

©Коллектив авторов

## ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ АМЛОДИПИНА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Д.А. Сычев<sup>1</sup>, Н.В. Ших<sup>2\*</sup>, Е.Г. Калле<sup>1</sup>, К.А. Рыжикова<sup>1</sup>, Т.Е. Морозова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Российская Медицинская Академия Непрерывного Профессионального Образования, Москва

<sup>2</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва; эл. почта: nadya-shikh@yandex.ru

Проведено открытое несравнительное проспективное клиническое исследование по оценке антигипертензивной эффективности и переносимости антагониста кальция амлодипина у больных АГ I-II степени в зависимости от генотипа по полиморфному маркеру С3435Т гена *ABCB1*. В исследование включено 100 больных АГ I-II степени в возрасте от 45 до 58 лет. Начальная доза амлодипина составила 5 мг, длительность приема 12 недель. Методы контроля включали общеклинические методы обследования, офисное измерение и суточное мониторирование артериального давления (СМАД), оценку переносимости и генотипирование по полиморфному маркеру С3435Т гена *ABCB1* методом ПЦР-ПДРФ (полимеразная цепная реакция и полиморфизм длин рестрикционных фрагментов). Статистическая обработка результатов проводилась с использованием U-критерия Манна-Уитни для количественных переменных, одномерный (однофакторный) дисперсионный анализ Крускала-Уоллиса (ANOVA) – для трёх независимых групп количественных данных. Отличная антигипертензивная эффективность у больных с генотипом СС составила 11,8%, СТ – 33,9%, ТТ – 43,3%; хорошая – 35,3%, 32,1% и 33,3% соответственно, удовлетворительная – 52,9%, 34,0% и 23,4% соответственно. Увеличение дозы до 10 мг потребовалось 6-ти больным с генотипом СТ и 9-ти больным с генотипом СС. Количество больных с НПР при генотипе СС составило 35,3%, ТТ – 6,7%, СТ – 11,3%. По результатам многофакторного анализа ANOVA выявлены достоверные различия между генотипами СС и ТТ по степени снижения САД ( $p=0,02$ ), показателю антигипертензивной эффективности ( $p=0,02$ ), потребности в увеличении дозы ( $p=0,04$ ) и частоте развития НПР ( $p=0,05$ ). У больных АГ I-II степени с генотипом ТТ по полиморфному маркеру С3435Т гена можно ожидать более высоких показателей антигипертензивной эффективности амлодипина в сочетании с хорошим профилем безопасности и наиболее низким процентом развития НПР, а у больных с генотипом СС выше вероятность развития НПР на фоне более низкой антигипертензивной эффективности.

**Ключевые слова:** фармакогенетика, ген *ABCB1*, полиморфизм гена, артериальная гипертензия, амлодипин

**DOI:** 10.18097/PBMC20176305432

### ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительные успехи в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и наличие большого количества современных лекарственных средств, проблема оптимизации фармакотерапии артериальной гипертензии (АГ) остаётся актуальной. В настоящее время препаратами выбора для долгосрочной фармакотерапии АГ являются диуретики, бета-адреноблокаторы, блокаторы рецепторов ангиотензина II, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты кальция [1-3]. Несмотря на широкий выбор современных лекарственных препаратов, обладающих высокой антигипертензивной эффективностью, органопротективными свойствами и влиянием на прогноз, контроль над уровнем артериального давления (АД) зачастую остаётся неудовлетворительным и с каждым годом число лиц с неконтролируемой АГ увеличивается [4].

Среди антигипертензивных препаратов широкое распространение в клинической практике имеют антагонисты кальция (АК), которые на протяжении многих лет занимают одно из ведущих мест в мире по частоте назначения пациентам с ССЗ и широко распространены на российском рынке [5].

В клинической практике применяются представители антагонистов кальция разного химического строения – дифенилалкиламины (верапамил), бензотиазепины (дилтиазем) и разнообразные препараты дигидропиридинов. Одним из наиболее изученных и применяемых в клинической практике АК дигидропиридинового ряда является представитель третьего поколения препаратов этой группы амлодипин. Последний на протяжении более 10 лет входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (Распоряжение Правительства Российской Федерации от 29 декабря 2005 г. № 2343-р). Также необходимо отметить, что данный препарат входит в обязательный медико-экономический стандарт медицинской помощи пациентам с АГ [6].

Доказательная база, свидетельствующая о высокой эффективности амлодипина, достаточно обширна и включает такие крупные и хорошо известные исследования, как ALLHAT [7], VALUE [8], ACCOMPLISH [9] и другие.

Наряду с высокой антигипертензивной эффективностью хорошо известны и возможные неблагоприятные побочные реакции (НПР). Так, около 20% пациентов прекращают приём амлодипина

в связи с развитием у них НПР, наиболее частыми из которых являются периферические отёки, пастозности на лодыжках, голенях (тибиальные отёки) и иногда на тыльной стороне кистей, возникающие вследствие вазодилатации. Также на фоне приёма АК дигидропиридинового ряда может развиваться покраснение лица и верхних конечностей, что связано с рефлекторной активацией симпатoadренальной системы в ответ на системную вазодилатацию [10].

Причины недостаточного контроля АД и риска развития НПР разнообразны. Наряду с такими факторами, как возраст, сопутствующие заболевания, полипрагмазия, большое внимание в последнее время уделяется генетическим особенностям пациентов, которые могут во многом определять фармакологический ответ на то, или иное лекарственное средство. Генетические факторы могут определять до 50% индивидуальной чувствительности к лекарственному средству [11, 12].

Имеющиеся в доступной литературе данные клинических исследований по фармакогенетике амлодипина малочисленны и не позволяют выделить какие-либо убедительные корреляции между показателями безопасности терапии амлодипином и традиционными клинико-демографическими характеристиками пациентов. Необходимо отметить, что амлодипин является субстратом гликопротеина Р, который имеет существенное значение в метаболизме амлодипина и активность которого кодируется геном *ABCB1*. Гликопротеин Р – это белок, расположенный внутри цитоплазматических мембран клеток, который осуществляет эффлюкс лекарственных средств из клеток. У пациентов с генотипом ТТ по полиморфному маркеру С3435Т гена *ABCB1* активность гликопротеина Р, а скорее всего и его количество на цитоплазматической мембране эндотелиоцитов гематоэнцефалического барьера снижены, следовательно, у этой группы пациентов наблюдалось более медленное “выколачивание” лекарственных средств – субстратов Р-гликопротеина из эндотелиоцита в кровь [13].

Это определяет особую значимость проведения фармакогенетических исследований, которые могут способствовать рациональному выбору фармакотерапии. Внедрение в клиническую практику индивидуализированного подхода, основанного на оценке фенотипических признаков и генетических особенностей пациентов с АД, позволит добиться повышения эффективности и безопасности проводимой фармакотерапии.

Вышеприведенные данные подтверждают актуальность изучения у пациентов европеоидной расы ассоциаций между фармакодинамическими параметрами амлодипина у пациентов с АД I-II степени, клинической эффективностью и генетическими особенностями пациентов (полиморфизм генов *ABCB1*) с целью оптимизации фармакотерапии.

## МЕТОДИКА

Проведено открытое несравнительное проспективное клиническое исследование по оценке

антигипертензивной эффективности и переносимости антагониста кальция амлодипина у больных АД I-II степени в зависимости от генотипа по полиморфному маркеру С3435Т гена *ABCB1*.

Исследование одобрено локальным комитетом по этике Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Протокол №02-15 от 18.02.15).

**Критерии включения:** АД I-II степени, мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет, подписанное информированное согласие.

**Критерии исключения:** АД III степени, неконтролируемая АД, нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда, или острое нарушение мозгового кровообращения менее чем за 6 месяцев до включения в исследование, артериальная гипотензия, хроническая сердечная недостаточность III-IV ФК (NYHA) в фазе декомпенсации, обострение хронических воспалительных или других заболеваний, требующих дополнительного назначения или коррекции медикаментозной терапии, активные заболевания печени, сахарный диабет в стадии декомпенсации, хроническая болезнь почек 4-5 стадии, хронический алкоголизм, наркотическая зависимость и психические расстройства, которые могут повлиять на согласие и возможность больного участвовать в исследовании, непереносимость амлодипина, одновременный приём препаратов, которые метаболизируются цитохромом P450 3A4, беременность и лактация, противопоказания к применению амлодипина, регламентированные инструкцией к лекарственному препарату.

С учётом критериев включения и исключения в исследование было отобрано 100 пациентов с АД I-II степени (45 мужчины 55 женщины) в возрасте от 45 до 58 лет с недостаточным контролем АД.

Амлодипин (Амлотоп®, “Штада”, Россия) добавляли к ранее проводимой, но недостаточно эффективной антигипертензивной терапии. Начальная доза препарата составляла 5 мг/сут. При недостаточном эффекте в первые 2 недели приёма препарата доза увеличивалась вдвое или оставалась прежней при достижении целевого АД ( $\leq 140/90$  мм рт. ст.). Длительность наблюдения составила 12 недель.

Антигипертензивную эффективность оценивали по результатам офисного измерения АД в соответствии с приведенными ниже критериями:

- Отличная – при снижении АД до целевых значений ( $< 140/90$  мм рт. ст.);
- Хорошая – при снижении АД более чем на 10 мм рт. ст., но более 140/90 мм рт. ст.;
- Удовлетворительная – при снижении АД менее чем на 10 мм рт. ст.;
- Неудовлетворительная – при отсутствии динамики АД.

Методы контроля эффективности и безопасности проводимой терапии включали общеклинические методы обследования (анализ жалоб, сбор анамнеза с учётом длительности АД, факторов риска, сопутствующих заболеваний, физикальный осмотр, измерение антропометрических показателей, осмотр,

аускультация лёгких, сердца, магистральных сосудов, исследование периферической пульсации, пальпацию живота), регистрацию ЭКГ, регистрацию АД по данным офисного измерения и суточного мониторирования АД (СМАД), а также генотипирование по полиморфному маркеру С3435Т гена *ABCB1*.

Известно, что, несмотря на относительную безопасность амлодипина, у 20% больных отмечаются периферические отеки в области лодыжек и голеней, а также покраснение лица и верхних конечностей, в связи с чем изучалась взаимосвязь вышеперечисленных НПР и генотипа пациентов. Переносимость оценивали на основе анализа жалоб и данных физикального осмотра пациента, а также анкетирования по методу Цветова В.М. [14].

Переносимость расценивали как отличную при отсутствии НПР; удовлетворительную – при развитии НПР, которые потребовали коррекции дозы препарата; неудовлетворительную – при развитии НПР, потребовавших отмены препарата.

СМАД проводилось с использованием портативных регистраторов BR-102 (“Shiller”, Швейцария) в течение 24 ч с установкой монитора в период с 9:00 до 11:00.

#### Генотипирование по полиморфному маркеру С3435Т гена *ABCB1*

У каждого больного брали 100 мкл венозной крови. ДНК выделяли стандартным фенольным методом с протеинкиназой К. Генотипирование проводили методом ПЦР-ПДРФ (полимеразная цепная реакция и полиморфизм длин рестриционных фрагментов). На первой стадии фрагменты гена, содержащие полиморфные участки, амплифицировали на программируемом термостате “Терцик МС2”, производства НПФ ДНК-Технология (Россия). Затем продукты ПЦР подвергали обработке эндонуклеазами рестрикции II типа (рестриктазами). Праймеры для ПЦР подобраны с помощью программы PrimerSelect 4.05®1993-2000 DNASTAR Inc. и синтезированы в ЗАО “Синтол” (Россия). Промежуточные и окончательные результаты выявляли с помощью электрофореза в вертикальных

акриламидных гелях (5% гель длиной 5 см для продуктов амплификации и 10% гель длиной 15 см для продуктов расщепления рестриктазами при напряженности электрического поля 10 В/см). Время, необходимое для разделения фрагментов ДНК, подбирали экспериментально. Длины фрагментов анализировали путём сравнения с маркерной ДНК. После окончания электрофореза гели окрашивали раствором бромистого этидия (50 нг/мл) и анализировали в ультрафиолетовом свете (312 нм).

#### Статистическая обработка результатов

Для определения значимости межгрупповых различий использовали U-критерий Манна-Уитни для количественных переменных. Для сравнения трёх независимых групп количественных данных использовали одномерный (однофакторный) дисперсионный анализ Крускала-Уоллиса (ANOVA). Для оценки достоверности различия средних для двух групп использовался критерий Стьюдента. Различия расценивались как значимые при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате генотипирования по *ABCB1* были выявлены следующие генотипы по полиморфному маркеру С3435Т: генотип СС (n=17), генотип ТТ (n=30), генотип СТ (n=53).

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование в зависимости от генотипа по полиморфному маркеру С3435Т гена *ABCB1*, представлена в таблице 1.

Были проанализированы антигипертензивная эффективность и выраженность антигипертензивного эффекта по данным офисного измерения АД и СМАД на фоне приёма амлодипина в дозе 5 мг у больных АГ I-II степени с различными генотипами по полиморфному маркеру С3435Т гена *ABCB1*.

В целом при приёме амлодипина в суточной дозе 5 мг было 85 пациентов с хорошей эффективностью, 15 больным потребовалось увеличение дозы до 10 мг/сут.

Таблица 1. Характеристика пациентов, включённых в исследование

| Параметр                | Все пациенты (n=100) | Генотип СС (n=17) | Генотип СТ (n=53) | Генотип ТТ (n=30) |
|-------------------------|----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Возраст, лет            | 48,8±8,31            | 47,8±7,35         | 49,2±8,61         | 48,6±7,61         |
| Мужчины, n (%)          | 45 (45)              | 10 (58,8)         | 25 (47,2)         | 16 (53,3)         |
| АГ I степени, n         | 75                   | 12                | 38                | 22                |
| АГ II степени, n        | 25                   | 5                 | 15                | 8                 |
| Рост, см                | 163,3±7,01           | 161,5±7,89        | 169,2±6,9         | 164,2±7,1         |
| Вес, кг                 | 83,7±12,0            | 83,5±10,1         | 84,5±13,2         | 80,4±11,4         |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>  | 31,5±5,2             | 31,8±4,2          | 32,4±6,0          | 29,9±4,8          |
| Офисное САД, мм рт. ст. | 147,8±8,28           | 146,9±8,39        | 147,6±7,25        | 148,9±8,28        |
| Офисное ДАД, мм рт.ст.  | 87,52±7,52           | 89,51±7,94        | 87,83±6,92        | 85,22±7,35        |
| Курение, n (%)          | 40 (40%)             | 7 (41,2%)         | 20 (37,7%)        | 13(43,3%)         |

Примечание: данные представлены в виде  $M \pm m$ , если не указано иное. Для всех параметров при межгрупповых сравнениях по методу Крускала-Уоллиса -  $p < 0,05$ . АГ - артериальная гипертензия, ИМТ - индекс массы тела, САД - систолическое артериальное давление, ДАД - диастолическое артериальное давление.

Антигипертензивная эффективность у больных с различными генотипами отражена в таблице 2. Показатели значимости межгрупповых различий методом Манна-Уитни составили:  $p=0,06$  (СС против СТ),  $p=0,04$  (СС против ТТ),  $p=0,5$  (СТ против ТТ), методом ANOVA  $p=0,04$ .

Таким образом, наибольший гипотензивный эффект отмечен у больных с генотипом ТТ по полиморфному маркеру С3435Т гена *ABCB1*, наименьший – у больных с генотипом СС по полиморфному маркеру С3435Т гена *ABCB1* (табл. 2).

Динамика параметров офисного измерения АД у больных с различными генотипами за время исследования представлена в таблице 3. Значимого изменения ЧСС отмечено не было. Части пациентов с генотипами СТ и СС потребовалось увеличение суточной дозы амлодипина до 10 мг (табл. 3). Использование метода многофакторного анализа Крускала-Уоллиса выявили значимые различия между генотипами СС и ТТ по таким показателям, как степень снижения САД ( $p=0,02$ ), антигипертензивная эффективность ( $p=0,02$ ) и потребность в увеличении дозы ( $p=0,04$ ).

Влияние амлодипина на показатели СМАД у больных АГ I-II степени с различными генотипами по полиморфному маркеру С3435Т гена *ABCB1* представлено в таблице 4. Наибольшая динамика среднесуточных показателей САД и ДАД были

Таблица 2. Антигипертензивная эффективность амлодипина у больных АГ с различными генотипами по полиморфному маркеру С3435Т гена *ABCB1*

| Эффективность             | Генотип   |           |           |
|---------------------------|-----------|-----------|-----------|
|                           | СС (n=17) | СТ (n=53) | ТТ (n=30) |
| Отличная, n (%)           | 2 (11,8)  | 18 (33,9) | 13 (43,3) |
| Хорошая, n (%)            | 6 (35,3)  | 17 (32,1) | 10 (33,3) |
| Удовлетворительная, n (%) | 9 (52,9)  | 18 (34,0) | 7 (23,4)  |

отмечена у пациентов с генотипом ТТ, наименьшая – у пациентов с генотипом СС.

Анализ переносимости амлодипина показал, что в целом отличная переносимость амлодипина была у 84 больных (84%), удовлетворительная – у 8 больных (8%), неудовлетворительная – у 8 больных (8%). Всего на протяжении 12 недель наблюдения у 16 больных были зарегистрированы следующие побочные эффекты различной степени выраженности: периферические отёки в области лодыжек и голеней – 12% (n=12), покраснение лица и верхних конечностей – 4% (n=4).

Анализ частоты развития НПР у больных в зависимости от генотипа по полиморфному маркеру С3435Т гена *ABCB1* показал, что максимальное количество НПР, преимущественно в виде отёков нижних конечностей, имело место у пациентов с генотипом СС (35,3%), минимальное – у пациентов с генотипом ТТ (6,7%), проявлявшееся в виде гиперемии кожных покровов. Значимость межгрупповых различий при использовании метода Манна-Уитни составила:  $p=0,05$  (СС против СТ);  $p=0,05$  (СС против ТТ);  $p=0,06$  (СТ против ТТ); при методе Крускала-Уоллиса –  $p=0,05$  (рисунк).

Комплексный анализ суммарных показателей эффективности и переносимости амлодипина у больных АГ I-II степени в зависимости от генотипа по полиморфному маркеру С3435Т гена *ABCB1* показал, что наиболее высокая антигипертензивная эффективность в сочетании с наиболее низким процентом развития НПР имеет место у больных с генотипом ТТ по полиморфному маркеру С3435Т гена *ABCB1*, тогда как у больных с генотипом СС – наиболее низкая антигипертензивная эффективность и более частое развитие НПР.

Таким образом, данные нашего исследования дополняют и расширяют данные о фармакогенетике амлодипина, полученные ранее другими авторами, которые представляются неоднозначными и существенно различаются между собой.

Таблица 3. Динамика параметров офисного АД у больных АГ с различными генотипами по полиморфному маркеру С3435Т гена *ABCB1* в течение 12 недель

| Параметр   | СС (n=17)  | СТ (n=53)  | ТТ (n=30)  | P            |              |              |                  |
|--|------------|------------|------------|--------------|--------------|--------------|------------------|
|  |            |            |            | СС против СТ | СС против ТТ | СТ против ТТ | Крускала-Уоллиса |
| ΔСАД, мм рт. ст.                                       | -7,25±3,34 | -8,65±3,39 | -8,93±3,19 | 0,35         | 0,05         | 0,25         | 0,05             |
| ΔСАД, %  | -7,36±2,9  | -8,40±3,1  | -9,07±3,1  | 0,5          | 0,04         | 0,3          | 0,05             |
| ΔДАД, мм рт.ст.  | -6,47±1,62 | -7,60±3,46 | -8,37±3,53 | 0,06         | 0,06         | 0,45         | 0,06             |
| ΔДАД, %  | -4,12±1,2  | -4,98±2,4  | -5,46±2,7  | 0,07         | 0,06         | 0,65         | 0,07             |
| ΔЧСС, уд.в мин.  | -3,42±0,8  | -2,30±0,4  | -3,07±0,7  | 0,25         | 0,06         | 0,06         | 0,35             |
| ΔЧСС, %  | -4,57±0,2  | -3,15±0,3  | -4,17±0,5  | 0,5          | 0,1          | 0,08         | 0,25             |
| Антигипертензивная эффективность (отличная+хорошая), % | 47,1       | 67         | 76,7       | 0,02         | 0,02         | 0,05         | 0,05             |
| Потребность в увеличении дозы, n (%)                   | 9 (9)      | 6 (6)      | 0          | 0,05         | 0,04         | 0,35         | 0,05             |

Примечание. Здесь и в таблице 4 данные представлены в виде  $M \pm m$ , если не указано иное. САД - систолическое артериальное давление, ДАД - диастолическое артериальное давление, ЧСС - частота сердечных сокращений.

Таблица 4. Динамика параметров суточного мониторингирования АД у больных АГ с различными генотипами по полиморфному маркеру С3435Т гена *ABCB1*

| Показатель         | СС (n=17)   | СТ (n=53)   | ТТ (n=30)   | Р            |              |              |                  |
|--------------------|-------------|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|------------------|
|                    |             |             |             | СС против СТ | СС против ТТ | СТ против ТТ | Крускала-Уоллиса |
| ΔСАДсут, мм рт.ст. | -10,31±4,01 | -11,2±5,89  | -15,11±6,97 | 0,6          | 0,04         | 0,05         | 0,04             |
| ΔСАД, %            | -7,3±2,3    | -7,7±3,4    | -10,3±4,3   | 0,35         | 0,04         | 0,6          | 0,05             |
| ΔДАДсут, мм рт.ст. | -10,11±7,21 | -12,21±6,88 | -18,33±7,88 | 0,25         | 0,02         | 0,25         | 0,03             |
| ΔДАД, %            | -9,8±3,7    | -10,9±4,3   | -20,3±4,8   | 0,6          | 0,025        | 0,03         | 0,02             |
| ΔЧССсут, уд/мин    | -3,8±0,9    | -2,6±0,7    | -3,3±0,9    | 0,3          | 0,15         | 0,25         | 0,25             |
| ΔЧСС, %            | -4,9±0,3    | -3,3±0,3    | -4,7±0,4    | 0,3          | 0,2          | 0,25         | 0,25             |

Так, в исследовании, которое проводилось в Китае, статистически значимых различий в показателях фармакокинетических и фармакодинамических параметров амлодипина у больных с различными генетическими полиморфизмами генов *ABCB1*, а также *CYP3A4*, и *CYP3A5* выявлено не было. Результаты клинической эффективности амлодипина, полученные у больных с различными генотипами, были сравнимо одинаковыми [15].

В то же время, в работе Kim и соавт. было показано, что фармакокинетика амлодипина существенно зависит от генетического полиморфизма гена *ABCB1* в организме человека, что во многом объясняет межиндивидуальные различия ответа на амлодипин. Механизм, за счёт которого полиморфный ген *ABCB1* парадоксально снижает плазменные концентрации амлодипина, до конца не ясен. Однако можно предположить, что это связано с повышением экспрессии гена *ABCB1* и синтеза Р-гликопротеина, что в свою очередь способствует ускорению выведения и снижения концентрации амлодипина в крови [16].

Результаты нашего исследования также свидетельствуют о зависимости фармакодинамики амлодипина от генетического полиморфизма по полиморфному маркеру С3435Т гена *ABCB1*. Так, у больных АГ I-II степени с генотипом ТТ по полиморфному маркеру С3435Т гена *ABCB1* можно ожидать более высоких показателей антигипертензивной эффективности амлодипина в сочетании с хорошим профилем безопасности и наиболее низкой частотой развития НПР. У больных с генотипом СС выше вероятность развития НПР на фоне более низкой антигипертензивной эффективности. У больных с генотипом СТ, наряду с высокой антигипертензивной эффективностью, несколько выше, чем при генотипе ТТ, вероятность развития НПР.

Более высокая антигипертензивная эффективность амлодипина у больных с генотипом ТТ возможно связана со снижением экспрессии гена *ABCB1* и синтеза Р-гликопротеина, что приводит к более полному всасыванию, замедлению выведения и повышению концентрации амлодипина в крови [16].

При генотипе СС эффективность амлодипина, соответственно, ниже.

Однозначно объяснить выявленные ассоциации генотипа СС с более частым развитием НПР пока не представляется возможным, что требует дальнейшего изучения полиморфизмов других генов, в частности *CYP3A5*, и это представляется важным и перспективным продолжением исследований [17].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Таким образом, с учётом полученных данных, мы можем предположить, что в будущем можно ожидать использования фармакогенетического тестирования по *ABCB1* для прогнозирования профиля эффективности и безопасности перед назначением амлодипина больным АГ I-II степени. У больных АГ I-II степени с генотипом ТТ по полиморфному маркеру С3435Т гена *ABCB1* можно ожидать более благоприятного профиля эффективности/безопасности, по сравнению с генотипом СС. Это свидетельствует о перспективности исследования генотипов (СС, СТ, ТТ) по полиморфному маркеру С3435Т именно с точки зрения персонализированного подхода к фармакотерапии, в том числе с использованием амлодипина у лиц европеоидной расы.

## ЛИТЕРАТУРА

- 2013 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) (2013) *J Hypertens.*, **31**(7), 1281-1357.
- Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Клинические рекомендации. (2015) *Кардиологический Вестник*, **10**(1), 3-31.
- 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (2016) *Euro. Heart J.*, **37**, 2315-2381.
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. (2014) *Кардиология*, **3**(1) 10-12.
- Леонова М.В. Белоусов Д.Ю., Штейнберг Л.Л. (2010) *Фарматека*, **13**(8), 87-95.

6. “Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при первичной артериальной гипертензии (гипертонической болезни)”. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. №708н. <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/stranitsa-983/1-standarty-pervichnoy-mediko-sanitarnoy-pomoschi/klass-ix-bolezni-sistemy-krovoobrascheniya-i00-i99>
7. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) (2000) *JAMA*, **283**, 1967-1975.
8. *Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al.* (2014) *Lancet*, **363**, 2022-2031.
9. *Bakris G.L., Sarafidis P.A., Weir M.R. et al.* (2010) *Lancet*, **375**, 1173-1181.
10. *Кукес В.Г., Сычев Д.А., Фейсал А.А., Дмитриев В.А.* (2011) *Вестник Росздравнадзора*, №6, 59-63.
11. *Дрибноходова О.П., Миронов К.О., Дунаева Е.А., Шипулин Г.А.* (2012) *Экспер. Клин. Фармакол.*, **75**(10), 29-36.
12. *Сычев Д.А., Муслимова О.В., Гаврисюк Е.В.* (2011) *TerraMedica*, **1**, 41-49.
13. *Bodor M., Kelly E.J., Ho R.J.* (2005) *AAPS J.*, **7**(1), 14-17.
14. *Цветов В.М., Кетова Г.Г., Климова Е.В.* (2006) *Клин. фармакол. рациональн. фармакотер.*, **3**, 36-38.
15. *Guo C., Pei Q.I., Tan H. et al.* (2015) *Biomed. Rep. Mar.*, **3**(2), 195-200.
16. *Kim K.A., Park P.W., Park J.Y.* (2007) *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **63**(1), 53-58.
17. *Huang Y., Wen G., Lu Y. et al.* (2017) *J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **55**(2), 109-118.

Поступила: 31. 08. 2017.  
Принята к печати: 18. 09. 2017.

### PHARMACOGENETIC APPROACHES TO PREDICTING THE EFFICIENCY AND SAFETY OF AMLODIPINE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

*D.A. Sychev<sup>1</sup>, N.V. Shih<sup>2</sup>, E.G. Kalle<sup>1</sup>, K.A. Ryzhikova<sup>1</sup>, T.E. Morozova<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia; e-mail: nadya-shikh@yandex.ru

An open, non-comparative, prospective clinical study was conducted to evaluate the antihypertensive efficacy and tolerability of amlodipine, a calcium antagonist, in patients with arterial hypertension (AH) I-II stages, depending on the genotype for the polymorphic marker C3435T of the *ABCBI* gene. The study included 100 patients with AH I-II stages, aged from 45 to 58 years. The initial dose of amlodipine was 5 mg, duration of treatment was 12 weeks. General clinical examination methods, office measurement and daily blood pressure monitoring, tolerance evaluation, and genotyping using the *ABCBI* polymorphic marker C3435T by the PCR-RFLP method (polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism) were used. The statistical analysis of results was carried out using the Mann-Whitney U test for quantitative variables, Kruskal-Wallis one-way analysis of variance (ANOVA) for three independent groups of quantitative data. Excellent antihypertensive efficacy with the CC genotype was found in 11.8% patients, with CT – 33.9%, with TT – 43.3%; good – 35.3%, 32.1%, and 33.3% respectively, satisfactory – 52.9%, 34.0% and 23.4% respectively. Six patients with the CT genotype and nine patients with the CC genotype required the increase in the dose to 10 mg. The number of patients with Adverse drug reactions (ADR) were found in 35.3% of patients with the CC genotype, 6.7% with the TT genotype and 11.3% with the CT genotype. The Kruskal-Wallis test revealed significant differences between CC and TT genotypes in the degree of decrease in SBP ( $p=0.02$ ), antihypertensive efficacy parameter ( $p=0.02$ ), an increase in dose requirements ( $p = 0.04$ ) and the incidence of ADR( $p=0.05$ ). In AH patients (I-II stage) with the TT genotype of the C3435T gene polymorphism one can expect higher rates of antihypertensive efficacy of amlodipine in combination with a good safety profile and the lowest ADR percentage, while patients with the CC genotype more likely to develop ADR and lower antihypertensive responsiveness.

**Key words:** pharmacogenetics, *ABCBI* gene, gene polymorphism, arterial hypertension, amlodipine