

**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)

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Волгоград - 2020г.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России)

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор  
**Скибицкий Виталий Викентьевич**

**Официальные оппоненты:**

1. **Тарловская Екатерина Иосифовна**, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

2. **Лифшиц Галина Израилевна**, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук.

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г. в \_\_\_ часов по адресу: 400131, г.Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1, на заседании диссертационного совета Д.208.008.10 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ по адресу:

400131 г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д.1 и на сайте [www.vak.ed.gov.ru](http://www.vak.ed.gov.ru)  
Автореферат размещен на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: [www.vak.ed.gov.ru](http://www.vak.ed.gov.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020г

**Ученый секретарь диссертационного совета Д.208.008.10**

доктор медицинских наук, профессор

Селихова Марина Сергеевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Коморбидной патологии уделяется большое внимание, так как ее наличие существенно ухудшает прогноз и увеличивает летальность и частоту инвалидизации (Р. Г. Оганов. и соавт, 2019; Е.И. Тарловская, 2018).

Одним из часто встречающихся вариантов коморбидности, согласно эпидемиологическому исследованию ЭССЕ-РФ, является сочетание ожирения и АГ. Установлено, что около 43 % взрослого населения нашей страны имеют АГ, 29,7% - ожирение, а у каждого пятого выявляется их сочетание, что существенно увеличивает риск кардио- и цереброваскулярных осложнений и смертности (С. А. Бойцов и соавт, 2014).

Эффективность лечения больных АГ, в том числе с ожирением, в значительной степени связана с достижением целевого уровня (ЦУ) АД. Однако, согласно статистическим данным, доля неконтролируемой АГ среди населения Российской Федерации достаточно велика и составляет около 55-80% (С. А. Бойцов и соавт, 2014; Е.А. Чазова и соавт, 2014, С.А. Шальнова и соавт, 2019). 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 (Е.И. Тарловская, А.А., Мережанова, 2018; С. Borghi, et al., 2016).

Перспективным подходом, направленным на улучшение контроля АГ, особенно при ее сочетании с другими заболеваниями, является разработка персонализированных схем лечения, учитывающих как общеклинические (О.А. Кисляк и соавт., 2009, М.Е. Стаценко и соавт, 2018), так и внешнесредовые и генетические факторы (Г.И. Лифшиц и соавт, 2012; К.К. Jain, 2009). Важным компонентом персонализации назначения препаратов является учет не только коморбидной патологии, включая ожирение, но и особенностей полиморфизма генов, участвующих в превращении лекарственных средств, в том числе антигипертензивных (Д.А. Сычев и соавт, 2006; Т. Cabaleiro et al., 2013; Phelton P.K. et al., 2017).

По действующим на данный момент рекомендациям по лечению АГ и сопутствующего ожирения, к препаратам выбора относятся блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): ингибиторы

ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), а также блокаторы кальциевых каналов (БКК) и их комбинации (Е.В. Шляхто и соавт., 2017; Ж.Д. Кобалава и соавт, 2018; В. Williams et al., 2018).

Вместе с тем часть больных с ожирением и АГ даже на фоне комбинированного и продолжительного приема БРА или иАПФ с БКК не достигают целевых цифр 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.

Известно, что большое клиническое значение в практической медицине имеют полиморфизмы генов, кодирующие ферменты, отвечающие за метаболизм лекарственных средств, к которым относятся изоферменты цитохрома Р-450 (Д.А. Сычев и соавт, 2006; Д.А. Сычев и соавт, 2016; А.Ј. Marian, 1997).

В то же время влияние на антигипертензивную эффективность БРА и иАПФ части генов системы детоксикации ксенобиотиков, например СYP2C9 и СYP11В2, в том числе у больных ожирением, полностью не изучено (М.В. Леонова, 2019; О.Г. Грибакина и соавт, 2016; U. Yasar et al., 2002; Т. Hanatani et al., 2001; М.О. Vabaoglu et al., 2004; R. Yang et al., 2015; G. Guo et al., 2016). Кроме того, у данной категории пациентов ранее не оценивалась зависимость эффективности влияния комбинированной антигипертензивной терапии на показатели суточного профиля АД (СПАД), центрального аортального давления (ЦАД), жесткости сосудистой стенки от полиморфизма генов СYP2C9 и СYP11В2.

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

**Степень разработанности темы.** Влияние на антигипертензивную эффективность БРА и иАПФ полиморфизма генов СYP2C9 и СYP11В2, в том числе у больных ожирением, изучено не полностью (Cabaleiro T. et al., 2013; Ji X. et al., 2015; Guo G. et al., 2016). Зависимость динамики параметров СПАД, ЦАД и жесткости сосудистой стенки от генетического полиморфизма генов СYP2C9 и СYP11В2 ранее не оценивалась.

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

**Задачи.**

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 клинической эффективностью исследуемых схем лечения и полиморфизмами выбранных генов. Установлены особенности взаимосвязи генетического полиморфизма с частотой достижения ЦУ АД, динамикой показателей суточного мониторирования (СМ) АД и нормализацией жесткости сосудистой стенки и ЦАД при различных вариантах 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 персонализации 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 результаты исследования интегрированы в учебно-педагогический и научно-исследовательский процесс на кафедре госпитальной терапии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Практическая часть результатов исследования внедрена в клиническую практику кардиологического отделения ГБУЗ «КБСМП г. Краснодара» МЗ КК и терапевтического отделения ГБУЗ ГП №7 г. Краснодара.

#### **Апробация результатов исследований**

Апробация результатов научной работы проведена 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 гипертензия 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.).

### **Объем и структура работы**

Текст диссертации представлен на 152 страницах машинописного текста, включает в себя оглавление, введение, обзор литературы по исследуемой теме, описание материалов и методов исследования, четыре главы, посвященные результатам собственных исследований, их обсуждение, заключение, клинические примеры, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы исследования, списки условных сокращений и использованной литературы. 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 забор венозной крови с последующим выделением ДНК и определением полиморфных вариантов исследуемых генов в условиях генетической лаборатории. Автором лично проведена статистическая обработка и анализ полученных в ходе исследования данных, написан текст диссертационной работы, сформулированы выводы и практические рекомендации.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

## **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.**

### **Материал и методы исследования.**

На первом этапе нашего исследования были обследованы 160 русских жителей Краснодарского края, включая 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 лаборатория 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.

Критериями включения были: неконтролируемая АГ 1-2 степени ( $AD \geq 140/90$  мм рт. ст. на фоне предшествовавшей антигипертензивной терапии, включавшей блокаторы РААС и БКК или диуретики; абдоминальное ожирение и индекс массы тела  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>; возраст пациентов от 18 до 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; инфарктом миокарда или острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе; хронической сердечной недостаточностью II-IV функционального класса по NYHA; сложными нарушениями ритма и проводимости, симптоматическими АГ; острыми и хроническими заболеваниями печени, заболеваниями почек (ХБП 3-5 стадии); другими заболеваниями, которые могли обуславливать неблагоприятный прогноз в ближайшие месяцы; непереносимостью или противопоказаниями к приему выбранных для исследования препаратов.

Исследование проводилось как проспективное, сравнительное, открытое и рандомизированное в параллельных группах.

Все вошедшие в исследование пациенты рандомизировались методом «конвертов» на 2 группы: 1 группа (n=80) – больные, которым назначалась фиксированная комбинация амлодипина и валсартана (Вамлосет, KRKA, Словения) в дозах 5-10/80-160 мг/сутки, утром; 2 группа (n=80) – больные, которым назначалась фиксированная комбинация амлодипина и периндоприла (Дальнева, KRKA, Словения) в дозах 5-10/4-8мг/сутки, утром.

В соответствии с дизайном исследования, 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, а также динамика показателей СМАД, ЦАД и жесткости сосудистой стенки. Средние дозы препаратов через 16 недель составили: 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. В соответствии с действующими клиническими рекомендациями больным при необходимости назначалась липидснижающая терапия.

Для оценки исходных параметров СМАД, жесткости сосудистой стенки, ЦАД, ЭКГ, а также их динамики на фоне терапии проводили комплексное обследование больных, включавшее клинические и инструментальные методы.

1. Антропометрические измерения: вычисление индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле:  $ИМТ = \text{вес}/\text{рост}^2$  (кг/м<sup>2</sup>); окружности талии и бедер (ОТ и ОБ соответственно); соотношения ОТ/ОБ.

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

3. СМАД проводилось с использованием аппаратного комплекса суточного мониторинга АД (ООО «Петр Телегин» BPLab Vasotens, Россия) в условиях свободного двигательного режима. Измерение АД осуществлялось в дневные часы с интервалом 25 минут, в ночные (с 22 часов вечера до 6 часов утра) – 50 минут.

Оценивались дневные, ночные и среднесуточные показатели САД и ДАД, вариабельность (Var) АД, индекс времени (ИВ) нагрузки АД, утренняя динамика АД (Ж.Д. Кобалава и соавт, 2018; В. Williams et al., 2018). Для учета показателей суточного (циркадного) ритма АД использовали величину суточного индекса (СИ). Исходя из полученных значений СИ определяли один из четырех вариантов суточного профиля (СП) АД: «night-peaker», «over-dipper», «non-dipper» или «dipper» (Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, 1999).

4. Жесткость сосудистой стенки и ЦАД исследовали с помощью аппарата BPLabVasotens (Россия). Определяли среднесуточные значения характеризующих ригидность артерий параметров: время распространения отраженной волны (RWTT, ms), оценочная скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) в аорте (Pulse Wave Velocity - PWV<sub>ao</sub>, м/с), приведенные к САД 100 мм рт.ст. и ЧСС 60 уд/мин значения (RWTT пр, м/с и PWV<sub>ao</sub> пр, м/с), индекс аугментации (AIx, %); рассчитывались основные параметры ЦАД: систолическое аортальное

давление (САДао, мм рт. ст.), диастолическое аортальное давление (ДАДао, мм рт. ст.), среднее давление в аорте (АДао ср, мм рт. ст.), индекс аугментации в аорте (АІхао, %). Диапазоны возрастных значений нормы ряда показателей, характеризующих жесткость сосудистой стенки и ЦАД, определялись в соответствии с рекомендациями (Ю.А. Васюк и соавт, 2015).

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

Исследуемым материалом для выявления полиморфизмов генов CYP2C9 и CYP11B2 являлась цельная венозная кровь. Забор крови проводили в стерильных условиях в одноразовые пробирки, с наличием ЭДТА в качестве антикоагулянта, с последующим выделением ДНК из лейкоцитов методом фенольно-хлороформной экстракции.

Для выделения геномной ДНК пациентов использовали набор реагентов «Нуклеосорб» («Праймтех», РБ) в комплектации В, предназначенный для выделения из лейкоцитов цельной крови геномной ДНК.

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

Для гена CYP2C9 определяли полиморфизмы Arg144Cys - CYP2C9\*2 (rs1799853) и Ile359Leu - CYP2C9\*3 (rs1057910). Для CYP11B2 полиморфизмы C-344T - CYP11B2\*2 (rs1799998). При этом дикий аллель для каждого гена обозначался, как CYP2C9\*1 и CYP11B2\*1 соответственно.

6. Статистические методы использовались для последующей обработки полученных в ходе исследования данных в компьютерной программе Statistica 12 (StatSoftInc, США). Количественные показатели представлены интерквартильными интервалами и медианами. Статистическая значимость различий количественных показателей оценивалась с помощью критериев Вилкоксона (для зависимых групп) и Манна – Уитни (для независимых групп). Сравнение выборок по качественным показателям производили с помощью  $\chi^2$ -критерия в модификации Пирсона. Исходно установленный уровень значимости -  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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.

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

У всех обследованных независимо от вариантов полиморфизмов генов CYP2C9 и CYP11B2, было обнаружено исходное повышение большинства показателей СПАД, жесткости сосудистой стенки и ЦАД.

Проведенный нами сравнительный анализ динамики показателей СПАД, жесткости сосудистой стенки и ЦАД через 16 недель терапии показал хорошую антигипертензивную и вазопротективную эффективность обеих изученных комбинаций лекарственных средств у пациентов с ожирением и АГ. При этом, каких-либо статистически значимых различий в степени изменения исследованных показателей при межгрупповом сравнении выявлено не было.

Вместе с тем анализ эффективности лечения в зависимости от типа полиморфизма гена CYP2C9 позволил установить, что частота достижения целевого уровня АД у пациентов с наиболее распространенным полиморфизмом \*1/\*1 гена CYP2C9 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 вариантами \*1/\*2 и \*1/\*3 гена CYP2C9 чаще ( $p < 0.05$ ) достигали целевого уровня АД при применении комбинации валсартана и амлодипина, чем при использовании периндоприла и амлодипина (в 93,7% и 90,9% против 53,3% и 60% случаев соответственно).

Сравнение степени снижения показателей СМАД на фоне лечения показало, что у больных, получавших комбинацию БРА+БКК имела место более выраженная позитивная динамика большинства показателей СПАД при наличии у них полиморфных вариантов \*1/\*2 и \*1/\*3, чем при использовании иАПФ+БКК. В то же время у лиц с полиморфизмом \*1/\*1 нами не было выявлено статистически значимых различий степени изменения показателей СМАД в зависимости от схемы терапии (таблица 1).

Кроме того, была отмечена более выраженная степень снижения всех исследованных показателей жесткости сосудистой стенки и ЦАД у пациентов 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 2).

Таблица 1

**Степень изменения показателей СМАД в зависимости от варианта терапии и полиморфизма гена CYP2C9**

Показатель	CYP2C9 *1/*1		CYP2C9 *1/*2		CYP2C9 *1/*3	
	$\Delta_1\%$ 1 группа	$\Delta_1\%$ 2 группа	$\Delta_2\%$ 1 группа	$\Delta_2\%$ 2 группа	$\Delta_3\%$ 1 группа	$\Delta_3\%$ 2 группа
САД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	-13,6	-10,1	-18,7*	-11,7	-17,8 <sup>#</sup>	-11,3
ДАД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	-11,1	-11,3	-16,7*	-11,7	-18,6 <sup>#</sup>	-10,6
САД <sub>д</sub> , мм рт.ст.	-13,8	-10,6	-18,3*	-12,3	-17,7 <sup>#</sup>	-10,7
ДАД <sub>д</sub> , мм рт.ст.	-7,7	-10,7	-13,8	-10,3	-13,6	-10,7
ИВ САД <sub>д</sub> , %	-50,8	-52,9	-57,2*	-48,5	-60,8 <sup>#</sup>	-49,1
ИВ ДАД <sub>д</sub> , %	-49,3	-52,5	-64,4*	-54,4	-64,9 <sup>#</sup>	-52,1
ВарСАД <sub>д</sub> , мм рт.ст.	-21,5	-26,3	-46,2	-30,5	-45,1 <sup>#</sup>	-27,3
ВарДАД <sub>д</sub> , мм рт.ст.	-27,8	-26,7	-50,1*	-25,6	-54,3 <sup>#</sup>	-27,2
САД <sub>н</sub> , мм рт.ст.	-13,8	-15,3	-25,7*	-14,1	-26,8 <sup>#</sup>	-14,8
ДАД <sub>н</sub> , мм рт.ст.	-10,1	-9,2	-14,1*	-7,3	-17,2 <sup>#</sup>	-8,2
ИВ САД <sub>н</sub> , %	-41,1	-36,9	-52,4*	-35,8	-55,3 <sup>#</sup>	-40,3
ИВ ДАД <sub>н</sub> , %	-29,2	-30,6	-42,1*	-29,4	-48,2 <sup>#</sup>	-31,4
ВарСАД <sub>н</sub> , мм рт.ст.	-21,8	-22,4	-41,8*	-20,8	-50,1 <sup>#</sup>	19,5
ВарДАД <sub>н</sub> , мм рт.ст.	-22,2	-31,5	-52,1*	-28,9	-56,5 <sup>#</sup>	-30,3
ВУП САД, мм рт.ст.	-9,7	-11,7	-38,5*	-13,8	-39,9 <sup>#</sup>	-15,6
ВУП ДАД, мм рт.ст.	-21,8	-20,3	-34,9*	-20,8	-41,3 <sup>#</sup>	-22,3
СУП САД, мм рт.ст.	-26,6	-28,2	-58,3*	-27,3	-49,1 <sup>#</sup>	-25,3
СУП ДАД, мм рт.ст.	-19,8	-15,3	-47,5*	-16,7	-52,1 <sup>#</sup>	-14,7

Примечание (здесь и в таблицах 2 и 3):  $\Delta_1\%$ ,  $\Delta_2\%$  и  $\Delta_3\%$  - степень снижения показателей в % через 16 недель лечения в зависимости от полиморфизма; \* -  $p < 0,05$  - статистическая значимость различий между показателями  $\Delta_2\%$  1 группы и  $\Delta_2\%$  2 группы; <sup>#</sup> -  $p < 0,05$  - статистическая значимость различий между показателями  $\Delta_3\%$  1 группы и  $\Delta_3\%$  2 группы.

Проведенный нами анализ динамики показателей СПАД, жесткости сосудистой стенки и ЦАД позволил установить, что у пациентов, получавших комбинацию БРА и БКК, наблюдались более выраженные позитивные

изменения исследованных величин при полиморфных вариантах \*1/\*2 и \*1/\*3, чем при \*1/\*1.

Таблица 2

**Степень изменения показателей жесткости сосудистой стенки и ЦАД в зависимости от варианта терапии и полиморфизма гена CYP2C9**

Показатель	CYP2C9 *1/*1		CYP2C9 *1/*2		CYP2C9 *1/*3	
	$\Delta_1\%$	$\Delta_1\%$	$\Delta_2\%$	$\Delta_2\%$	$\Delta_3\%$	$\Delta_3\%$
	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
RWTT, м/с	1,8	2,7	6,7*	3,5	6,5 <sup>#</sup>	3,5
RWTT пр, м/с	1,5	2,5	7,2*	3,8	7,6 <sup>#</sup>	2,9
PWV <sub>ao</sub> , м/с	-7,9	-11,2	-20,2*	-8,2	-21,2 <sup>#</sup>	-7,1
PWV <sub>aoпр</sub> , м/с	-5,1	-8,2	-20,9*	-8,3	-24,9 <sup>#</sup>	-7,5
AI <sub>x</sub> , %	-18,4	-13,4	-23,2*	-12,5	-21,2 <sup>#</sup>	-14,5
AI <sub>ao</sub> , %	-15,8	-17,9	-25,8*	-15,8	-23,5 <sup>#</sup>	-15,1
СА <sub>Дао</sub> , мм рт.ст.	-6,4	-4,5	-12,1*	-4,3	-10,4 <sup>#</sup>	-5,5
ДА <sub>Дао</sub> , мм рт.ст.	-6,6	-7,4	-13,2*	-9,5	-13,1 <sup>#</sup>	-7,8
А <sub>Дао ср</sub> , мм рт.ст.	-10,8	-6,8	-16,5*	-7,2	-16,8 <sup>#</sup>	-7,5

Кроме того, больные с полиморфизмами \*1/\*2 и \*1/\*3 лучше отвечали на терапию БРА и БКК, чем при использовании иАПФ и БКК, что проявлялось большим позитивным изменением всех исследованных показателей (см. таблицу 2). Среди лиц, получавших комбинацию иАПФ и БКК, не было выявлено существенных различий в динамике СПАД, жесткости сосудистой стенки и ЦАД при разделении на группы в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9.

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 терапии БРА+БКК (при \*2/\*2 - в 82,7% случаев против 55% и \*54,8% при \*1/\*1 и 1/\*2 соответственно), так и иАПФ и БКК (при \*2/\*2 – в 76,7% случаев против 57,1% и 51,7% при \*1/\*1 и \*1/\*2 соответственно)

При всех трех полиморфных вариантах гена CYP11B2 наблюдалось и значимое снижение большинства показателей СПАД по результатам 16-недельной антигипертензивной терапии вне зависимости от выбранной комбинации препаратов. При этом степень изменения исследованных

параметров не имела существенных различий ( $p>0.05$ ) при сравнении пациентов двух групп (таблица 3).

Таблица 3

**Степень изменения показателей СМАД в зависимости от варианта терапии и полиморфизма гена CYP11B2**

Показатель	CYP11B2 *1/*1		CYP11B2 *1/*2		CYP11B2 *2/*2	
	$\Delta_1\%$	$\Delta_1\%$	$\Delta_2\%$	$\Delta_2\%$	$\Delta_3\%$	$\Delta_3\%$
	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
САД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	-14,9	-13,1	-13,2	-11,9	-21,4	-20,3
ДАД <sub>24</sub> , мм рт.ст.	-13,2	-13,5	-14,9	-13,8	-23,8	-19,9
САД <sub>д</sub> , мм рт.ст.	-14,7	-12,3	-12,3	-11,5	-22,2	-20,1
ДАД <sub>д</sub> , мм рт.ст.	-13,1	-10,5	-15,1	-12,1	-23,4	-18,5
ИВ САД <sub>д</sub> , %	-50,8	-46,9	-51,2	-47,1	-62,8	-59,1
ИВ ДАД <sub>д</sub> , %	-47,8	-51,7	-51,5	-54,8	-63,5	-62,7
ВарСАД <sub>д</sub> , мм рт.ст.	-23,2	-25,4	-30,7	-22,8	-43,3	-44,1
ВарДАД <sub>д</sub> , мм рт.ст.	-24,3	-23,9	-34,2	-37,5	-60,1	-56,5
САД <sub>н</sub> , мм рт.ст.	-9,8	-10,7	-10,3	-11,1	-18,3	-15,1
ДАД <sub>н</sub> , мм рт.ст.	-9,6	-8,3	-10,2	-7,8	-20,4	-16,1
ИВ САД <sub>н</sub> , %	-31,3	-33,1	-36,5	-40,3	-55,4	-50,8
ИВ ДАД <sub>н</sub> , %	-31,7	-28,1	-35,7	-32,5	-59,8	-53,4
ВарСАД <sub>н</sub> , мм рт.ст.	-22,5	-23,1	-26,6	-29,1	-51,3	-46,5
ВарДАД <sub>н</sub> , мм рт.ст.	-24,2	-28,3	-29,5	-27,1	-46,3	-48,5
ВУП САД, мм рт.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

Вместе с тем обращала на себя внимание более выраженная позитивная динамика показателей жесткости сосудистой стенки и ЦАД при наличии полиморфного варианта \*2/\*2 гена CYP11B2. Причем, степень изменения показателей в обеих группах была сопоставимой и не зависела от выбора одного из двух исследованных вариантов комбинированной терапии блокаторами РААС и БКК (см. таблицу 4).

Таким образом, у пациентов имевших полиморфный вариант \*2/\*2 регистрировалась более выраженная позитивная динамика исследованных показателей СПАД, жесткости сосудистой стенки и ЦАД как при применении БРА+БКК, так и иАПФ+БКК. При двух других полиморфизмах гена CYP11B2 динамика также не имела существенных между собой отличий.

**Степень изменения показателей жесткости сосудистой стенки и ЦАД  
в зависимости от варианта терапии и полиморфизма гена CYP11B2**

Показатель	CYP11B2 *1/*1		CYP11B2 *1/*2		CYP11B2 *2/*2	
	$\Delta_1\%$	$\Delta_1\%$	$\Delta_2\%$	$\Delta_2\%$	$\Delta_3\%$	$\Delta_3\%$
	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
RWTГ, м/с	3,9	2,5	4,8	3,1	8,4* <sup>#</sup>	8,2* <sup>#</sup>
RWTГ пр, м/с	3,4	2,7	3,1	3,4	9,9* <sup>#</sup>	9,5* <sup>#</sup>
PWV <sub>ао</sub> , м/с	-11,5	-12,4	-10,2	-12,3	-31,5* <sup>#</sup>	-26,2* <sup>#</sup>
PWV <sub>аопр</sub> , м/с	-18,5	-16,8	-11,3	-10,7	-30,2* <sup>#</sup>	-25,8* <sup>#</sup>
AI <sub>x</sub> , %	-17,2	-15,1	-16,8	-17,1	-40,3* <sup>#</sup>	-43,1* <sup>#</sup>
AI <sub>хао</sub> , %	-18,1	-16,3	-18,8	-16,8	-42,8* <sup>#</sup>	-45,2* <sup>#</sup>
СА <sub>Дао</sub> , мм рт.ст.	-7,8	-6,2	-2,8	-3,9	-11,9* <sup>#</sup>	-10,5* <sup>#</sup>
ДА <sub>Дао</sub> , мм рт.ст.	-3,5	-6,9	-9,1	-10,3	-16,4* <sup>#</sup>	-15,6* <sup>#</sup>
А <sub>Дао</sub> ср, мм рт.ст.	-4,8	-6,3	-8,8	-6,5	-21,2* <sup>#</sup>	-17,1* <sup>#</sup>

Примечание:  $\Delta_1\%$ ,  $\Delta_2\%$  и  $\Delta_3\%$  - степень снижения показателей в % через 16 недель лечения в группах 1 и 2; \* -  $p < 0,05$  - статистическая значимость различий между показателями  $\Delta_3\%$  и  $\Delta_1\%$  у пациентов 1 и 2 группы; <sup>#</sup> -  $p < 0,05$  - статистическая значимость различий между показателями  $\Delta_3\%$  и  $\Delta_2\%$  пациентов 1 и 2 группы.

Учитывая одну общую группу обследованных для обоих генов, представлялось важным изучение ген-генных взаимодействий, актуальных для использования в реальной клинической практике.

Для группы больных, получавших комбинацию периндоприла и амлодипина, учет этих особенностей не представлялся целесообразным, ввиду отсутствия значимых различий исследованных параметров у пациентов при всех трех полиморфизмах гена CYP2C9. В группе пациентов, получавших комбинацию валсартана и амлодипина, наибольшее число пациентов имело комбинацию полиморфизма \*1/\*1 гена CYP2C9 с одним из трех вариантов CYP11B2. Нами был проведен анализ степени изменения показателей СМАД у этих пациентов, который показал более значимые изменения абсолютного большинства параметров при сочетании полиморфизма \*1/\*1 гена CYP2C9 с полиморфным вариантом \*2/\*2 гена CYP11B2 по сравнению с его \*1/\*1 и \*1/\*2 вариантами (таблица 5).

Аналогичная закономерность более выраженной положительной динамики у пациентов с сочетанием CYP2C9 \*1/\*1/CYP11B2 \*2/\*2 была

выявлена и при сравнении степени изменения показателей жесткости сосудистой стенки и ЦАД у обследованных больных (таблица 6).

Таблица 5

**Степень изменения показателей СМАД на фоне комбинации валсартана и амлодипина в зависимости от полиморфизма гена CYP11B2 у лиц с полиморфным вариантом \*1/\*1 гена CYP2C9**

Показатель	CYP11B2 *1/*1	CYP11B2 *1/*2	CYP11B2 *2/*2
	$\Delta_1\%$	$\Delta_2\%$	$\Delta_3\%$
САД 24, мм рт.ст.	-10,6	-11	-18,5* <sup>#</sup>
ДАД 24, мм рт.ст.	-9,7	-10,2	-18,1* <sup>#</sup>
САДд, мм рт.ст.	-11,4	-10,1	-17,4* <sup>#</sup>
ДАДд, мм рт.ст.	-6,8	-6,3	-10,8* <sup>#</sup>
ИВ САДд, %	-46,8	-44,2	-60,3* <sup>#</sup>
ИВ ДАДд, %	-35,1	-34,5	-55,8* <sup>#</sup>
ВарСАДд, мм рт.ст.	-18,2	-17,2	-28,6* <sup>#</sup>
ВарДАДд, мм рт.ст.	-22,8	-23,2	-35,1* <sup>#</sup>
САДн, мм рт.ст.	-8,9	-9,9	-16,3* <sup>#</sup>
ДАДн, мм рт.ст.	-7,3	-7,2	-10,1
ИВ САДн, %	-8,1	-7,9	-16,3* <sup>#</sup>
ИВ ДАДн, %	-22,6	-23,3	-34,5* <sup>#</sup>
ВарСАДн, мм рт.ст.	-18,3	-17,5	-27,5* <sup>#</sup>
ВарДАДн, мм рт.ст.	-19,7	-18,7	-32,3* <sup>#</sup>
ВУП САД, мм рт.ст.	-7,5	-7,3	-16,6* <sup>#</sup>
ВУП ДАД, мм рт.ст.	-18,9	-17,5	-30,3* <sup>#</sup>
СУП САД, мм рт.ст.	-20,9	-19,7	-35,1* <sup>#</sup>
СУП ДАД, мм рт.ст.	-14,2	-15,8	-26,2* <sup>#</sup>

Примечание (здесь и в таблице 6):  $\Delta_1\%$ ,  $\Delta_2\%$  и  $\Delta_3\%$  динамика показателей в % через 16 недель лечения в группах; \* -  $p < 0,05$  - статистическая значимость различий между показателями  $\Delta_1\%$  и  $\Delta_3\%$ ; # -  $p < 0,05$  - статистическая значимость различий между показателями  $\Delta_2\%$  и  $\Delta_3\%$ .

Итак, наиболее выраженные антигипертензивный и вазопротективный эффекты наблюдались у пациентов имевших сочетание полиморфизмов \*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, независимо от варианта выбранной комбинированной терапии, наибольшая позитивная динамика всех исследованных параметров наблюдалась при полиморфном варианте \*2/\*2 гена CYP11B2. В то же время назначение комбинации БРА и БКК приводило к

статистически более выраженному изменению показателей СМАД, жесткости сосудистой стенки и ЦАД, у лиц имевших сочетание полиморфизмов СYP2C9 \*1/\*1/СYP11В2 \*2/\*2 в сравнении с СYP2C9 \*1/\*1/СYP11В2 \*1/\*1 и СYP2C9 \*1/\*1/СYP11В2 \*1/\*2.

Таблица 6.

**Степень изменения показателей жесткости сосудистой стенки и ЦАД на фоне комбинации валсартана и амлодипина в зависимости от полиморфизма гена СYP11В2 у лиц с полиморфным вариантом \*1/\*1 гена СYP2C9**

Показатель	СYP11В2 *1/*1	СYP11В2 *1/*2	СYP11В2 *2/*2
	$\Delta_1\%$	$\Delta_2\%$	$\Delta_3\%$
RWTT, м/с	1,6	1,7	4,9* <sup>#</sup>
RWTT пр, м/с	1,4	1,6	4,6* <sup>#</sup>
PWV <sub>ao</sub> , м/с	-6,1	-5,5	-10,1* <sup>#</sup>
PWV <sub>ao</sub> пр, м/с	-4,3	-3,9	-12,3* <sup>#</sup>
AI <sub>x</sub> , %	-16,1	-15,2	-23,6* <sup>#</sup>
AI <sub>xao</sub> , %	-14,1	-13,9	-20,2* <sup>#</sup>
СА <sub>Дао</sub> , мм рт.ст.	-4,3	-3,9	-10,8* <sup>#</sup>
ДА <sub>Дао</sub> , мм рт.ст.	-5,2	-4,8	-10,2* <sup>#</sup>
А <sub>Дао</sub> ср, мм рт.ст.	-8,7	-7,9	-15,9* <sup>#</sup>

Таким образом, изучение взаимосвязи эффективности фармакотерапии с полиморфными вариантами генов СYP11В2, СYP2C9 и их сочетаний может внести определенный вклад в разработку персонализированного подхода в лечении АГ у пациентов с ожирением.

### ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ожирением и АГ до начала антигипертензивной терапии независимо от варианта полиморфизма генов СYP2C9 и СYP11В2 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 СYP2C9 назначение комбинации валсартана с амлодипином обеспечивало статистически значимо более частое достижение целевых значений АД по сравнению с больными с полиморфизмом \*1/\*1 (в 93,7% и 90,9% против 50,9% соответственно). На фоне применения комбинированной терапии периндоприлом и амлодипином целевой уровень АД регистрировался у сопоставимого числа больных с различными вариантами полиморфизма гена СYP2C9 (при \*1/\*1 – у 60%, \*1/\*2 – у 66,7% и \*1/\*3 – у 70%). Независимо от варианта комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с полиморфизмом гена СYP11В2 \*2/\*2 отмечалось статистически значимо более частое достижение целевых значений АД, чем у лиц с полиморфизмами \*1/\*1 и

\*1/\*2 гена CYP11B2 (при валсартан + амлодипин в 82,7% случаев против 55% и 54,8% соответственно; при периндоприл+амлодипин в 76,7% против 57,1% и 51,7% соответственно).

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 персонализации 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 детоксикации 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Скибицкий В.В. Взаимосвязь эффективности комбинированной антигипертензивной фармакотерапии и полиморфизмов гена CYP2C9 у больных артериальной гипертонией и ожирением / Скибицкий В.В., Коваленко Ф.А.,

- Фендрикова А.В.// «Материалы VII международный форума кардиологов и терапевтов», Москва – 2018 г.- С.117-118.
2. Коваленко Ф.А. Антигипертензивная эффективность комбинированной терапии периндоприлом и амлодипином в зависимости от полиморфизмов генов CYP2C9 и CYP11B2 у больных ожирением / Коваленко Ф.А., Скибицкий В.В.// Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2018.- №17 (июнь). – С.39.
3. Коваленко Ф.А. Эффективность фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) и ожирением в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9 / Коваленко Ф.А., Скибицкий В.В., Фендрикова А.В.// Тезисы XIV всероссийского конгресса «Артериальная гипертония 2018: на перекрестке мнений», Москва – 2018.– С.87.
4. Коваленко Ф.А. Гендерные особенности пищевого поведения и некоторых факторов риска среди пациентов с артериальной гипертонией в Краснодарском крае / Коваленко Ф.А., Скибицкий В.В.// Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2017.- №16 (июнь). – С.16.
5. Коваленко Ф.А. Особенности пищевого поведения и некоторых факторов риска у пациентов с артериальной гипертонией в зависимости от возрастной группы / Коваленко Ф.А., Скибицкий В.В.// Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2017.- №16 (июнь). – С.16-17.
6. Коваленко Ф.А. Влияние комбинированной терапии периндоприлом и амлодипином на динамику снижения некоторых показателей суточного профиля артериального давления в зависимости от полиморфизма генов CYP2C9 и CYP11B2 у пациентов с ожирением / Коваленко Ф.А., Скибицкий В.В. // Материалы съезда кардиологов ЮФО 2018 «Актуальные вопросы кардиологии», Краснодар - 2018 г. - С. 157-159.
7. Коваленко Ф.А. Влияние комбинированной терапии валсартаном и амлодипином на динамику снижения некоторых показателей суточного профиля артериального давления в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9 у пациентов с ожирением / Коваленко Ф.А., Скибицкий В.В. // Сборник тезисов VII Евразийского конгресса кардиологов, Ташкент – 2019.- №52 – С.110.
8. Коваленко Ф.А. Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертонией и ожирением в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9 / Коваленко Ф.А., Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Лазарев К.Ю., Луконин И.А.// Кубанский научный медицинский вестник, Краснодар – 2018 г. - №25(2)- С.94-100.
9. Лазарев К.Ю. Взаимосвязь антигипертензивного эффекта комбинации валсартана и амлодипина с различными полиморфными вариантами генов CYP2C9 и CYP11B2 у пациентов с ожирением / Лазарев К.Ю., Коваленко Ф.А., Павлюченко И.И., Заболотских Т.Б., Сиротенко Д.В.// Кубанский научный медицинский вестник, Краснодар – 2018 г. - №25(2)- С.101-107.
10. Коваленко Ф.А. Особенности антигипертензивной и вазопротективной эффективности комбинации валсартана и амлодипина у пациентов с ожирением при различных полиморфных вариантах генов CYP2C9 и CYP11B2 / Коваленко

Ф.А., Скибицкий В.В., Фендрикова А.В.// Системные гипертензии, Москва – 2018 г. - №15(4)- С.40-46.

11. Луконин И.А. Влияние комбинированной антигипертензивной и сахароснижающей фармакотерапии на суточный профиль артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией, сочетанной с сахарным диабетом 2 типа и ожирением / Луконин И.А., Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Коваленко Ф.А.// Сборник тезисов Российского национального конгресса кардиологов, Екатеринбург – 2019. – С.146.

12. Луконин И.А. Динамика вариабельности артериального давления на фоне комбинированной сахароснижающей и антигипертензивной фармакотерапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертонией / Луконин И.А., Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Коваленко Ф.А.// Сборник тезисов VIII национального конгресса эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение», Москва – 2019. – С.146.

13. Коваленко Ф.А. Антигипертензивная эффективность комбинированной терапии валсартаном и амлодипином в зависимости от полиморфизма гена CYP11B2 у больных ожирением / Коваленко Ф.А., Скибицкий В.В., Луконин И.А. // Тезисы XVI всероссийского конгресса «Артериальная гипертензия 2020: наука на службе практического здравоохранения», Ярославль – 2020.– С.7-8.

14. Коваленко Ф.А.. Динамика показателей жесткости сосудистой стенки на фоне комбинированной терапии валсартаном и амлодипином в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9 / Коваленко Ф.А., Скибицкий В.В., Луконин И.А. // Тезисы XVI всероссийского конгресса «Артериальная гипертензия 2020: наука на службе практического здравоохранения», Ярославль – 2020.– С.34-35.

15. Луконин И.А. Динамика показателей суточного профиля артериального давления на фоне комбинированной антигипертензивной фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертонией, сахарным диабетом 2 типа и ожирением / Луконин И.А., Коваленко Ф.А., Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Григорян К.А., Гилёва Е.Э. // Тезисы XVI всероссийского конгресса «Артериальная гипертензия 2020: наука на службе практического здравоохранения», Ярославль – 2020.– С.32-33.

16. Луконин И.А. Эффективность антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертонией и ожирением с и без сахарного диабета 2 типа / Луконин И.А., Коваленко Ф.А., Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Григорян К.А. // Сборник научных трудов IX Международного форума кардиологов и терапевтов, Москва – 2020.– С.150-151.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АГ	- артериальная гипертензия
АД	- артериальное давление
ао.	-аортальное
ао.ср.	- среднее артериальное
АПФ	- ангиотензинпревращающий фермент
БКК	- блокатор кальциевых каналов

Var.	- изменчивость
ВУП	- величина утреннего подъема
д	- дневное
ДАД	- диастолическое артериальное давление
ИБ	- индекс времени
н	- ночное
РААС	- ренин – ангиотензин – альдостероновая система
САД	- систолическое артериальное давление
СМАД	- суточное мониторирование артериального давления
СПАД	- суточный профиль артериального давления
СУП	- скорость утреннего подъема
ЦАД	- центральное аортальное давление
ЦУ АД	- целевой уровень артериального давления
AIx	- индекс аугментации
AIx <sub>ao</sub> .	- индекс аугментации в аорте
PWV <sub>ao</sub> .	- скорость распространения пульсовой волны в аорте
PWV <sub>ao</sub> .пр.	- скорость распространения пульсовой волны в аорте, приведенная к САД 100 мм рт.ст. и ЧСС 60 уд/мин
RWT <sub>ao</sub> .	- время распространения отраженной волны в аорте
RWT <sub>ao</sub> .пр.	- время распространения отраженной волны в аорте, приведенное к САД 100 мм рт.ст. и ЧСС 60 уд/мин