В. В. Константинов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2014. - Т. 13, № 6. - С. 4-11.

62. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией / И.

Е. Чазова, Ю. В. Жернакова, Е. В. Ощепкова [и др.] // Кардиология. - 2014. - № 10. - С. 4-12.

63. Резистентная и неконтролируемая артериальная гипертония в Российской Федерации: эпидемиологическая характеристика и подходы к лечению (Российский регистр неконтролируемой и резистентной артериальной гипертонии РЕГАТА «РЕзистентная Гипертония АрТериАльная») / И. Е. Чазова, В. В. Фомин, М. А. Разуваева, А. В. Вигдорчик // Кардиологический вестник. - 2011. - Т. 6, № 1. - С. 40-48.

64. Роль полиморфного маркера-344T/C гена альдостеронсинтазы в генетической предрасположенности жителей Карелии к сердечно-сосудистым заболеваниям / Э. В. Гуров, Л. В. Топчиева, С. Н. Коломейчук [и др.] // Медицинская генетика. - 2011. - № 5(107). - С. 28-32.

65. Связь генетических факторов риска с развитием артериальной гипертонии с учётом этнических различий / А. Я. Ковалева, Н. В. Кох, Е. Н. Воронина [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2019. - Т. 24, № 10. - С. 66-71.

66. Скибицкий, В. В. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на показатели жесткости сосудистой стенки у больных с неконтролируемой артериальной гипертонией и депрессивными расстройствами / В. В. Скибицкий, А. В. Скибицкий, А. В. Фендрикова // Российский кардиологический журнал. - 2016. - №4(132). - С. 76-82.

67. Слепухина, А. А. Генетические факторы риска сосудистого старения: молекулярные механизмы, полиморфизм генов-кандидатов и генные сети / А. А. Слепухина, Е. М. Зеленская, Г. И. Лифшиц // Российский кардиологический журнал. - 2019. - № 24(10). - С. 78-85.

68. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике / Ю. А. Васюк, А. С. Галявич, С. В. Иванова [и др.]. - DOI: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2016. - № 15(2). - С. 4-19.

69. Сравнительные эффекты режимов антигипертензивной терапии на показатели жесткости стенки различных артериальных сосудов / Н. В. Дроботя, Э. Ш. Гусейнова, М. В. Малахов, А. А. Пироженко // Артериальная гипертензия. - 2016. - Т. 22, № 2. - С. 217-226.

70. Срожидинова, Н. З. Эффективность моксонидина в лечении артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом / Н. З. Срожидинова, А. А. Тухтаев // Артериальная гипертензия. - 2013. - № 3(29). - С. 42-47.

71. Стаценко, М. Е. Влияние терапии с применением фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина на показатели эластичности магистральных сосудов и микроциркуляции у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа / М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, М. Н. Титаренко // Кардиология. - 2018. - № 58(5). - С. 32-40.

72. Стаценко, М. Е. Органопротективные свойства терапии фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2. / М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, М. Н. Титаренко // Системные гипертензии. - 2018. - № 1. - С. 51-55.

73. Стрюк, Р. И. Клиническое обоснование применения фиксированной комбинации бисопролола с амлодипином при артериальной гипертонии / Р. И. Стрюк // Consilium medicum. - 2013. - Т.15, № 1. - С. 23-25.

74. Сычев, Д. А. Доказательная фармакогенетика: возможно ли это? / Д. А. Сычев // Биомедицина. - 2015, № 2. - С. 12-25.

75. Тарловская, Е. И. Влияние образа жизни на эффективность и безопасность лекарственных препаратов в кардиологической практике: что должен учитывать врач? / Е. И. Тарловская, Н. А. Козиолова, А. И. Чесникова // Российский кардиологический журнал. - 2016. - № 1(129). - С. 51-59.

76. Тарловская, Е. И. Коморбидность и полиморбидность - современная трактовка и насущные задачи, стоящие перед терапевтическим сообществом / Е. И. Тарловская // Кардиология. - 2018. - № 58(9S). - С. 29-38.

77. Тарловская, Е. И. Проблема полиморбидности - вызов современной медицине / Е. И. Тарловская, А. А. Мережанова // Терапия. - 2017. - № 2(12). - С. 4-14.

78. Тарловская, Е. И. Суточная вариабельность жесткости артерий пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от категории сердечно-сосудистого риска / Е. И. Тарловская, А. А. Мережанова // Кардиология. - 2018. - № 58(11S). - С. 47-57.

79. Тихонова, С. А. Аналіз клінічних, генетичних і гендерних детермінант неефективного лікування в пацієнтів з артеріальною гіпертензією / С. А Тихонова // Артеріальна гіпертензія. - 2016. - № 3. - С. 98-100.

80. Улучшение контроля артериального давления, органопротекции и коррекция метаболических нарушений у пациентов с артериальной гипертензией при переводе с двойных комбинаций, включающих диуретик, на комбинацию лизиноприл + амлодипин + розувастатин / С. В. Недогода, Е. В. Чумачек, А. А. Ледяева [и др.] // Системные гипертензии. - 2018. - № 2(15). - С. 24-31.

81. Фармакогенетические технологии персонализированной медицины: оптимизация применения лекарственных средств / Д. А. Сычев, О. В. Муслимова, Е. В. Гаврисюк [и др.] // Terra Medica. - 2011. - № 1. - С. 4-9.

82. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология антигипертензивных препаратов / В. И. Петров, Ю. М. Лопатин, А. В. Сабанов [и др.] // Вестник Волгоградской медицинской академии. - 2001. - № 7(57). - С. 35-39.

83. Фармакоэпидемиология антигипертензивных препаратов в Волгоградской области / В. И. Петров, С. В. Недогода, А. В. Сабанов [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. - 2002. - № 1. - С. 62-65.

84. Фомин, И. В. Артериальная гипертония в Российской Федерации - последние десять лет. Что дальше? / И. В. Фомин // Сердце. - 2007. - Т. 6, № 3. - С. 120-122.

85. Хронотерапевтические аспекты эффективности азилсартана медоксомила в составе комбинированной терапии у пациентов с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом / В. В. Скибицкиий, А. В. Фендрикова, Д. В. Сиротенко, А. В. Скибицкиий. - DOI: https://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.10.35-40 // Кардиология. - 2016. - № 56(10). - С. 35-40.

86. Целуйко, В. И. Особенности суточного профиля артериального давления у солечувствительных пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией / В. И. Целуйко, А. Б. Львова // Артериальная гипертензия. - 2008. - № 1. - С. 6-11.

87. Чазова, И. Е. Клинические рекомендации. Артериальная гипертония у взрослых / И. Е. Чазова, Е. В. Ощепкова, Ю. В. Жернакова // Евразийский кардиологический журнал. - 2015. - № 2. - С. 3-30.

88. Чазова, И. Е. Новые возможности в лечении больных с метаболическим синдромом (результаты исследования ALMAZ) / И. Е. Чазова, В. Б. Мычка // Системные гипертензии. - 2006. - № 2. - С. 55-60.

89. Шальнова, С. А. Тенденции смертности в России в начале XXI века (по данным официальной статистики) / С. А. Шальнова, А. Д. Деев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2011. - № 6. - С. 5-10.

90. Эпидемиологическая характеристика резистентной и неконтролируемой артериальной гипертензии в Российской Федерации / И. Е. Чазова, В. В. Фомин, М. А. Разуваева [и др.] // Системные гипертензии. - 2010. - № 3. - С. 34-41.

91. ЭПОХА-АГ 1998–2017 гг.: динамика распространенности, информированности об артериальной гипертонии, охвате терапией и эффективного контроля артериального давления в Европейской части РФ / Ю. В. Бадин, И. В. Фомин, Ю. Н. Беленков [и др.] // Кардиология. - 2019. - № 59(1S). - С. 34-42.

92. Этнические различия в генетике развития артериальной гипертонии (на примере двух популяций: русские и буряты) / А. Я. Ковалева, Н. В. Кох, Е. Н. Воронина [и др.] // Фармакогенетика и фармакогеномика. - 2019. - № 2. - С. 17-18.

93. Эффективность фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина у пациентов с артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом / В. В. Скибицкий, А. В. Фендрикова, А. В. Скибицкий, Д. В. Сиротенко // Системные гипертензии. - 2015. - № 12(1). - С. 26-31.

94. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension/ The Task Force for the managment of arterial hypertension of the Europian Society of Hypertension (ESH) and the Europian Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // Journal of Hypertension. - 2013. - Vol. 31. - P. 1281-1357.

95. 2017.CC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / P. K. Whelton, R. M. Carey, W. S. Aronow [et al.] // Journal of Hypertension. - 2018. - Vol. 71, N 6. - P. 13-115.

96. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // European Heart Journal. - 2018. - Vol. 39, N 33. - P. 3021-3104.

97. 30 years of the mineralocorticoid receptor: Nongenomic effects via the mineralocorticoid receptor / S. Ruhs, A. Nolze, R. Hübschmann, C. Grossmann. - DOI: 10.1530/JOE-16-0659. Epub 2017 Mar 27. Review // Journal of Endocrinology. - 2017, Jul. - № 234(1). - P. T107-T124.

98. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / S. S. Lim, T. Vos, A. D. Flaxman [et al.] // The Lancet. - 2012. - Vol. 380. - P. 2224-2260.

99. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials / M. Bohm, H. Schumacher, K. K. Teo [et al.] // The Lancet. - 2017. - Vol. 389. - P. 2226-2237.

100. Alpert, M. A. Obesity cardiomyopathy; pathophysiology and evolution of the clinical syndrome / M. A. Alpert // American Journal of Medical Sciences. - 2001. - Vol. 321. - P. 225-236.

101. American Heart Association; Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism / P. Poirier, T. D. Giles, G. A. Bray [et al.] // Circulation Journal. - 2006. - Vol. 113. - P. 898-918.

102. An unsuspected metabolic role for atrial natriuretic peptides: the control of lipolysis, lipid mobilization, and systemic non esterified fatty acids levels in humans / M. Lafontan, C. Moro, C. Sengenes [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. - 2005. - Vol. 25. - P. 2032-2042.

103. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention / P. Verdecchia, G. Reboldi, F. Angeli [et al.] // Journal of Hypertension. - 2005. - Vol. 46, № 2. - P. 386-392.

104. Anxiety disorder is associated with nocturnal and early morning hypertension with or without morning surge: ambulatory blood pressure monitoring / H. Kayano, S. Koba, T. Matsui [et al.] // Circulation Journal. - 2012. - Vol. 76, N 7. - P. 1670-1677.

105. Armando, I. Genomics and Pharmacogenomics of Salt-sensitive / I. Armando, V. A. Villar, P. A. Jose // Hypertension. Current Hypertension Reviews. - 2015. - Vol. 11, N 1. - P. 49-56.

106. Association between single-nucleotide polymorphisms in six hypertensive candidate genes and hypertension among northern Han Chinese individuals / L. Wang, B. Zhang, M. Li [et al.] // Hypertension Research. - 2014. - Vol. 37, N 12. - P. 1068-1074.

107. Association of aldosterone synthase (CYP11B2) gene-344T/C polymorphism with essential hypertension in Mongolian nationality / X. Q. Pan, Y. Y. Liu, L. F. Wang [et al.] // Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi. - 2010. - Vol. 44, N 9. - P. 800-805.

108. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis / K. M. Flegal, B. K. Kit, H. Orpana, B. I. Graubard / JAMA. - 2013. - № 309. - P. 71-82.

109. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications / G. P. Aithal, C. P. Day, P. J. L. Kesteven, A. K. Daly // The Lancet. - 1999. - V. 353. - P. 717-719.

110. Association of the human CYP11B2 gene and essential hypertension in southwest Han Chinese population: a haplotype-based case-control study / B. Chen, S. Nie, S. Luo [et al.] // Clinical and Experimental Hypertension. - 2011. - Vol. 33, N 2. - P. 106-112.

111. Associations between arterial stiffness, depressive symptoms and cerebral small vessel disease: cross-sectional findings from the AGES-Reykjavik Study / T. van Sloten, G. Mitchell, S. Sigurdsson [et al.] // J. Psychiatry Neuroscience. - 2015. - Vol. 41, N 1. - P. 140-334.

112. Associations betweenhuman aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphisms and left ventricular size, mass and function / M. Kupari, A. Hautanen, L. Lankinen [et al.] // Circulation Journal. - 1998. - Vol. 97. - P. 569-575.

113. Atlas, S. A. The Renin-Angiotensin Aldosterone System: Pathophysiological Role and Pharmacologic Inhibition / S. A. Atlas // Journal of managed care pharmacy. - 2007. - Vol. 13, N 8, (Suppl. S-b). - P. S9-S20.

114. Better Compliance to Antihypertensive Medications Reduces Cardiovascular Risk / G. Corrao, A. Parodi, F. Nicotra [et al.]. - DOI:10.1097/ HJH.0b013e328342ca97 // Journal of Hypertension. - 2011. - Vol. 29. - P. 610-618.

115. Beyond blood pressure: evidence for cardiovascular, cerebrovascular, and renal protective effects of renin–angiotensin system blockers / P. Verdecchia, G. Gentile, F. Angeli, G. Reboldi // Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease. - 2012. - Vol. 6, N 2. - P. 81-91.

116. Blood-pressure reduction and cardiovascular risk in HOPE study / P. Sleight, S. Yusuf, J. Pogue, R. Tsuyuki [et al.] // The Lancet. - 2001. - Vol. 358 (9299). - P. 2130-2131.

117. Brady, T.M. The Role of Obesity in the Development of Left Ventricular Hypertrophy Among Children and Adolescents / T. M. Brady // Current Hypertension Reports. - 2016. - Vol. 18, N 1. - P. 3-11.

118. British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial / B. Williams, T. M. MacDonald, S. Morant [et al.] // The Lancet. - 2015. - Vol. 386 (10008). - P. 2059-2068.

119. Byrd, J. B. Aldosterone Synthase Promoter Polymorphism and Cardiovascular Phenotypes in a Large, Multiethnic Population-Based Study / J. B. Byrd, R. J. Auchus, P. C. White // Journal of Investigative Medicine. - 2015. - Vol. 63, N 7. - P. 862-866.

120. Cabaleiro, T. Evaluation of the Relationship between Sex, Polymorphisms in CYP2C8 and CYP2C9, and Pharmacokinetics of Angiotensin Receptor Blockers / T.

Cabaleiro, M. Román, D. Ochoa. - DOI: 10.2174/1389200217666160524143843 // Drug Metabolism and Disposition. - 2013. - Vol. 41, N 1. - P. 224-229.

121. Calcium channel blockers and cardiovascular outcomes: a meta-analysis of 175 634 patients / P. Costanzo, P. Perrone-Filardi, M. Petretta [et al.] // Journal of Hypertension. - 2009. - Vol. 27, № 6. - P. 1136-1151.

122. Cardiovascular outcomes at different ontreatment blood pressures in the hypertensive patients of the VALUE trial / G. Mancia, S. E. Kjeldsen, D. H. Zappe [et al.] // European Heart Journal. - 2016. - Vol. 37. - P. 955-964.

123. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study / M. J. Roman, R. B. Devereux, J. Kizer [et al.] // Journal of Hypertension. - 2007. - Vol. 50. - P. 197-203.

124. Cerebrovascular diseases and depression: epidemiology, mechanisms and treatment / F. Göthe, D. Enache, L. O. Wahlund [et al.] // Panminerva Medica. - 2012. - Vol. 54, N 3. - P. 161-170.

125. Cheng, X. A systemic review of the relationship between aldosterone synthase - 344 C/T polymorphism and hypertension in Han / X. Cheng, G. Xu // Clinical and Experimental Hypertension. - 2010. - Vol. 32, N 5. - P. 301-307.

126. Collaborative care for depression and anxiety disorders in patients with recent cardiac events: The Management of Sadness and Anxiety in Cardiology (MOSAIC) randomized clinical trial / J. C. Huffman, C. A. Mastromauro, S. R. Beach [et al.] // JAMA Internal Medicine. - 2014. - Vol. 17. - P. 927-936.

127. Common polymorphisms in the CYP11B1 and CYP11B2 genes: evidence for a digenic influence on hypertension / S. Alvarez-Madrazo, S. M. Mackenzie, E. Davies [et al.] // Journal of Hypertension. - 2013. - Vol. 61, N 1. - P. 232-239.

128. Comparative effects of candesartan and hydrocholorothiazide on blood pressare, insulin sensitivity and sympathetic drive in obese hypertensive individuals: results of the CROSS study / G. Grassi, G. Seravalle, R. Dell'Oro [et al.] // Journal of Hypertension. - 2003. - Vol. 21. - P. 1761-1817.

129. CYP11B2 gene haplotypes independently and in concurrence with aldosterone and aldosterone to renin ratio increase the risk of hypertension / A. Nejatizadeh, R. Kumar, T. Stobdan [et al.] // Clinical Biochemistry - 2010. - Vol. 43, N1-2. - P. 136-141.

130. CYP11B2 gene polymorphism and essential hypertension among Tibetan, Dongxiang and Han populations from northwest of China / X. Li, P. Xie, J. He [et al.] // Clinical and Experimental Hypertension . - 2016. - Vol. 38, N 4. - P. 375-380.

131. CYP11B2 T-344C gene polymorphism and atrialfibrillation: a meta-analysis of 2,758 subjects / Y. Y. Li, C. Zhou, J. Xu [et al.] // PLoS One. - 2012. - Vol. 7, № 11. - P. 658-675.

132. CYP2C9 gene and susceptibility to major depressive disorder / A. L. Lerena, R. Berecz, P. Dorado [et al.] // The Pharmacogenomics Journal. - 2003. - Vol. 3. P. 300-302.

133. CYP2C9 genetic variants and losartan oxidation in a Turkish population / M. O. Babaoglu, U. Yasar, M. Sandberg [et al.] // European Journal of Clinical Pharmacology. - 2004. - Vol. 60. - P. 337-342.

134. CYP2C9 genotypes and diclofenac metabolism in Spanish healthy volunteers / P. Dorado, R. Berecz, M. J. Norberto [et al.] // European Journal of Clinical Pharmacology. - 2003. - Vol. 59. - P. 221-225.

135. CYP2C9*3 influences the metabolism and the drug-interaction of candesartan in vitro / T. Hanatani, T. Fukuda, M. Ikeda [et al.] // Pharmacogenomics Journal. - 2001. -Vol. 1. - P. 288-292.

136. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: A cohort study / J. P. Collet, J. S. Hulot, A. Pena [et al.] // The Lancet. - 2009. - Vol. 373. - P. 309-317.

137. Distribution and phenotypic expression of mineralocorticoid receptor and CYP11B2 T-344C polymorphisms in a Taiwanese hypertensive population / S. K.

Sia, H. L. Chiou, S. C. Chen [et al.] // Molecular Biology Reports. - 2013. - Vol. 40, N 5. - P. 3705-3711.

138. Duration of obesity and incident hypertension in adults from the Framingham Heart Study / S. K. Tanamas, E. Wong, K. Backholer [et al.] // Journal of Hypertension. - 2015. - Vol. 33, N 3. - P. 542-545.

139. Effect of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene polymorphism on progression of renal disease and the influence of ACE inhibition in IDDM patients: findings from the EUCLID Randomized Controlled Trial. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in IDDM / G. Penno, N. Chaturvedi, P. J. Talmud [et al.] // Diabetes. - 1998. - Vol. 47, № 9. - P. 1507-1511.

140. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE) / E. M. Lonn, S. Yusuf, V. Dzavik [et al.] // Circulation. - 2001. - Vol. 103, № 7. - P. 919-925.

141. Effects of telmisartan, irbesartan, valsartan, candesartan, and losartan on cancers in 15 trials enrolling 138 769 individuals / ARB Trialists Collaboration [et al.] // Journal of Hypertension. - 2011. - Vol. 29, № 4. - P. 623-635.

142. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. SOLVD Investigators / M. A. Konstam, M. F. Rousseau, M. W. Kronenberg [et al.] // Circulation. - 1992. - Vol. 86, № 2. - P. 431-438.

143. Effects of Thiazide-Type and Thiazide-Like Diuretics on Cardiovascular Events and Mortality Systematic Review and MetaAnalysis / R. H. Olde Engberink, W. J. Frenkel, B. van den Bogaard [et al.] // Journal of Hypertension. - 2015. - Vol. 65, № 5. - P. 1033-1040.

144. Egan, B. M. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008 / B. M. Egan, Y. Zhao, R. N. Axon // JAMA. - 2010. - Vol. 303. - P. 2043-2050.

145. Engeli, S. The renin-angiotensin system and natriuretic peptides in obesity-associated hypertension / S. Engeli, A. M. Sharma // Journal of Molecular Medicine. - 2001. - Vol. 79. - P. 21-29.

146. Ethnic differences in genetic polymorphisms of CYP2 D6, CYP2 C19, CYP3 As and MDR1/ABCB1 / S. Ozawa, A. Soyama, M. Saeki [et al.] // Drug Metabolism and Pharmacokinetics. - 2004. - N 19. - P. 83-95.

147. Evaluation and treatment of resistant or difficult-to-control hypertension / D. Wojciechowski, V. Papademetriou, C. Faselis [et al.] // The Journal of Clinical Hypertension. (Greenwich). - 2008. - Vol. 11, N 10. - P. 837-843.

148. Frequency of CYP2C9 variant alleles, including CYP2C9*13 in a Korean population and effect on glimepiride pharmacokinetics / H. W. Lee, M. S. Lim, J. Lee [et al.] // Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. - 2012. - Vol. 37. - P.105-111.

149. Functional characterization of five CYP2C8 variants and prediction of CYP2C8 genotype-dependent effects on in vitro and in vivo drugdrug interactions / Y. Gao, D. Liu, H. Wang, J. [et al.] // Xenobiotica. - 2010. - Vol. 40. - P. 467-475.

150. Garg, R. Aldosterone and the Mineralocorticoid Receptor: Risk Factors for Cardiometabolic Disorders / R. Garg, G. K. Adler. - DOI: 10.1007/s11906-015-0567-8 // Current Hypertension Reports. - 2015. - Vol. 17, N 7. - P. 52.

151. Genetic and functional analyses of aldosterone synthase gene C-344T polymorphism with essential hypertension / W. Q. Niu, S. J. Guo, Y. Zhang [et al.] // Journal of Human Hypertension. - 2010. - Vol. 24, N 6. - P. 427-429.

152. Genetic modulation of oral anticoagulation with warfarin / M. Margaglione, D. Colazzo, G. D'Andrea [et al.] // Thrombosis and Haemostasis. - 2000. - V. 84. - P. 775-778.

153. Global pharmacogenetics: genetic substructure of Eurasian populations and its effect on variants of drug-metabolizing enzymes / O. Makeeva, V. Stepanov, V. Puzyrev [et al.] // Pharmacogenomics. - 2008, Jul. - Vol. 9, N 7. - P. 847-868.

154. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 / M. Ng, M. H. Forouzanfar, L. Alexander [et al.] // The Lancet. - 2014. - Vol. 384, №. 9945. - P. 766-781.

155. Guo, G. Effectiveness evaluation of cardiovascular drugs based on CYP2C9 target protein / G. Guo, Y. Zhao, J. Chai // Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences. - 2015. - Vol. 28, N 4. - P. 1545-1549.

156. Hall, J. E. The kidney, hypertension and obesity / J. E. Hall // Journal of Hypertension. - 2003. - Vol. 41, N 3. - H. 625-633.

157. Haplotype association and synergistic effectof human aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphisms causing susceptibility to essential hypertension in Indian patients / U. M. Vamsi, N. Swapna, G. Padma [et al.] // Clinical and Experimental Hypertension. - 2016. - Vol. 38, N 8. - P. 659-665.

158. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators et al. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy // The Lancet. - 2000. - Vol. 355 (9200). - P. 253-259.

159. Hoy, S. M. Candesartan cilexetil: in children and adolescents aged 1 to ,17 years with hypertension / S. M. Hoy, G. M. Keating // American Journal of Cardiovascular Drugs. - 2010. -Vol.10. - P. 335-342.

160. Human aldosterone synthase gene polymorphism promotes miRNA binding and regulates gene expression / S. Maharjan, B. Mopidevi, M. K. Kaw [et al.] // Physiological Genomics. - 2014. - Vol. 46, N 24. - P. 860-865.

161. Hypertension and obesity / A. Aneja, F. El-Atat, S. I. McFarlane, J. R. Sowers // Recent Progress in Hormone Research. - 2004. - Vol. 59. - P. 169-205.

162. Impact of CYP2C9 and CYP2C19 polymorphisms on tolbutamide kinetics and the insulin and glucose response in healthy volunteers / J. Kirchheiner, S. Bauer, I. Meineke [et al.] // Pharmacogenetics. - 2002. - Vol. 12. - P. 101-109.

163. Impact of gene-environment interaction between the C(-344)T polymorphism of CYP11B2 and drinking index on the risk of hypertension under multifactor dimensionality reduction model in Chinese Mongolian population / X. Q. Pan, Y. Y. Liu, X. Y. Zhang [et al.] // Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. - 2009. - Vol. 30, N 9. - P. 955-959.

164. Influence of CYP11B2 gene polymorphism on the prevalence of hypertension and the blood pressure in Japanese men: interaction with dietary salt intake / Y. Song, K. Miyaki, J. Araki [et al.] // J. Nutrigenet Nutrigenomics. - 2008. - Vol. 1, N 5. - P. 252-258.

165. Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes / R. C. Hermida, D. E. Ayala, A. Mojón [et al.] // Diabetes Care. - 2011. - Vol. 34, N 6. - P. 1270-1276.

166. Interaction between the C(-344)T polymorphism of CYP11B2 and alcohol consumption on the risk of essential hypertension in a Chinese Mongolian population / X. Q. Pan, Y. H. Zhang, Y. Y. Liu, W. J. Tong // European Journal of Epidemiology. - 2010. - Vol. 25, N 11. - P. 813-821.

167. Intron-2 conversion polymorphism of the aldosterone synthase gene and the antihypertensive response to angiotensin-converting enzyme inhibitors / H. Yu, S. Lin, Y. Zhang, G. Liu // Journal of Hypertension. - 2008. - Vol. 26, N 2. - P. 251-256.

168. Israili, Z. H. Clinical pharmacokinetics of angiotensin II (AT1) receptor blockers in hypertension / Z. H. Israili // Journal of Human Hypertension. - 2000. - Vol.14, N l 1. - P. S73–S86.

169. Jain, K. K. Textbook of Personalized Medicine / K. K. Jain. - New York: Springer, 2009. - 419 p. - ISBN-13: 978-1441907684.

170. Ji, X. Associations between human aldosterone synthase CYP11B2 (-344T/C) gene polymorphism and antihypertensive response to valsartan in Chinese patients with essential hypertension / X. Ji, H. Qi, D. Li // International Journal of Clinical and Experimental Medicine. - 2015. - Vol. 8, N 1. - P. 1173-1177.

171. Kawarazaki, W. The Role of Aldosterone in Obesity-Related Hypertension / W. Kawarazaki, T. Fujita. - DOI: 10.1093/ajh/hpw003. Epub 2016 Feb 28. Review // American Journal of Hypertension. - 2016, Apr. - Vol. 29, N 4. - P. 415-23.

172. Kubo, S. H. Clinical pharmacokinetics of the angiotensin converting enzyme inhibitors / S. H. Kubo, R. J. Cody // Clinical Pharmacokinetics. - 1985, Sep-Oct. - Vol. 10, N 5. - P. 377-391.

173. Lack of control of hypertension in primary cardiovascular disease prevention in Europe: Results from the EURIKA study / C. Borghi, F. Tubach, G. De Backer [et al.] // International Journal of Cardiolog. - 2016. - Vol. 218. - P. 83-88.

174. Lawes, C. M. International Society of Hypertension: Global burden of blood-pressure-related disease / C. M. Lawes, C. Van der Hoom, A. Rodgers // The Lancet. - 2008. - Vol. 371. - P. 1513.

175. Lee, C. R. Cytochrome P450 2C9 polymorphisms: a comprehensive review of the in-vitro and human data / C. R. Lee, J. A. Goldstein, J. A. Pieper // Pharmacogenetics. - 2002. - Vol.12. - P. 251-263.

176. Lee, C.R. Cytochrome P450 2C9 polymorphisms: a comprehensive review of the in-vitro and human data / C. R. Lee, J. A. Goldstein, J. A. Pieper // Pharmacogenetics. - 2002. - V. 12. - P. 251-263.

177. Li, W. The -344C/T polymorphism in the CYP11B2 gene is associated with essential hypertension in the Chinese / W. Li, C. Liu // Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. - 2014. - Vol. 15, N 2. - P. 150-155.

178. Lisinopril Versus Hydrochlorothiazide in Obese Hypertensive Patients / E. Reisin, M. Weir, B. Falkner [et. al.] // Journal of Hypertension. - 1997. -Vol. 30. - P. 140-145.

179. Long-term complications and mortality in young onset diabetes: type 2 diabetes is more hazardous and lethal than type 1 diabetes. / M. I. Constantino, L. Molyneaux, F. Limacher-Gisler [et al.] // Journal of Diabetes Care & Endocrinology. - 2013. - N 36. - P. 3863-3869.

180. MacKenzie, S. M. Analysis of the Aldosterone Synthase (CYP11B2) and 11β-Hydroxylase (CYP11B1) Genes / S. M. MacKenzie, E. Davies, S. Alvarez-Madrazo. - DOI: 10.1007/978-1-4939-6625-7-11 // Methods in Molecular Biology. - 2017. - Vol. 1527. - P. 139-150.

181. Marian, A. J. Genetic markers: Genes involved in human hypertension / A. J. Marian // Journal of Cardiovascular Risk. - 1997. - Vol. 4, № 5. - P. 341-345.

182. Matsui, S. Genomic Biomarkers for Personalized Medicine: Development and Validation in Clinical Studies / S. Matsui // Computational and Mathematical Methods in Medicine. - 2013. - Vol. 2013. - P. 65-80.

183. Meta analysis on the association of CYP11B2 gene polymorphism and essential hypertension in Chinese Han population / W. J. Ye, L. Zheng, Z. H. Wang, H. H. Chen // Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. - 2013. - Vol. 41, N 9. - P. 795-799.

184. Meyers, M. R. Endothelial dysfunction in obesity: etiological role in atherosclerosis / M. R. Meyers, N. Gokce // Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. - 2007. - Vol. 14. - P. 365-369.

185. Miners, J. O. Cytochrome P450 2C9: an enzyme of major importance in human drug metabolism / J. O. Miners, D. J. Birkett // British Journal of Clinical Pharmacology. - 1998. - V. 45. - P. 525-536.

186. Modulation of aldosterone levels by -344 C/T CYP11B2 polymorphism and spironolactone use in resistant hypertension / V. Fontana, A. P. de Faria, N. R. Barbaro [et al.] // Journal of the American Society of Hypertension. - 2014. - Vol. 8, N 3. - P. 146-151.

187. Newton-Cheh, C. Clinical and genetic correlates of aldosterone-to-renin ratio and relations to blood pressure in a community sample / C. Newton-Cheh // Journal of Hypertension. - 2007. - Vol. 49. - P. 846-856.

188. No evidence for a J-shaped curve in treated hypertensive patients with increased cardiovascular risk: The VALUE trial / S. E. Kjeldsen, E. Berge, S. Bangalore [et al.] // Blood Press. - 2016. - N 25. - P. 83-92.

189. Obesity and overweight // World Health Organization : [website]. - 2020. - 3 March. - URL: https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight (дата обращения: 07.03.2020)

190. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms / J. E. Hall, J. M. do Carmo, A. A. da Silva [et al]. - DOI: 10.1161/CIRCRESAHA. 116.305697. Review // Circulation Research. - 2015. - N 116(6). - P. 991-1006.

191. Opie, L. H. Angiotensin–converting enzyme inhibitors: scientific basis for clinical use / L. H. Opie. - New York : John Wiley & Sons, 1992. - 309 p. - ISBN-13: 978-0471111955)

192. Patterns and predictors of undiagnosed and uncontrolled hypertension: observations from a poor-resource setting. / S. Kanungo, T. Mahapatra, K. Bhowmik [et al.]. - DOI: 10.1038/jhh.2016.30 // Journal of Human Hypertension. - 2017. - Vol. 31, N 1. - P. 56-65.

193. Pharmacogenetics of acenocoumarol: cytochrome P450 CYP2C9 polymorphisms influence dose requirements and stability of anticoagulation / D. Tassies, C. Freire, J. Puoan [et al.] // Haematologica. - 2002. - V. 87. - P. 1185-1191.

194. Pharmacokinetics of losartan and its metabolite E-3174 in relation to the CYP2C9 genotype / U. Yasar, C. Forslund-Bergengren, G. Tybring [et al.] // Clinical Pharmacology & Therapeutics. - 2002. - Vol. 71. - P. 89-98.

195. Polymorphisms of drugmetabolizing enzymes CYP2 C9, CYP2 C19, CYP2 D6, CYP1 A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population / E. A. Gaikovitch, I. Cascorbi, P. M. Mrozikiewicz [et al.] // European Journal of Clinical Pharmacology. - 2003, Aug. - Vol. 59, N 4. - P. 303-312.

196. Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription: 2010 ESF-UB Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics / L. Becquemont, A. Alfirevic, U. Amstutz // Pharmacogenomics. - 2010, Jan. - Vol. 12, N 1. - P. 113-124.

197. Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension // Journal of Hypertension. - 2013. - Vol. 31, N 10. - P. 1925-1938.

198. Prediction of patient response to antihypertensive drugs using genetic polymorphism: investigation of the renin-angiotensin system genes / C. Dudley, B. Keavney, B. Casadei [et al.] // Journal of Hypertension. - 1996. - Vol. 14. - P. 259-262.

199. Preferential association of aldosterone synthase gene polymorphism with central blood pressure and wave reflections in hypertensive individuals / J. Blacher, A. Kakou, J. M. Lacombe, M. E. Safar // Journal of Human Hypertension. - 2010. - Vol. 24, N 4. - P. 291-299.

200. Prevalence of obesity among adults, BMI ≥30, agestandardized. Estimates by WHO region // World Health Organization : [website]. - 2017. - 22 Sept. - URL: http://apps.who.int/gho/data/view.main.REGION2480A?lang=en. (дата обращения: 10.11.2017)

201. Primary aldosteronism in diabetic subjects with resistant hypertension / G. E. Umpierrez, P. Cantey, D. Smiley [et al.] // Diabetes Care - 2007. - Vol. 30, N 7. - P. 1699-1703.

202. Quantitative comparison of genome-wide DNA methylation mapping technologies / C. Bock, E. M. Tomazou, A. B. Brinkman [et al.] // Nature Biotechnology. - 2010. - Vol. 28, N 10. - P. 1106-1114.

203. Real-world clinical experience of amlodipine/valsartan and amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide in hypertension: the EXCITE study / J. Sison, S. H. Assaad-Khalil, R. Najem [et al.]. - DOI: 10.1185/03007995 // Current Medical Research and Opinion. - 2014. - Vol. 30, N10. - P. 1937-1945.

204. Refractory hypertension: definition, prevalence, and patient characteristics / M. C. Acelajado, R. Pisoni, T. Dudenbostel [et al.] // Journal of Clinical Hypertension. (Greenwich). - 2012. - Vol.14, N 1. - P. 7-12.

205. Reid, J. L. Plaque hypertension lipid-lowering Italian study (PHYLLIS): a protocol for non-invasive evaluation of carotid atherosclerosis in hypercholesterolaemic hypertensive subjects / J. L. Reid // Journal of Hypertension. Supplement. - 1993. - Vol. 11, № 5. - P. S314-S315.

206. Relationship of Genetic Polymorphisms of Aldosterone Synthase Gene Cytochrome P450 11B2 and Mineralocorticoid Receptors with Coronary Artery Disease in Taiwan / C. H. Chou, K. C. Ueng, S. F. Yang [et al.] // International Journal of Medical Sciences. - 2016. - Vol. 13, N 2. - P. 117-123.

207. Renin-angiotensin system gene polymorphism influence blood pressure and the response to angiotensin converting enzyme inhibition / A. Hingorani, H. Jia, P. A. Stevens [et al.] // Journal of Hypertension. - 1995. - Vol. 13. - P. 1602-1609.

208. Sanderson, S. CYP2C9 gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients: a HuGEnet systematic review and meta-analysis / S. Sanderson, J. Emery, J. Higgins. - DOI: 10.109701.GIM.0000153664.65759.CF // Genet Medicine. - 2005. - Vol.7, N 2. - P. 97-104.

209. Schmidt, B. Angiotensin II AT1 receptor antagonists. Clinical implications of active metabolites / B. Schmidt, B. Schieffer. - DOI: 10.1021/jm0204237 // Journal of Medicinal Chemistry. - 2003. - Vol. 46. - P. 2261-2270.

210. Sciarrone, M. T. ACE and a-Adducin polymorphism as marker of individual response to diuretic therapy / M. T Sciarrone, P. Stella, C. Barlassina // Journal of Hypertension. - 2003. - Vol. 41. - P. 398.

211. Seravalle, G. Role of the sympathetic nervous system in hypertension and hypertension-related cardiovascular disease / G. Seravalle, G. Mancia, G. Grassi // High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention. - 2014. - Vol. 21, N 2. - P. 89-105.

212. Shirley, M. Perindopril/amlodipine (Prestalia(®)): a review in hypertension / M. Shirley, P. L. McCormack. - DOI: 10.1007/s40256-015-0144-1 // American Journal of Cardiovascular Drugs. - 2015. - Vol. 15, N 5. - P. 363-370.

213. Smith, T. R. Combination therapy with amlodipine/valsartan in essential hypertension : a 52-week, randomized, open-label, extension study / T. R. Smith, R. D. Glazer, M. J. Koren // International Journal of Clinical Practice. - 2010. - Vol. 64, N 10. - P. 1367-1374.

214. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control / J. T. Jr. Wright, J. D. Williamson, P. K. Whelton [et al.] // The New England Journal of Medicine. - 2015. - Vol. 373. - P. 2103-2116.

215. Stamler J. INTERSALT study finding. Public health and medical care implications / J. Stamler, G. Rose, R. Stamler // Journal of Hypertension . - 1989. - Vol. 14, N 5. - P. 570-577.

216. Taube, J. Influence of cytochrom P2450 CYP2C9 polymorphisms on warfarin sensitivity and risk of over2 anticoagulation in patients on long2term treatment / J. Taube, D. Halsell, T. Baglin // Blood. - 2000. - V. 96. - P. 1816-1819.

217. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: The emerging field of behavioral cardiology / A. Rozanski, J. A. Blumenthal, K. W. Davidson [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. - 2005. - Vol. 45. - P. 637-651.

218. The Link Between Adipose Tissue Renin-Angiotensin-Aldosterone System Signaling and Obesity-Associated Hypertension / M. T. Schütten, A. J. Houben, P. W. de Leeuw, C. D. Stehouwer. - DOI: 10.1152/physiol.00037.2016 // Physiology (Bethesda). - 2017. - Vol. 32, N 3. - P. 197-209.

219. The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension. The Framingam study / W. B. Kannel, N. Brand, J.J. Jr. Skinner [et al.] // American Journal of Internal Medicine. - 1967. - Vol. 67. - P. 48-59.

220. Uncontrolled blood pressure as an independent risk factor of early impaired left ventricular systolic function in treated hypertension / X. J. Chen, X. L. Sun, Q. Zhang [et al.]. - DOI: 10.1111/echo.13289 // Echocardiography. - 2016, Oct. - Vol. 33, N 10. - P.1488-1494.

221. Underwood, P. C. The renin angiotensin aldosterone system and insulin resistance in humans / P. C. Underwood, G. K. Adler. - DOI: 10.1007/ s11906-012-0323-2. Review // Current Hypertension Reports. - 2013, Feb. - Vol. 15, N 1. - P. 59-70.

222. Unger, T. Drug interactions with angiotensin receptor blockers: a comparison with other antihypertensives / T. Unger, E. Kaschina // Drug Safety. - 2003. - Vol. 26. - P. 707-720.

223. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): A prospective epidemiological survey / S. K. Yusuf, S. Islam, C. K. Chow [et al.] // The Lancet. - 2011. - Vol. 378(9798). - P. 1231-1243.

224. Validation of methods for CYP2C9 genotyping: frequencies of mutant alleles in a Swedish population / U. Yasar, E. Eliasson, M. L. Dahl [et al.] // Biochemical and Biophysical Research Communications. - 1999. - V. 254. - P. 628-631.

225. Van der Niepen, P. Prevalence of isolated uncontrolled systolic blood pressure among treated hypertensive patients in primary care in Belgium : results of the I-inSYST survey / P. van der Niepen, C. Giot, P. van de Borne // Journal of Hypertension. - 2008. - Vol. 26, N 10. - P. 2057-2063.

226. Wadelius, M. Pharmacogenetics of warfarin: current status and future challenges / M. Wadelius, M. Pirmohamed // The Pharmacogenomics Journal. - 2007, Apr. - Vol. 7, N 2. - P. 99-111.

227. Weber, M. A. Angiotensin receptor blockers and the cardiovascular continuum: what future is indicated by recent successes? / M. A. Weber // European Heart Journal Supplements. - 2003. - Vol. 5, № l. - P. C1-C4.

228. Whaley-Connell, A. Aldosterone: role in the cardiometabolic syndrome and resistant hypertension / A. Whaley-Connell, M. S. Johnson, J. R. Sowers. - DOI: 10.1016/j.pcad.2009.12.004 // Progress in Cardiovascular Diseases. - 2010. - Vol. 52. - P. 401-409.

229. Winklewski, P. J. Relevance of Immune-Sympathetic Nervous System Interplay for the Development of Hypertension / P. J. Winklewski, M. Radkowski, U. Demkow // Advances in Experimental Medicine and Biology. - 2016. - P. 884. - P.37-43.

230. Yang, R. Drug Interactions with Angiotensin Receptor Blockers: Role of Human Cytochromes P450 / R. Yang, Z. Luo, Y. Liu. - DOI: 10.2174/1389200217666160524143843 // Current Drug Metabolism. - 2016. - Vol. 17, N 7. - P. 681-91.