

Ф. А. КОВАЛЕНКО, В. В. СКИБИЦКИЙ, А. В. ФЕНДРИКОВА, К. Ю. ЛАЗАРЕВ, И. А. ЛУКОНИН

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА CYP2C9

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Седина, д. 4, Краснодар, Россия, 350063.

### АННОТАЦИЯ

**Цель.** Оценить эффективность комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и ожирением в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9.

**Материалы и методы.** В исследование включены пациенты с неконтролируемой АГ 1-2 степени и ожирением, которые были рандомизированы "методом конвертов" на 2 группы, получавшие фиксированные комбинации валсартана и амлодипина (1 группа, n=70) или периндоприла и амлодипина (2 группа, n=70). Всем больным до и через 8 недель стартовой терапии определялось офисное артериальное давление (АД) в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению артериальной гипертензии (ESH/ESC, 2013). У всех обследованных лиц проводили забор венозной крови с последующим выделением ДНК и амплификацией в режиме реального времени полиморфных вариантов гена CYP2C9. Улучшение самочувствия пациентов определяли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), как прирост показателя от начального на 10 % и более.

**Результаты.** Показано, что лица с гетерозиготными полиморфизмами \*1/\*2 и \*1/\*3 достоверно чаще достигали целевого уровня АД по результатам 8-недельной комбинированной терапии валсартаном и амлодипином, чем при использовании периндоприла и амлодипина (у 93,1% против 57,1% соответственно). При этом в группе обследованных, получавших блокатор рецепторов ангиотензина II и блокатор кальциевых каналов, частота достижения целевого уровня АД оказалась достоверно выше среди больных с полиморфизмами \*1/\*2 и \*1/\*3 в сравнении с полиморфным вариантом \*1/\*1 гена CYP2C9 (у 91,3% против 51,1% соответственно). Улучшение самооценки здоровья по ВАШ на фоне лечения у обследованных лиц с полиморфизмами \*1/\*2 и \*1/\*3 гена CYP2C9 достоверно чаще наблюдалось среди больных первой группы, чем второй (у 95,6% против 66,7% соответственно).

**Заключение.** Установленная нами взаимосвязь степени эффективности комбинированной антигипертензивной терапии с полиморфизмами гена CYP2C9 может быть учтена в случаях недостаточного эффекта назначенного лечения или неконтролируемого характера АГ. Соответствующая индивидуализированная коррекция терапии будет, на наш взгляд, способствовать ее оптимизации у пациентов с АГ и ожирением.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ожирение, полиморфизм гена, ген CYP2C9, комбинированная антигипертензивная терапия

**Для цитирования:** Коваленко Ф.А., Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Лазарев К.Ю., Луконин И.А. Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(2): 94-100. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-94-100

**For citation:** Kovalenko F.A., Skibitsky V.V., Fendrikova A.V., Lazarev K.Yu., Lukonin I.A. Efficiency of combined antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension and obesity depending on the polymorphism of CYP2C9 gene. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(2): 94-100. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-94-100

F. A. KOVALENKO, V. V. SKIBITSKY, A. V. FENDRIKOVA, K. YU. LAZAREV, I. A. LUKONIN

EFFICIENCY OF COMBINED ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND OBESITY DEPENDING ON THE POLYMORPHISM OF CYP2C9 GENE

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Sedina str., 4, Krasnodar, Russia, 350063.

### ABSTRACT

**Aim.** To assess the efficiency of combined antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension and obesity depending on the polymorphism of CYP2C9 gene.

**Materials and methods.** Patients with uncontrolled arterial hypertension (1-2 stage) and obesity were included in our study. They were randomized by the method of "converts" into two groups: the first group (n=70) took the fixed-dose combinations of the valsartan and amlodipine and the second group took the fixed-dose combinations of the perindopril and amlodipine. Blood pressure of all patients was measured according to the recommendation for diagnosis and treatment of arterial hypertension (ESH/ESC, 2013) before and after 8 weeks of the initial treatment. All tested people had venous blood sampling succeeded by DNA extraction and amplification in real time mode polymorphic variants CYP2C9 gene. The improvement of health self-esteem by QALY was determined like increase of index from initial by 10 % and more.

**Results.** It is shown that people with heterozygosis polymorphisms \*1/\*2 and \*1/\*3 reached the target level of arterial blood pressure after 8 weeks of combined therapy of valsartan and the amlodipine (93,1% against 57,1% respectively). In addition to the above, the frequency of reaching the target level of the arterial blood pressure in the group of tested people who get angiotensin II receptor blocker and calcium-channel blocker was for certain higher among the patients with polymorphisms \*1/\*2 and \*1/\*3 in comparison with the polymorphic variants CYP2C9 gene (91,3% against 57,1% respectively). The improvement of the health self-esteem by QALY of the tested patients with polymorphisms \*1/\*2 and \*1/\*3 CYP2C9 gene is seen more often between the patients of the first group than between patients of the second group (95,6% against 66,7% respectively).

**Conclusion.** Determined interrelation between the efficiency level of the combined antihypertensive therapy with the CYP2C9 gene polymorphism can be considered in cases of insufficient effect of assigned therapy or the uncontrolled character of the arterial hypertension. In our opinion, appropriate personalized correction of therapy will contribute to its optimization relating to the patients with arterial hypertension and obesity.

**Keywords:** arterial hypertension, obesity, gene polymorphic variants, CYP2C9 gene, combined antihypertensive therapy

### Введение

За последние годы в Российской Федерации, как и во всем мире, существенно возросло количество пациентов с ожирением и артериальной гипертензией (АГ) [1]. Согласно исследованию ЭС-СЕ-РФ [2], 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 [3, 4, 5].

Одной из важных составляющих комбинированного лечения пациентов с АГ и ожирением, обеспечивающим снижение сердечно-сосудистого риска, является эффективный контроль артериального давления (АД). Однако при сочетании АГ и ожирения существуют дополнительные трудности при подборе оптимального варианта терапии [6].

Согласно современным рекомендациям, препаратами выбора при лечении больных АГ с метаболическими расстройствами, в том числе с ожирением, являются блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) [4, 7]. В ряде крупных клинических исследований у данной категории пациентов была показана высокая антигипертензивная и органопротективная эффективность блокаторов РААС, особенно в комбинации с блокаторами кальциевых каналов (БКК) [8, 9]. 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.

Недостаточная эффективность антигипертензивных препаратов нередко может быть связана

с особенностями их метаболизма у различных пациентов и зависеть от многих факторов, в том числе детерминированных генетически. В частности, участие в биотрансформации ряда веществ, в том числе и БРА, принимают цитохромы семейства P-450, одним из которых является фермент CYP2C9. С активностью этого фермента в значительной мере связаны метаболизм, концентрация и биодоступность ряда препаратов [16, 17]. В свою очередь, CYP2C9 кодируется геном, который представлен несколькими разновидностями – аллелями, обуславливающими его полиморфные варианты. В популяции наиболее часто встречается так называемый «дикий» аллель гена типа \*1, и реже – его мутантные варианты с гетеро- и гомозиготными комбинациями аллелей \*2 и \*3.

Важно, что от того или иного полиморфизма гена CYP2C9 могут в определенной степени зависеть фармакокинетика ряда препаратов и, в конечном счете, их клинический эффект [10, 11, 12]. Так, установлено, что при наличии у людей аллелей \*2 и \*3 гена CYP2C9 концентрация в крови некоторых препаратов, метаболизирующихся посредством одноименного фермента, повышается, а клиренс уменьшается в результате замедления их метаболизма [18, 19]. В этих ситуациях действие и клинические эффекты препаратов могут существенно изменяться.

Вместе с тем взаимосвязь между полиморфизмами гена CYP2C9 и антигипертензивными эффектами лекарственных средств, в том числе блокаторов РААС, мало изучена, а результаты некоторых исследований неоднозначны и часто противоречивы [11, 12].

Учитывая сказанное, целью нашего исследования стала оценка эффективности комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с

**Распределение полиморфизмов гена CYP2C9 среди обследованных лиц**  
Polymorphisms distribution of CYP2C9 gene among the surveyed people

Полиморфизм	Количество пациентов n (%)
CYP2C9 *1/*1	96 (67,1)
CYP2C9 *1/*2	26 (18,2)
CYP2C9 *2/*2	0 (0)
CYP2C9 *1/*3	18 (12,6)
CYP2C9 *3/*3	0 (0)
CYP2C9 *2/*3	3(2,1)

АГ и ожирением в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9.

### Материалы и методы

В исследование были включены 143 русских жителя Краснодарского края – 88 (61%) женщин и 55 (39%) мужчин.

Критерии включения: неконтролируемая АГ 1-2-й степени (АД  $\geq$  140/90 мм рт. ст. на фоне предшествовавшей антигипертензивной терапии), абдоминальное ожирение (окружность талии  $\geq$  80 см у женщин и  $\geq$  94 см у мужчин) и индекс массы тела  $\geq$  30 кг/м<sup>2</sup>. От всех пациентов было получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании по утвержденной на заседании локального этического комитета форме.

Из исследования исключались больные с ишемической болезнью сердца с клиническими проявлениями, инфарктом миокарда или острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе, хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса по NYHA, сложными нарушениями ритма и проводимости, вторичными АГ, острыми и хроническими заболеваниями печени, заболеваниями почек (ХБП 3-5-й стадии), другими заболеваниями, которые могли обуславливать неблагоприятный прогноз, а также непереносимостью или противопоказаниями к приему выбранных препаратов.

Всем пациентам проводились антропометрические и общеклинические исследования. Офисное АД определялось в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению артериальной гипертензии (ESH/ESC, 2013) [4].

У всех пациентов проводили забор венозной крови с последующим выделением ДНК из лейкоцитов методом фенольно-хлороформной экстракции. Затем осуществляли амплификацию в режиме реального времени полиморфных вариантов гена CYP2C9 – гетерозиготные и гомозиготные комбинации аллелей \*1, \*2 и \*3 (мутации C430T (\*2) и A1075C (\*3)) на амплификаторе Rotor Gene Q. Использовались наборы праймеров и зондов («Синтол», Россия) и метод Taq Man (дискриминация аллелей).

Анализ результатов показал следующее распределение полиморфизмов исследуемого гена среди обследованных лиц: CYP2C9 \*1/\*1 – у 68,6%, CYP2C9 \*1/\*2 – у 18,6%, CYP2C9 \*1/\*3 – у 12,8%. Полиморфизм CYP2C9 \*2/\*3 был установлен лишь у трех пациентов (2,1%), которые были исключены из исследования. Лиц с полиморфизмами \*2/\*2 и \*3/\*3 выявлено не было (табл. 1).

Установленное нами распределение полиморфных вариантов гена CYP2C9 среди обследованных пациентов в целом соответствовало наблюдаемому среди представителей европейской популяции [15].

Все больные, включенные в исследование, были рандомизированы «методом конвертов» на две группы:

- пациенты 1 группы (n=70) получали фиксированную комбинацию валсартана и амлодипина (Вальсакор, KRKA, Словения) в дозах 80-160/5-10 мг/сутки;

- пациенты 2 группы (n=70) – фиксированную комбинацию периндоприла и амлодипина (Дальнева, KRKA, Словения) в дозах 4-8/5-10 мг/сутки.

Средние дозы препаратов составили: валсартана – 145,8 мг/сутки; периндоприла – 6,1 мг/сутки; амлодипина – 7,9 мг/сутки для первой группы и 8,1 мг/сутки для второй.

При недостаточной антигипертензивной эффективности терапии через 4 недели осуществлялась ее коррекция с увеличением дозы используемых препаратов. Через 8 недель оценивалась динамика исходных показателей и определялась эффективность лечения, о которой судили по частоте достижения больными целевого уровня АД (<140/90 мм рт. ст.).

Улучшение самочувствия пациентов определяли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), как прирост показателя от начального на 10 % и более [14].

Полученные в ходе исследования данные были обработаны с использованием компьютерной программы Statistica 6.1 (StatSoft Inc, США). Количественные показатели представлены интерквартильными интервалами и медианами. Достоверность различий количественных показателей оценивалась с помо-

**Клиническая характеристика включенных в исследование лиц**  
Clinical characteristics of people enrolled in research

Показатель	1 группа (n=70)	2 группа (n=70)
Возраст, годы	65 (56-68)	64 (57-67)
Длительность АГ, годы	9 (6-11)	8 (5-10)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,4 (30,4 – 34,5)	31,9 (30,7 – 34,2)
Офисное САД, мм рт.ст.	159 (154-165)	158 (153-164)
Офисное ДАД, мм рт.ст.	97 (91-110)	94 (90-108)
ЧСС, уд./мин	83 (80-88)	85 (81-87)

Таблица 3 / Table 3

**Динамика офисных значений АД и ЧСС**  
Dynamics of blood pressure and frequency of heart-throbs office values

Показатель	1 группа (n=70) БРА + БКК		2 группа (n=70) иАПФ + БКК	
	До лечения	Через 8 недель лечения	До лечения	Через 8 недель лечения
САД, мм рт.ст.	159 (154-165)	138* (129-150)	158 (153-164)	141* (133-155)
ДАД, мм рт.ст.	97 (91-110)	84* (77-91)	94 (90-108)	86* (80-96)
ЧСС, уд./мин	83 (80-88)	75 (72-81)	85 (81-87)	74 (70-82)

**Примечание:** \*  $p < 0,05$  – достоверность различий между показателями до и через 8 недель лечения.

щью 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 был установлен уровень значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждения

Пациенты обеих групп достоверно не отличались между собой по основным параметрам: возрасту, длительности течения АГ, индексу массы тела, офисным цифрам систолического и диастолического АД и частоте сердечных сокращений (табл. 2).

Анализ динамики систолического и диастолического АД через 8 недель лечения показал статистически значимое их снижение в обеих группах больных (табл. 3).

При этом целевой уровень АД был достигнут у 45 из 79 (64,3%) пациентов первой группы и у 40 из 70 (57,1%) больных второй.

Независимо от варианта комбинированной терапии достижение офисного целевого уровня АД достоверно чаще наблюдалось у пациентов с полиморфизмами \*1/\*2 и \*1/\*3 гена CYP2C9, чем у больных с полиморфизмом CYP2C9\*1/\*1 (соответственно у 73,1% и 77,8% против 54,2%) (рис. 1).

Анализ эффективности лечения в зависимости от типа полиморфизма гена CYP2C9 позволил установить, что частота достижения целевого уровня АД у пациентов с наиболее распространенным ("диким") полиморфизмом гена CYP2C9\*1/\*1

оказалась фактически одинаковой при обоих видах комбинированной терапии и составила 51,1% в первой и 57,1% во второй группах больных (табл. 4). 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 92,3% против 53,8% случаев соответственно). Среди обследованных с полиморфизмом CYP2C9\*1/\*3 была выявлена аналогичная тенденция, свидетельствующая о некотором преимуществе БРА перед иАПФ (90% против 62%). Однако различия в отношении частоты достижения 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 возможным рассмотреть результаты лечения этих больных в составе одной группы. При этом оказалось, что количество пациентов, достигших целевого уровня АД было достоверно больше в первой группе, чем во второй (93,1% против 57,1% соответственно) (табл. 4).

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

По данным анализа динамики показателей ВАШ, пациенты с вариантом CYP2C9\*1/\*3, вне зависимости от получаемой терапии, отмечали улучшение самочувствия в достоверно большем числе случаев, чем лица с полиморфизмом CYP2C9\*1/\*1 (в 88,9% против 57,3% случаев соответственно) (рис. 2).

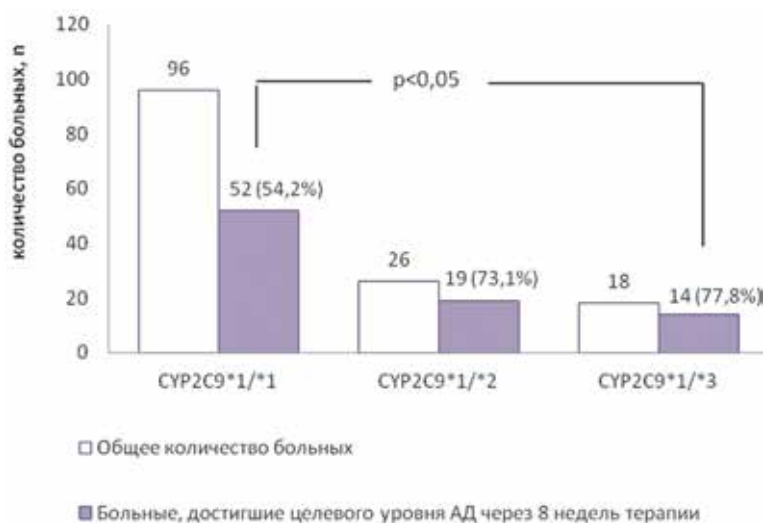
Кроме того, прирост показателя самооценки здоровья по ВАШ после 8 недель терапии у обследованных лиц с полиморфизмами \*1/\*2 и \*1/\*3 гена CYP2C9 достоверно чаще наблюдался среди больных из первой группы, чем среди пациентов второй группы (у 95,6% против 66,7% соответственно) (табл. 5).

Следует отметить, что достоверное повышение самооценки здоровья, наблюдаемое у большинства больных с полиморфизмами \*1/\*2 и \*1/\*3 гена CYP2C9 и принимавших комбинацию валсартана и амлодипина, ассоциировалось с более частым достижением у них целевого уровня АД.

Изучение взаимосвязи полиморфизмов гена CYP2C9 с эффективностью антигипертензивных препаратов представляется важной задачей, решение которой может способствовать персонализации и оптимизации лечения, в том числе больных АГ и ожирением.

Основываясь на этом нами был проведен анализ зависимости эффективности комбинированной антигипертензивной терапии от конкретного полиморфного варианта гена CYP2C9 у пациентов с АГ и ожирением.

Было показано, что лица с "мутантными" гетерозиготными полиморфизмами \*1/\*2 и \*1/\*3 достоверно чаще достигали целевого уровня АД по результатам 8 недельной комбинированной терапии валсартаном и амлодипином, чем при использовании периндоприла и амлодипина. При этом в данной группе обследованных частота достижения целевого уровня АД оказалась достоверно выше, среди больных с полиморфизмами \*1/\*2 и \*1/\*3



**Рис. 1.** Количество пациентов достигших целевого уровня офисного АД через 8 недель лечения в зависимости от полиморфизмов гена CYP2C9.

**Fig. 1.** Number of patients attaining a special purpose level of blood pressure after 8 weeks of therapy depending on polymorphisms of CYP2C9 gene.

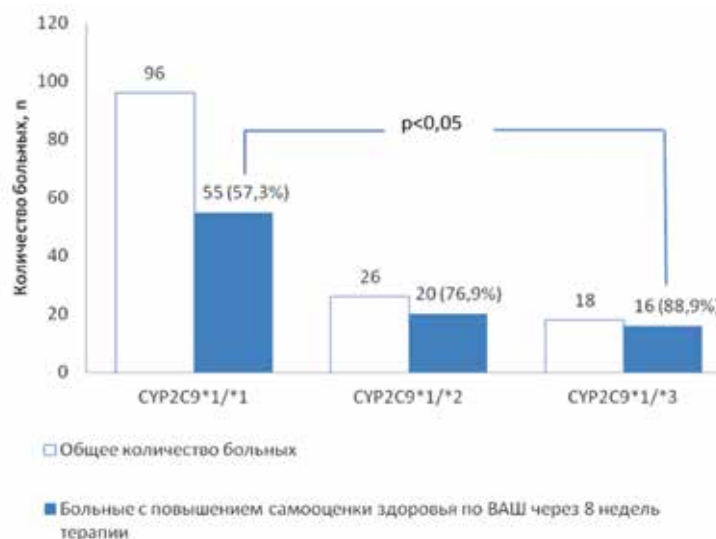
Таблица 4 / Table 4

### Частота достижения целевого уровня офисного АД через 8 недель лечения в зависимости от полиморфизмов гена CYP2C9

Frequency of attaining a special purpose level of blood pressure after 8 weeks of therapy depending on polymorphisms of CYP2C9 gene

1 группа БРА + БКК		2 группа иАПФ + БКК	
Полиморфизм (n)	Количество пациентов n (%)	Полиморфизм (n)	Количество пациентов n (%)
CYP2C9*1/*1 (n=47)	24 (51,1)	CYP2C9*1/*1 (n=49)	28 (57,1)
CYP2C9*1/*2 (n=13)	12 (92,3)*	CYP2C9*1/*2 (n=13)	7 (53,8)
CYP2C9*1/*3 (n=10)	9 (90)	CYP2C9*1/*3 (n=8)	5 (62,5)
CYP2C9*1/*2 и CYP2C9*1/*3 (n=23)	21 (91,3)*	CYP2C9*1/*2 и CYP2C9*1/*3 (n=21)	12 (57,1)

**Примечание:** \*  $p < 0,05$  – достоверность различий между показателями частоты достижения целевого уровня АД в 1 и 2 группах больных.



**Рис. 2.** Количество пациентов с повышением самооценки здоровья по визуально-аналоговой шкале через 8 недель лечения.  
**Fig. 2.** The number of patients with the health self-esteem by QALY after 8 weeks of therapy.

Таблица 5 / Table 5

**Частота повышения показателя самооценки здоровья пациентами в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9 через 8 недель терапии**

Frequency of increase of health self-esteem index of patients depending on polymorphisms of CYP2C9 gene after 8 weeks of therapy

1 группа БРА + БКК		2 группа иАПФ + БКК	
Полиморфизм (n)	Количество пациентов n (%)	Полиморфизм (n)	Количество пациентов n (%)
CYP2C9*1/*1 (n=47)	27 (57,4)	CYP2C9*1/*1 (n=49)	32 (65,3)
CYP2C9*1/*2 (n=13)	12 (92,3)*	CYP2C9*1/*2 (n=13)	8 (61,5)
CYP2C9*1/*3 (n=10)	10 (100)*	CYP2C9*1/*3 (n=8)	6 (66,7)

**Примечание:** \*  $p < 0,05$  – достоверность различий между показателями частоты повышения ВАШ на 10% и более.

в сравнении с полиморфным вариантом \*1/\*1 гена CYP2C9.

Такие результаты можно объяснить тем, что при наличии аллелей \*2 и \*3 образуется, так называемый, «медленный» вариант фермента CYP2C9. При этом биотрансформация препаратов, в том числе валсартана, замедляется, а клиренс снижается, что обеспечивает повышение их кумуляции в тканях [16, 17, 18]. В свою очередь это усиливает и увеличивает длительность действия лекарственных средств и их клинические эффекты, в частности антигипертензивный у валсартана.

Таким образом, полученные в ходе исследования данные об отсутствии или недостаточном антигипертензивном эффекте у больных, получавших комбинацию валсартана и амлодипина, могут быть связаны с особенностями метаболизма валсартана в случае наличия у этих пациентов полиморфизма \*1/\*1 гена CYP2C9. Напротив, наличие у больных полиморфизмов \*1/\*2 и \*1/\*3 гена CYP2C9 может способствовать лучшему

обеспечению антигипертензивного эффекта при сочетанном приеме валсартана и амлодипина в сравнении с использованием периндоприла и амлодипина. При назначении комбинации БРА и БКК немаловажным положительным эффектом также было и более частое улучшение самочувствия у обследованных лиц, что в определенной мере может способствовать повышению качества жизни пациентов.

**Заключение**

Обнаруженные нами взаимосвязи полиморфизмов гена CYP2C9 со степенью эффективности комбинированного лечения АГ могут быть учтены в случаях недостаточного эффекта назначенной антигипертензивной терапии или неконтролируемого характера АГ. Соответствующая индивидуализированная коррекция лечения будет, на наш взгляд, способствовать оптимизации терапии пациентов с АГ и ожирением.



## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бойцов С.А., Деев А.Д., Шальнова С.А. Смертность и факторы риска неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз. *Терапевтический архив*. 2017; 89(1): 5-13. DOI:10.17116/terarkh20178915-13. [Boytsov S.A., Deev A.D., Shalnova S.A. Mortality and risk factors for non-communicable diseases in Russia: Specific features, trends, and prognosis. *Therapeutic Archive*. 2017; 89(1): 5-13. (In Russ.) DOI:10.17116/terarkh20178915-13].
2. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014; 4: 4-14. [Boytsov S.A., Balanova Yu. A., Shalnova S.A. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014; 13(4): 4-14. (In Russ.)].
3. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией. *Кардиология*. 2014; 10: 4-12. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/cardio.2014.10.4-12> [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Oshchepkova E.V., Yarovaya E.B., Konradi A.O. et al. Prevalence of cardiovascular diseases risk factors in Russian population of patients with arterial hypertension. *Cardiology*. 2014; 54(10): 4-12. (In Russ.) DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/cardio.2014.10.4-12>].
4. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension/ The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens*. 2013; 31: 1281-357.
5. Brady T.M. The Role of Obesity in the Development of Left Ventricular Hypertrophy Among Children and Adolescents. *Curr Hypertens Rep*. 2016; 18(1): 3-11. DOI: 10.1007/s11906-015-0608-3.
6. Чазова И.Е., Фомин В.В., Разуваева М.А., Вигдорчик А.В. Эпидемиологическая характеристика резистентной и неконтролируемой артериальной гипертонии в Российской Федерации. Российский регистр неконтролируемой и резистентной артериальной гипертонии РЕГАТА-ПРИМА. *Системные гипертонии*. 2010; 3: 34-41. [Chazova I.E., Fomin V.V., Razuvaeva M.A., Vighdorichik A.V. Epidemiological characteristics of resistant and uncontrolled arterial hypertension in the Russian Federation (Russian Register of uncontrolled and resistant arterial hypertension – REGATA-PRIMA). *Systemic Hypertensions*. 2010; 3: 34-41. (In Russ.)].
7. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). *Системные гипертонии*. 2010; 3: 5-26. [Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian recommendations (Fourth Review). *Systemic hypertension*. 2010; 3: 5-26].
8. Shirley M., McCormack P.L. Perindopril/amlodipine (Prexalia®): a review in hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2015; 15(5): 363-70. DOI: 10.1007/s40256-015-0144-1.
9. Sison J., Assaad-Khalil S.H., Najem R., et al. Real-world clinical experience of amlodipine/valsartan and amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide in hypertension: the EXCITE study. *Curr Med Res Opin*. 2014; 30(10): 1937-45. DOI: 10.1185/03007995.
10. Cabaleiro T., Román M., Ochoa D. Evaluation of the Relationship between Sex, Polymorphisms in CYP2C8 and CYP2C9, and Pharmacokinetics of Angiotensin Receptor Blockers. *Drug Metabolism and Disposition*. 2013; 41(1): 224-229. DOI: 10.1124/dmd.112.046292.
11. Yang R., Luo Z., Liu Y. Drug Interactions with Angiotensin Receptor Blockers: Role of Human Cytochromes P450. *Curr Drug Metab*. 2016; 17(7): 681-91. DOI: 10.2174/1389200217666160524143843.
12. Guo G., Zhao Y., Chai J. Effectiveness evaluation of cardiovascular drugs based on CYP2C9 target protein. *Pak J Pharm Sci*. 2015; 28(4): 1545-9.
13. Царукян А.А., Батулин В.А., Бобрышев Д.В. Распространенность полиморфных вариантов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 гена цитохрома CYP2C9 в некоторых этнических группах жителей Ставропольского края. *Молекулярная диагностика*. 2017; 1: 517-518. [Tsarukyan A.A., Baturin V.A., Bobryshev D.V. Prevalence of polymorphic variants CYP2C9\*2 and CYP2C9\*3 gene of cytochrome in some ethnic groups of Stavropol region's dwellers. *Molecule diagnostics*. 2017; 1: 517-518].
14. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Литвиненко М.М. QALY: история, методология и будущее метода. *Фармакоэкономика*. 2010; 3(1): 11-14. [Yagudina R.I., Kulikov A. Yu., Litvinenko M.M. QALY: history, methodology and the method's future. *Pharmacoeconomics*. 2010; 3(1): 11-14].
15. Rosemary J., Adithan C. The pharmacogenetics of CYP2C9 and CYP2C19: ethnic variation and clinical significance. *Curr. Clin. Pharmacol*. 2007; 2: 93-109. DOI: 10.2174/157488407779422302
16. Schmidt B, Schieffer B. Angiotensin II AT1 receptor antagonists. Clinical implications of active metabolites. *J Med Chem*. 2003; 46: 2261-2270. DOI: 10.1021/jm0204237.
17. Unger T, Kaschina E. Drug interactions with angiotensin receptor blockers: a comparison with other antihypertensives. *Drug Saf*. 2003; 26: 707-720.
18. Леонова М.В. Клиническая фармакология антагонистов рецепторов AT II: особенности валсартана. Медицинский совет. 2014; 17: 66-71. [Leonova M.V. Clinical pharmacology of angiotensin II receptor blockers: valsartan. *Meditsinskiy sovet*. 2014; 17: 66-71].
19. Sanderson S. CYP2C9 gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients: a HuGENet systematic review and meta-analysis. *Genet. Med*. 2005; 7(2): 97-104. DOI: 10.109701.GIM.0000153664.65759.CF

Поступила / Received 10.02.2018

Принята в печать / Accepted 21.03.2018

*Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов/The authors declare no conflict of interest*

**Контактная информация:** Коваленко Фёдор Андреевич; тел.: +7(918)670-45-41; e-mail: fedor-kovalenko1990@mail.ru; Россия, 350033, г. Краснодар, ул. Чехова, д. 6, кв. 152.

**Corresponding author:** Fyedor A. Kovalenko; tel.: +7(918)670-45-41; e-mail: fedor-kovalenko1990@mail.ru; 6/152, Chekhova str., Krasnodar, Russia, 350033.