

Особенности антигипертензивной и вазопротективной эффективности комбинации валсартана и амлодипина у пациентов с ожирением при различных полиморфных вариантах генов CYP2C9 и CYP11B2

Ф.А.Коваленко[✉], В.В.Скибицкий, А.В.Фендрикова

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4

[✉]fedor-kovalenko1990@mail.ru

Цель. Оценить эффективность комбинированной антигипертензивной терапии валсартаном и амлодипином у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и ожирением в зависимости от полиморфизмов генов CYP2C9 и CYP11B2.

Материал и методы. В исследование были включены 80 пациентов с ожирением (индекс массы тела 30 кг/м² и более) и АГ 1–2-й степени (артериальное давление – АД ≥140/90 мм рт. ст. и менее 180/110 мм рт. ст. на фоне предшествовавшей антигипертензивной терапии), неконтролируемой медикаментозно. Включенные в исследование пациенты получали фиксированную комбинацию валсартана и амлодипина в дозах 80–160/5–10 мг/сут. Всем больным измеряли офисное АД, осуществляли суточное мониторирование АД (СМАД) с определением центрального аортального давления (ЦАД) и показателей жесткости сосудистой стенки исходно и через 16 нед терапии. У всех больных брались образцы венозной крови с последующей экстракцией ДНК из лейкоцитов методом фенольно-хлороформной экстракции. Определение полиморфных вариантов исследуемых генов выполняли путем амплификации в режиме реального времени на амплификаторе Rotor-GeneQ. Использовались наборы праймеров и зондов («Синтол», Россия) и метод TaqMan (дискриминация аллелей).

Результаты. Показано, что больные с вариантами *1/*2 и *1/*3 чаще достигали целевого уровня офисного АД, чем при полиморфизме *1/*1 (соответственно 92,8 и 90,1% против 47,3% случаев, $p < 0,05$). В то же время у пациентов с полиморфизмами *1/*2 и *1/*3 по сравнению с лицами, имевшими вариант *1/*1, было обнаружено более выраженное снижение большинства показателей СМАД и позитивные изменения ЦАД и жесткости сосудистой стенки ($p < 0,05$). При анализе эффективности лечения с учетом полиморфных вариантов гена CYP11B2 наблюдалось достоверно более частое достижение целевого уровня АД при мутантном полиморфизме *2/*2, чем при наличии полиморфизма *1/*2 (76,5% против 50%). При сравнении степени изменения показателей СМАД, ЦАД и жесткости сосудистой стенки в зависимости от полиморфного варианта гена CYP11B2 была обнаружена более выраженная позитивная динамика большинства параметров у носителей полиморфизма *2/*2, чем у лиц с *1/*1 и *1/*2. Также было установлено, что среди лиц с самым частым полиморфизмом гена CYP2C9 – *1/*1, достигших целевого уровня АД по результатам 16-недельной терапии, наблюдалось достоверное преобладание полиморфизма *2/*2 гена CYP11B2 перед другими его вариантами.

Заключение. Полученные в ходе исследования данные взаимосвязи эффективности терапии валсартаном и амлодипином с разными полиморфизмами генов CYP2C9 и CYP11B2 могут быть использованы и учтены при индивидуализированном подборе антигипертензивной терапии больным АГ и сопутствующим ожирением. Также можно предположить, что предшествующее коррекции лечения генетическое тестирование (как один из вариантов его персонализации) будет способствовать повышению эффективности фармакотерапии у пациентов с АГ и ожирением.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, полиморфизм генов, ген CYP2C9, ген CYP11B2, комбинированная антигипертензивная терапия.

Для цитирования: Коваленко Ф.А., Скибицкий В.В., Фендрикова А.В. Особенности антигипертензивной и вазопротективной эффективности комбинации валсартана и амлодипина у пациентов с ожирением при различных полиморфных вариантах генов CYP2C9 и CYP11B2. Системные гипертензии. 2018; 15 (4): 40–46. DOI: 10.26442/2075082X.2018.4.180074

Features of antihypertensive and vasoprotective efficiency of combination of valsartan and amlodipine in patients with obesity under different polymorphic variants of CYP2C9 and CYP11B2 genes

[Clinical trial]

F.A.Kovalenko[✉], V.V.Skibitsky, A.V.Fendrikova

Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 350063, Russian Federation, Krasnodar, ul. Sedina, d. 4

[✉]fedor-kovalenko1990@mail.ru

For citation: Kovalenko F.A., Skibitsky V.V., Fendrikova A.V. Features of antihypertensive and vasoprotective efficiency of combination of valsartan and amlodipine in patients with obesity under different polymorphic variants of CYP2C9 and CYP11B2 genes. Systemic Hypertension. 2018; 15 (4): 40–46.

DOI: 10.26442/2075082X.2018.4.180074

Abstract

Purpose. To evaluate the efficiency of combination antihypertensive therapy with valsartan and amlodipine in patients with arterial hypertension (AH) and obesity, depending on the polymorphisms of the CYP2C9 and CYP11B2 genes.

Materials and methods. In research included 80 obese patients (body mass index ≥ 30 kg/m²) and AH 1–2 disease blood pressure (BP) $\geq 140/90$ mm Hg and $< 180/110$ mm Hg against the background of previous antihypertensive therapy) uncontrolled medication. The patients included in the research received a fixed combination of valsartan and amlodipine at doses of 80–160/5–10 mg/day. All patients were measured office BP, implementambulatory blood pressure monitoring (ABPM) with the definition of central aortic systolic pressure (CASP) and stiffness indicators vascular wall at baseline and after 16 weeks of therapy. Venous blood samples were taken from all patients, followed by DNA extraction from leukocytes by the method of phenol-chloroform extraction. Determination of polymorphic variants of the researched genes was performed by amplification in real time on the amplifier Rotor Gene Q. We used sets of primers and probes ("Sintol", Russia) and the Taq Man method (allele discrimination).

Results. It was shown that patients with *1/*2 and *1/*3 variants more often reached the target level of office BP than with polymorphism *1/*1 (respectively 92.8 and 90.1% vs 43.7% cases, $p < 0.05$). At the same time, in patients with polymorphisms *1/*2 and *1/*3 compared with persons who had the option *1/*1, a more expressed decrease in most indicators of ABPM and positive changes in the CASP and stiffness of the vascular wall ($p < 0.05$) were found. When analyzing the efficiency of treatment with regard to polymorphic variants of the CYP11B2 gene, significantly more frequent achievement of the target level of BP was observed with mutant polymorphism *2/*2, than with polymorphism *1/*2 (76.5% vs 50%). When comparing the degree of change in ABPM, CASP, and vascular wall stiffness, depending on the polymorphic variant of the CYP11B2 gene, a more pronounced positive dynamics of most parameters in polymorphism carriers *2/*2 was found than in persons with *1/*1 and *1/*2. It was also found that among persons with the most frequent polymorphism of the CYP2C9 gene – *1/*1, reached the target level of BP as a result of 16-week therapy, there was a significant predominance of the polymorphism *2/*2 of the CYP11B2 gene over its other variants.

Conclusion. Obtained during our study data on the relationship of the effectiveness of therapy with valsartan and amlodipine with different polymorphisms of the CYP2C9 and CYP11B2 genes can be used and taken in to account in the individualized selection of antihypertensive therapy patients with AH and concomitant obesity. It can also be assumed that genetic testing preceding the correction of treatment, as one of its personalization options, will help increase the effectiveness of pharmacotherapy in patients with AH and obesity.

Key words: arterial hypertension, obesity, gene polymorphic variants, CYP2C9 gene, CYP11B2 gene, combined antihypertensive therapy.

Введение

Несмотря на успехи современной фармакотерапии, эффективность лечения артериальной гипертензии (АГ), особенно при коморбидной патологии, и в частности ожирении, остается не всегда удовлетворительной [1–4].

Одним из перспективных направлений повышения эффективности терапии АГ может являться персонализация выбора препаратов, основанная на учете генетических особенностей метаболизма лекарственных средств [5]. Согласно результатам исследований, установлено, что на фармакокинетику ряда медикаментов существенное влияние оказывает полиморфизм генов, т.е. наличие мутантных аллелей в генах, кодирующих ферменты, участвующих в биотрансформации препаратов [6, 7].

В соответствии с современными рекомендациями по лечению АГ, сочетанной с ожирением, к препаратам выбора относятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) и антагонисты кальция (АК) [1–4, 8, 9]. Вместе с тем часть пациентов с ожирением и АГ, даже на фоне продолжительного приема комбинации БРА и блокаторов кальциевых каналов, не достигают целевого уровня артериального давления (АД). Отсутствие должного антигипертензивного эффекта имеет ряд причин, и как одну из них можно предполагать генетические особенности, в частности разный набор полиморфных вариантов генов, участвующих в биотрансформации БРА и АК. В этом отношении перспективным представляется изучение генов системы детоксикации ксенобиотиков, например CYP2C9 и CYP11B2, которые, участвуя в превращениях БРА, не метаболизируют напрямую АК [7, 10, 11]. Так, показана связь активности фермента CYP2C9 с биодоступностью и колебаниями концентрации БРА в зависимости от наличия аллелей *1, *2 или *3 в разных комбинациях [10, 11].

Другой цитохром из семейства P-450 – CYP11B2, или альдостеронсинтаза, активируется при взаимодействии ангиотензина II с ангиотензиновыми рецепторами 1-го типа коры надпочечников, приводя к увеличению секреции альдостерона и, как следствие, к повышению АД [12]. Описано несколько форм гена, кодирующего альдостеронсинтазу в зависимости от отсутствия или наличия в гетеро- и гомозиготном состоянии «мутантного» аллеля T (*2). Наличие аллеля *2 связывают с усилением активности CYP11B2 и повышением уровня альдостерона в плазме [13–15], что может способствовать изменению клинической эффективности БРА в зависимости от типа полиморфизма у конкретного пациента.

Вместе с тем взаимосвязь между антигипертензивным эффектом лекарственных средств, в том числе БРА, и полиморфизмами генов CYP2C9 и CYP11B2 освещена не полностью и требует дополнительного изучения [16–18]. В частности, остается малоизученной и не оцененной в ряде популяций эффективность такого часто назначаемого БРА, как валсартан, а также его влияние на предикторы неблагоприятного прогноза: показатели суточного мониторирования АД (СМАД), жесткости сосудистой стенки, центрального аортального давления (ЦАД) у лиц с различными полиморфизмами генов.

В связи с этим **целью нашего исследования** стала оценка эффективности комбинированной антигипертензивной терапии валсартаном и амлодипином у пациентов с АГ и ожирением в зависимости от полиморфизмов генов CYP2C9 и CYP11B2.

Материал и методы

Обследованы 80 русских жителей Краснодарского края, включая 52 (65%) женщины и 28 (35%) мужчин.

Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов представлена в табл. 1.

В исследование включались пациенты с ожирением (индекс массы тела – ИМТ ≥ 30 кг/м²) и АГ 1–2-й степени (АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. и менее 180/110 мм рт. ст. на фоне предшествовавшей антигипертензивной терапии), не контролируемой медикамен-

Таблица 1. Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов

Показатель	Значение
Возраст, лет	64 (55–68)
Длительность АГ, годы	8 (4–10)
ИМТ, кг/м ²	32,7 (31,4–35,1)
Офисное САД, мм рт. ст.	158 (152–162)
Офисное ДАД, мм рт. ст.	93 (87–100)
ЧСС, уд/мин	81 (65–87)

Таблица 2. Распределение полиморфизмов генов CYP2C9 и CYP11B2 среди обследованных лиц

Полиморфизм	Число пациентов, n (%)
CYP2C9 *1/*1	55 (68,8)
CYP2C9 *1/*2	14 (17,5)
CYP2C9 *2/*2	0 (0)
CYP2C9 *1/*3	11 (13,7)
CYP2C9 *3/*3	0 (0)
CYP2C9 *2/*3	0 (0)
CYP11B2 *1/*1	18 (22,5)
CYP11B2 *1/*2	28 (35)
CYP11B2 *2/*2	34 (42,5)

Таблица 3. Частота достижения целевого уровня офисного АД через 16 нед лечения в зависимости от полиморфизмов генов CYP2C9 и CYP11B2

Полиморфизм	Число пациентов, n (%)
CYP2C9*1/*1 (n=55)	30 (54,5)
CYP2C9*1/*2 (n=14)	13 (92,8) ^a
CYP2C9*1/*3 (n=11)	11 (100) ^b
CYP2C9*1/*2 и CYP2C9*1/*3 (n=25)	24 (96) [*]
CYP11B2 *1/*1 (n=18)	10 (55,5)
CYP11B2 *1/*2 (n=28)	13 (53,6)
CYP11B2 *2/*2 (n=34)	28 (82,3) ^{bc}
CYP11B2 *1/*1 и CYP11B2 *1/*2 (n=46)	23 (50)

^a $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями пациентов с полиморфизмами *1/*2 и *1/*1 гена CYP2C9; ^b $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями пациентов с полиморфизмами *1/*3 и *1/*1 гена CYP2C9; * $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями пациентов с полиморфизмами *1/*1 против *1/*2 и *1/*3 гена CYP2C9; ^c $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями пациентов с полиморфизмами *1/*2 и *2/*2 гена CYP11B2; ^{*} $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями пациентов с полиморфизмами *2/*2 против *1/*1 и *1/*2 гена CYP11B2.

тно. Всем обследованным была разъяснена суть исследования, и получено информированное добровольное согласие на участие в нем, согласно форме, утвержденной локальным этическим комитетом.

Пациенты не включались в исследование при наличии одного из критериев: инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, ишемической болезни сердца с клиническими проявлениями, хронической сердечной недостаточности III–IV функционального класса по NYHA, сложных нарушений ритма и проводимости, вторичных АГ, острых и хронических заболеваний печени, заболеваний почек (хроническая болезнь почек III–IV стадии), других заболеваний, которые могли обуславливать неблагоприятный прогноз в ближайшее время, а также при непереносимости или противопоказаниях к приему выбранных препаратов.

Всем пациентам проводили общеклиническое и антропометрическое исследование. Исходно и через 16 нед терапии осуществлялось СМАД с использованием аппаратного комплекса ООО «Петр Телегин» (BPLabVasotens, Россия).

Таблица 4. Динамика показателей СМАД в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9 на фоне лечения

Показатель	CYP2C9 *1/*1		CYP2C9 *1/*2		CYP2C9 *1/*3	
	до лечения	через 16 нед	до лечения	через 16 нед	до лечения	через 16 нед
САД (24 ч), мм рт. ст.	158 (151–165)	137 (128–142)*	155 (151–156)	125,5 (117–132)*	155 (152–161)	128 (115–135)*
ДАД (24 ч), мм рт. ст.	93 (87–95)	83 (76–85)*	92 (90,25–92)	77,5 (74–82)*	92 (89–93)	76 (72–78)*
САДд, мм рт. ст.	159 (151–167)	139 (129–144)*	156 (152–158)	128,5 (119–134)*	157 (153–162)	128 (121–140)*
ДАДд, мм рт. ст.	93 (88–97)	86 (77–87)*	92,5 (89–93)	81,5 (76–83)*	93 (91–95)	80 (74–85)*
ИВ САДд, %	91 (80–100)	45 (16–63)*	87 (78–89)	37 (28–41)*	91 (78–96)	37 (34–47)*
ИВ ДАДд, %	82 (75–88)	42 (35–47)*	87 (82–89)	30 (23–34)*	90 (76–95)	31 (25–45)*
ВарСАДд, мм рт. ст.	19 (16–23)	15 (13–18)*	20 (17–25)	15 (12–17)*	20 (16–23)	15 (13–16)*
ВарДАДд, мм рт. ст.	15 (12–20)	11 (9–14)*	14,5 (12–19)	11,5 (9–13)*	16 (12–19)	10 (9–12)*
САДн, мм рт. ст.	150 (138–159)	130 (121–139)*	146 (137–148)	113,5 (108–125)*	148 (141–160)	112,5 (107–116)*
ДАДн, мм рт. ст.	88 (80–90)	80 (73–84)*	84,5 (83–86)	70 (62–74)*	85 (81,5–88)	71 (67–76)*
ИВ САДн, %	91 (85–97)	54 (26–85)*	90,5 (68–98)	46,5 (42–57)*	91 (86,5–97)	41 (30–53)*
ИВ ДАДн, %	79 (57–93)	56 (22,5–67)*	77 (75–82)	35 (26–46)*	81 (78–86,5)	37 (33,5–45)*
ВарСАДн, мм рт. ст.	18 (13–22)	14 (11–16)*	18,5 (15–21)	11 (10–14)*	20 (15–22)	11 (10–16)*
ВарДАДн, мм рт. ст.	13 (10–18)	9 (7–11)*	14,5 (12–19)	9 (7–11)*	15 (12–16)	8 (7–10)*
ВУП САД, мм рт. ст.	55 (45–61)	50 (34–59)*	59 (46–65)	47 (40–64)*	58 (52–63)	46 (38–54)*
ВУП ДАД, мм рт. ст.	39 (28–49)	33 (24–39)*	37 (25–44)	27 (19–31)*	40 (30–46)	26 (16–40)*
СУП САД, мм рт. ст.	18 (13–18)	16 (12–26)*	19 (14–26)	10 (10–11)*	16 (14–17)	11 (9,5–13)*
СУП ДАД, мм рт. ст.	15 (11–33)	11 (5–32)*	15 (9–28)	9 (8–17)*	14 (11–15)	9 (4–10)*

* $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями до и через 16 нед лечения.

Таблица 5. Степень изменения показателей СМАД в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9 на фоне лечения

Показатель	CYP2C9 *1/*1	CYP2C9 *1/*2	CYP2C9 *1/*3
	$\Delta_1\%$	$\Delta_2\%$	$\Delta_3\%$
САД (24 ч), мм рт. ст.	-12,6	-17,7*	-21,3*
ДАД (24 ч), мм рт. ст.	-10,7	-16,7*	-20,6*
САДд, мм рт. ст.	-12,6	-18,3*	-19,7*
ДАДд, мм рт. ст.	-8,7	-10,8	-10,7
ИВ САДд, %	-43,9	-57,5*	-56*
ИВ ДАДд, %	-50	-64,4*	-57,8*
ВарСАДд, мм рт. ст.	-16,3	-22,5	-30*
ВарДАДд, мм рт. ст.	-14,7	-27,6*	-50*
САДн, мм рт. ст.	-9,3	-27,7*	-26,3*
ДАДн, мм рт. ст.	-15,9	-22,7*	-28,2*
ИВ САДн, %	-7,9	-37*	-58,2*
ИВ ДАДн, %	-40,6	-60,4*	-49,4*
ВарСАДн, мм рт. ст.	-25,3	-37,8	-35
ВарДАДн, мм рт. ст.	-21,5	-37,9*	-33,3
ВУП САД, мм рт. ст.	-10,8	-16,4*	-27,6*
ВУП ДАД, мм рт. ст.	-17,2	-33,8*	-35*
СУП САД, мм рт. ст.	-5,5	-42,1*	-31,2*
СУП ДАД, мм рт. ст.	-13,3	-26,7*	-35,7*

Примечание: $\Delta_1\%$, $\Delta_2\%$ и $\Delta_3\%$ – динамика показателей в процентах через 16 нед лечения в группах; * $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями $\Delta_2\%$ и $\Delta_1\%$; * $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями $\Delta_3\%$ и $\Delta_1\%$.

Исследование проводилось с сохранением свободной двигательной активности, с дневным интервалом измерения АД – 25 мин и ночным – 50 мин. При обработке результатов оценивали ночные (н) и дневные (д) значения систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД, индекс времени (ИВ) повышенного АД, вариабельность (Вар), величину и скорость утреннего подъема (ВУП и СУП) АД, а также показатели ЦАД и жесткости сосудистой стенки: RWTT – время распространения отраженной волны; PWVao – оценочная скорость распространения пульсовой волны в аорте; AIx – индекс аугментации; AIxao – индекс аугментации в аорте; САДао – САД в аорте; ДАДао – ДАД в аорте; АДао ср – среднее АД в аорте; PWVaoпр, RWTTпр – значения приведены к САД 100 мм рт. ст. и частоте сердечных сокращений (ЧСС) – 60 уд/мин.

У всех больных брались образцы венозной крови с последующей экстракцией ДНК из лейкоцитов методом фенольно-хлороформной экстракции. Определение полиморфных вариантов исследуемых генов выполняли путем амплификации в режиме реального времени на амплификаторе Rotor-GeneQ. Использовались наборы праймеров и зондов («Синтол», Россия) и метод TaqMan (дискриминация аллелей).

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

Включенным в исследование пациентам назначалась фиксированная комбинация валсартана и амлодипина в дозах 80–160/5–10 мг/сут.

Таблица 6. Степень изменения показателей жесткости сосудистой стенки и ЦАД в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9 на фоне лечения

Показатель	CYP2C9 *1/*1	CYP2C9 *1/*2	CYP2C9 *1/*3
	$\Delta_1\%$	$\Delta_2\%$	$\Delta_3\%$
RWTT, м/с	6,3	15,1*	14,8 [#]
RWTT пр, м/с	6,1	13,8*	14,2 [#]
PWVao, м/с	-36,2	-53,2*	-49,8 [#]
PWVaoпр, м/с	-39,9	-49,9*	-51,9 [#]
Alx, %	-58,4	-73,2*	-70,1 [#]
Alxao, %	-44,8	-51,8*	-53,6 [#]
САДао, мм рт. ст.	-14,4	-22,4*	-24,4 [#]
ДАДао, мм рт. ст.	-13,6	-23,6*	-25,6 [#]
АДао ср, мм рт. ст.	-15,8	-22,8	-20,8

Примечание: $\Delta_1\%$, $\Delta_2\%$ и $\Delta_3\%$ – динамика показателей в процентах через 16 нед лечения в группах; * $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями $\Delta_2\%$ и $\Delta_1\%$; [#] $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями $\Delta_3\%$ и $\Delta_1\%$.

Таблица 7. Динамика показателей СМАД в зависимости от полиморфизма гена CYP11B2 на фоне лечения

Показатель	CYP11B2 *1/*1		CYP11B2 *1/*2		CYP11B2 *2/*2	
	до лечения	через 16 нед	до лечения	через 16 нед	до лечения	через 16 нед
САД (24 ч), мм рт. ст.	156 (151–160)	135 (128–141)*	157 (152–162)	138 (122–142)*	154 (151–164)	123 (119–130)*
ДАД (24 ч), мм рт. ст.	93 (89–95)	80 (74–84)*	92 (87–95)	79 (75–85)*	92 (89–94)	76 (74–80)*
САДд, мм рт. ст.	158 (151–161)	139 (130–141)*	158 (153–165)	140 (124–143)*	155 (151–165)	125 (121–131)*
ДАДд, мм рт. ст.	94 (88–96)	83,5 (74–85)*	92 (88–97)	82 (78–88)*	93 (90–95)	78 (75–81)*
ИБ САДд, %	88 (79–97)	46 (29–59)*	90 (80–100)	47 (33–63)*	87,5 (85–91)	37,5 (16–45)*
ИБ ДАДд, %	84,5 (73–90)	36 (25–45)*	86 (75–89)	38 (33–47)*	83 (76–88)	32 (22–37)*
ВарСАДд, мм рт. ст.	19 (17–25)	15 (13–17)*	20 (17–25)	15 (14–17)*	20 (15–22)	11 (10–15)*
ВарДАДд, мм рт. ст.	16 (14–20)	12 (10–13)*	18 (12–22)	11 (9–14)*	14 (12–17)	7 (5–11)
САДн, мм рт. ст.	148 (140–157)	127 (118–139)*	149 (141–159)	124 (111–133)*	145 (137–156)	124 (111–136)*
ДАДн, мм рт. ст.	84 (82–89)	73 (71–77)*	85,5 (79–93)	75,5 (68–81)*	86 (81–90)	78 (72–81)*
ИБ САДн, %	88 (78–91)	57 (43–83)*	89 (85–95)	52 (34–75)*	83 (76–88)	45 (24–68)*
ИБ ДАДн, %	79 (67–88)	41 (24–54)*	80 (67–88)	41 (28–60)*	79 (71–87)	36 (22–51)*
ВарСАДн, мм рт. ст.	16 (13–21)	13 (11–17)	20 (15–24)	13 (10–15)	19 (13–21)	10 (9–13)*
ВарДАДн, мм рт. ст.	14 (12–18)	10 (9–13)	13 (12–17)	9 (7–11)	15 (11–18)	8 (7–11)*
ВУП САД, мм рт. ст.	53 (46–61)	48 (42–52)	50 (44–61)	52 (40–61)	55 (45–61)	44 (32–51)*
ВУП ДАД, мм рт. ст.	34 (27–40)	37 (26–45)	36 (28–48)	31 (25–45)	40 (30–51)	27 (21–35)*
СУП САД, мм рт. ст.	21 (15–31)	15 (12–21)	15 (13–20)	14 (10–22)	17 (13–25)	10 (9–21)*
СУП ДАД, мм рт. ст.	19 (8–31)	15 (8–18)	14 (12–28)	10 (7–21)	15 (10–20)	8 (5–14)*

* $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями до и через 16 нед лечения в каждой группе.

При недостижении целевого уровня АД через 4 нед осуществлялась коррекция назначенной терапии с увеличением дозы используемых препаратов. Через 16 нед оценивалась динамика офисных САД и ДАД, показателей СМАД, ЦАД и жесткости сосудистой стенки. Средние дозы препаратов через 16 нед составили: валсартана – 147,3 мг/сут; амлодипина – 7,8 мг/сут.

Полученные в ходе исследования данные были обработаны с использованием компьютерной программы Statistica 6.1 (Stat Soft Inc, 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 χ^2 -критерия в модификации Пирсона. Исходно установленный уровень значимости – $p < 0,05$.

Результаты

Анализ результатов генетического тестирования продемонстрировал среди обследованных следующее распределение полиморфизмов для гена CYP2C9: *1/*1 – 68,8%, *1/*2 – 17,5%, *1/*3 – 13,7% пациентов. Лиц с полиморфизмами *2/*3, *2/*2 и

*3/*3 выявлено не было. Распределение полиморфных вариантов гена CYP11B2 оказалось следующим: *1/*1 – 22,5%, *1/*2 – 35%, *2/*2 – 42,5% больных (табл. 2).

При определении зависимости эффективности лечения от полиморфизма гена CYP2C9 оказалось, что больные с вариантами *1/*2 и *1/*3 чаще достигали целевого уровня офисного АД, чем при полиморфизме *1/*1 (соответственно в 92,8 и 100% против 54,5% случаев, $p < 0,05$); табл. 3. В связи с тем что антигипертензивная эффективность при наличии полиморфизмов *1/*2 и *1/*3 гена CYP2C9 была приблизительно одинакова (более чем у 90% пациентов), а встречаемость их среди обследованных оказалась относительно редкой, нам представилось возможным рассмотреть результаты лечения данных больных в составе одной группы. При этом установлено, что число пациентов, достигших целевого уровня АД, было также больше, чем при наличии полиморфизма CYP2C9 *1/*1 (в 96% против 54,5%, $p < 0,05$); см. табл. 3.

При анализе эффективности лечения в зависимости от полиморфных вариантов гена CYP11B2 наблюдалось более частое достижение целевого уровня АД при полиморфизме *2/*2, чем при *1/*2 (82,3% против 53,6%, $p < 0,05$). При объединении пациентов с полиморфизмами *1/*1 и *1/*2 в общую группу отмечали более частое достижение целевого уровня

Таблица 8. Степень изменения показателей СМАД в зависимости от полиморфизма гена CYP11B2 на фоне лечения

Показатель	CYP11B2 *1/*1	CYP11B2 *1/*2	CYP11B2 *2/*2
	$\Delta_1\%$	$\Delta_2\%$	$\Delta_3\%$
САД (24 ч), мм рт. ст.	-13,1	13	19,4**
ДАД (24 ч), мм рт. ст.	-10,7	-10,9	-16,1**
САДд, мм рт. ст.	-12,9	-12,9	-19,3**
ДАДд, мм рт. ст.	-10,6	-10,8	-14,9**
ИБ САДд, %	-44,1	-41,7	-60,6**
ИБ ДАДд, %	-43,2	-39,5	-51,8**
ВарСАДд, мм рт. ст.	-30,8	-24,3	-48,8**
ВарДАДд, мм рт. ст.	-27,3	-27	-55,2**
САДн, мм рт. ст.	-12,8	-13,8	-17,9*
ДАДн, мм рт. ст.	-9,5	-10	-11,6
ИБ САДн, %	-36,7	-33,1	-47,6**
ИБ ДАДн, %	-39,8	-39,1	-48,7**
ВарСАДн, мм рт. ст.	-18,2	-32,5	-44,7**
ВарДАДн, мм рт. ст.	-13,8	-38,5	-46,7**
ВУП САД, мм рт. ст.	-10,1	-3	-22,7**
ВУП ДАД, мм рт. ст.	-2,9	-12,5	-23,4**
СУП САД, мм рт. ст.	-26,2	-10,7	-38,6**
СУП ДАД, мм рт. ст.	-21,5	-25,8	-43,3**

Примечание: $\Delta_1\%$, $\Delta_2\%$ и $\Delta_3\%$ – динамика показателей в процентах через 16 нед лечения в группах; * $p<0,05$ – достоверность различий между показателями $\Delta_3\%$ и $\Delta_1\%$; ** $p<0,05$ – достоверность различий между показателями $\Delta_3\%$ и $\Delta_2\%$.

Таблица 9. Степень изменения показателей жесткости сосудистой стенки и ЦАД в зависимости от полиморфизма гена CYP11B2 на фоне лечения

Показатель	CYP11B2 *1/*1	CYP11B2 *1/*2	CYP11B2 *2/*2
	$\Delta_1\%$	$\Delta_2\%$	$\Delta_3\%$
RWTT, м/с	6,9	7,1	14,5**
RWTT пр, м/с	7,1	7,6	13,2**
PWVao, м/с	-37,2	-34,2	-45,4**
PWVaoпр, м/с	-37,9	-41,9	-55,8**
Alx, %	-46,4	-50,2	-62,5**
Alxao, %	-43,9	-40,9	-47,3
САДао, мм рт. ст.	-15,4	-16,4	-20,9**
ДАДао, мм рт. ст.	-13,6	-14,6	-21,8**
АДао ср, мм рт. ст.	-14,8	-15,8	-20,2*

Примечание: $\Delta_1\%$, $\Delta_2\%$ и $\Delta_3\%$ – динамика показателей в процентах через 16 нед лечения в группах; * $p<0,05$ – значимость различий между показателями $\Delta_3\%$ и $\Delta_1\%$; ** $p<0,05$ – значимость различий между показателями $\Delta_3\%$ и $\Delta_2\%$.

Таблица 10. Частота встречаемости комбинаций полиморфизмов генов CYP2C9 и CYP11B2

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

* $p<0,05$ – значимость различий между показателями CYP2C9 *1/*1/CYP11B2 *2/*2 и CYP2C9 *1/*1/CYP11B2 *1/*1; ** $p<0,05$ – значимость различий между показателями CYP2C9 *1/*1/CYP11B2 *2/*2 и CYP2C9 *1/*1/CYP11B2 *1/*2.

АД (82,3% против 50%, $p<0,05$) лицами с полиморфизмом *2/*2 (см. табл. 3).

Через 16 нед лечения наблюдалось статистически значимое улучшение параметров СМАД независимо от полиморфного варианта CYP2C9 (табл. 4).

В то же время у пациентов с полиморфизмами *1/*2 и *1/*3, по сравнению с лицами, имевшими вариант *1/*1, было обнаружено более выраженное снижение большинства показателей СМАД ($p<0,05$); табл. 5.

Важно, что при полиморфных вариантах *1/*2 и *1/*3 более значимо ($p<0,05$) снижались показатели исходно высокой СУП и ВУП АД – ВУП САД, ВУП ДАД, СУП САД, СУП ДАД, ИВ САД и ДАД (ночной и дневной), чем у лиц с полиморфизмом *1/*1 (см. табл. 5).

При сравнении показателей жесткости сосудистой стенки и ЦАД до и через 16 нед терапии наблюдались статистически более значимые позитивные их изменения при полиморфизмах *1/*2 и *1/*3 гена CYP2C9 в сравнении с полиморфизмом *1/*1 (табл. 6).

Анализ эффективности фармакотерапии при разных полиморфизмах гена CYP11B2 показал, что независимо от его варианта через 16 нед лечения наблюдалось снижение большинства показателей СМАД, за исключением вариабельности ночного АД, СУП и ВУП АД, которые уменьшались только при полиморфизме *2/*2 (табл. 7).

При сравнении степени изменения показателей СМАД в зависимости от полиморфного варианта гена CYP11B2 была обнаружена более выраженная позитивная динамика боль-

Таблица 11. Степень изменения показателей СМАД в зависимости от полиморфизма гена CYP11B2 на фоне лечения у лиц с полиморфным вариантом CYP2C9 *1/*1

Показатель	CYP11B2 *1/*1	CYP11B2 *1/*2	CYP11B2 *2/*2
	$\Delta_1\%$	$\Delta_2\%$	$\Delta_3\%$
САД (24 ч), мм рт. ст.	-10,6	-11	-15,5**
ДАД (24 ч), мм рт. ст.	-9,7	-10,2	-14,1**
САДд, мм рт. ст.	-11,4	-12,1	-17,4**
ДАДд, мм рт. ст.	-7,8	-9,3	-12,8**
ИВ САДд, %	-39,8	-40,2	-50,1**
ИВ ДАДд, %	-35,1	-34,5	-47,8**
ВарСАДд, мм рт. ст.	-23,2	-24,2	-43,6**
ВарДАДд, мм рт. ст.	-25,8	-27,2	-50,1**
САДн, мм рт. ст.	-8,9	-9,9	-15,3**
ДАДн, мм рт. ст.	-7,3	-7,2	-10,1
ИВ САДн, %	-10,1	-23,5	-42,3**
ИВ ДАДн, %	-32,6	-33,3	-41,5**
ВарСАДн, мм рт. ст.	-24,3	-25,5	-40,5**
ВарДАДн, мм рт. ст.	-21,7	-25,7	-42,3**
ВУП САД, мм рт. ст.	-9,5	-10	-21,6**
ВУП ДАД, мм рт. ст.	-13,9	-14,5	-20,3**
СУП САД, мм рт. ст.	-4,9	-9,7	-33,1**
СУП ДАД, мм рт. ст.	-12,2	-22,8	-39,2**

Примечание: $\Delta_1\%$, $\Delta_2\%$ и $\Delta_3\%$ – динамика показателей в процентах через 16 нед лечения в группах; * $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями $\Delta_1\%$ и $\Delta_3\%$; * $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями $\Delta_2\%$ и $\Delta_3\%$.

Таблица 12. Степень изменения показателей жесткости сосудистой стенки и ЦАД в зависимости от полиморфизма гена CYP11B2 на фоне лечения у лиц с полиморфным вариантом CYP2C9 *1/*1

Показатель	CYP11B2 *1/*1	CYP11B2 *1/*2	CYP11B2 *2/*2
	$\Delta_1\%$	$\Delta_2\%$	$\Delta_3\%$
RWTT, м/с	6,1	6,2	13,9**
RWTTпр, м/с	5,9	7,1	12,6**
PWVao, м/с	-32,1	-33,5	-40,1**
PWVaoпр, м/с	-38,8	-40,1	-52,3**
Alx, %	-46,1	-45,2	-58,6**
Alxao, %	-40,1	-39,9	-48,2**
САДао, мм рт. ст.	-12,5	-13,3	-18,8**
ДАДао, мм рт. ст.	-12,2	-13,1	-19,2**
АДао ср, мм рт. ст.	-12,5	-13,3	-18,9**

Примечание: $\Delta_1\%$, $\Delta_2\%$ и $\Delta_3\%$ – динамика показателей в процентах через 16 нед лечения в группах; * $p < 0,05$ – значимость различий между показателями $\Delta_3\%$ и $\Delta_1\%$; * $p < 0,05$ – значимость различий между показателями $\Delta_3\%$ и $\Delta_2\%$.

шинства параметров у носителей полиморфизма *2/*2, чем у лиц с *1/*1 и *1/*2 (табл. 8).

При сопоставлении степени изменения показателей жесткости сосудистой стенки и ЦАД с учетом полиморфизма гена CYP11B2 обращало на себя внимание более выраженное улучшение большинства величин у носителей *2/*2 в сравнении с двумя другими вариантами (табл. 9).

Важной представлялась оценка изменения исследованных параметров при различных сочетаниях полиморфизмов CYP2C9 и CYP11B2. Частота встречаемости комбинаций полиморфизмов CYP2C9 и CYP11B2 представлена в табл. 10.

Учитывая малое число пациентов с некоторыми комбинациями полиморфизмов, были в первую очередь рассмотрены наиболее часто встречающиеся их сочетания. Особое внимание привлекла зависимость частоты достижения целевого уровня АД от полиморфизма гена CYP11B2 среди лиц с полиморфным вариантом *1/*1 CYP2C9. Так как наблюдалась большая эффективность антигипертензивной терапии у обследованных с комбинацией CYP2C9 *1/*1/CYP11B2 *2/*2, чем в группах с двумя другими, нами был проведен анализ степени изменения показателей СМАД у этих пациентов (табл. 11), который показал более значимое изменение большинства СМАД при полиморфном варианте CYP11B2 *2/*2 при сравнении с двумя другими.

Аналогичные результаты более выраженной положительной динамики у пациентов с сочетанием CYP2C9 *1/*1/CYP11B2 *2/*2 были получены и при сравнении степени изменения показателей жесткости сосудистой стенки и ЦАД у обследованных больных (табл. 12).

Обсуждение

В настоящее время актуальной является проблема индивидуализированного подбора антигипертензивной терапии как возможности повышения ее эффективности, и не в последнюю очередь у коморбидных пациентов. При этом ряд авторов признают перспективным учет наличия у пациентов тех или иных полиморфизмов генов при подборе оптимальной фармакотерапии АГ [10, 11].

Немаловажным также представляется оценка динамики показателей СМАД и таких важных предикторов сердечно-сосудистых событий, как ЦАД и жесткость сосудистой стенки, на фоне проводимого лечения [19, 20], в том числе с учетом различных полиморфизмов генов системы детоксикации ксенобиотиков.

В этой связи нами был проведен сравнительный анализ частоты достижения целевого уровня АД, особенностей динамики показателей СМАД, ЦАД, жесткости сосудистой стенки

через 16 нед комбинированной терапии валсартаном и амлодипином у больных АГ с ожирением в зависимости от полиморфных вариантов генов CYP2C9 и CYP11B2.

Через 16 нед применения фиксированной комбинации валсартана и амлодипина более частое достижение целевого уровня офисного АД и выраженное снижение большинства показателей СМАД регистрировались у пациентов с полиморфными вариантами *3 или *2 гена CYP2C9. Одной из причин этого может являться большая кумуляция валсартана в тканях у пациентов с аллелями *2 и *3 гена CYP2C9, чему способствует установленное рядом авторов снижение клиренса и увеличение периода полувыведения БРА, в том числе валсартана, при данных полиморфизмах [7, 10, 11, 16].

Таким образом, учитывая более выраженные позитивные изменения показателей суточного профиля АД, жесткости сосудистой стенки и ЦАД, следует считать предпочтительным использование комбинации валсартана и амлодипина у пациентов с полиморфными вариантами *1/*2 и *1/*3 гена CYP2C9, но не у лиц с генотипом *1/*1.

Анализ эффективности лечения в зависимости от полиморфных вариантов гена CYP11B2 показал, что пациенты с полиморфизмом *2/*2 чаще достигали целевого уровня АД, чем больные с гомо- или гетерозиготным носительством аллеля *1. В то же время при всех трех полиморфных вариантах гена CYP11B2 наблюдалось улучшение большинства показателей СМАД, ЦАД и жесткости сосудистой стенки на фоне проводимой антигипертензивной терапии, но более выраженное при полиморфизме *2/*2.

Как установлено, при данном полиморфизме существенно увеличиваются активность альдостеронсинтазы и уровень альдостерона, что может вносить дополнительный вклад в по-

вышение АД и поражение органов-мишеней [13, 14]. В этой ситуации валсартан, вероятно, может лучше реализовать свой «антиальдостероновый» эффект [15].

Кроме того, показано, что наиболее выраженные антигипертензивный и вазопротективный эффекты наблюдались у пациентов, имевших одновременно полиморфизмы *1/*1 CYP2C9 и *2/*2 CYP11B2. Вместе с тем высокая эффективность проводимой терапии при полиморфизмах *1/*2 и *1/*3 гена CYP2C9 регистрировалась независимо от полиморфных вариантов гена CYP11B2.

Основываясь на вышесказанном, у больных АГ с ожирением и наличием полиморфизмов *1/*2 и *1/*3 гена CYP2C9, а также полиморфизма *2/*2 гена CYP11B2 можно ожидать более значимый антигипертензивный эффект комбинированной терапии, включающей валсартан и амлодипин, чем при иных полиморфных вариантах генов CYP2C9 и CYP11B2.

Заключение

Полученные в ходе нашего исследования данные взаимосвязи эффективности терапии валсартаном и амлодипином с разными полиморфизмами генов CYP2C9 и CYP11B2 могут быть использованы и учтены при индивидуализированном подборе антигипертензивной терапии больным АГ и сопутствующим ожирением. Можно полагать, что предшествующее коррекции лечения генетическое тестирование, как один из вариантов его персонализации, будет способствовать повышению эффективности комбинированной фармакотерапии у пациентов с АГ и ожирением.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

- 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 ESH and ESC. *J Hypertens* 2013; 31: 1281–357. DOI: 10.3109/08037051.2014.868629
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Системные гипертензии. 2010; 7 (3): 5–26. / Recommendations for the management of arterial hypertension and Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. *Systemic Hypertension*. 2010; 7 (3): 5–26. [in Russian]
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2018 г. – слово за европейскими экспертами. Системные гипертензии. 2018; 15 (3): 6–10. DOI: 10.26442/2075-082_2018.3.6-10 / Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. Guidelines for diagnostics and treatment of hypertension 2018 – European experts' opinion. *Systemic Hypertension*. 2018; 15 (3): 6–10. DOI: 10.26442/2075-082_2018.3 [in Russian]
- Жернакова Ю.В., Шарипова Г.Х., Чазова И.Е. Артериальная гипертензия у больных с метаболическими нарушениями: особенности и тактика лечения. Системные гипертензии. 2015; 2 (1): 52–7. / Zhernakova Yu.V., Sharipova G.H., Chazova I.E. Patients with arterial hypertension associated with metabolic disorders: characteristics and therapeutic approach. *Systemic Hypertension*. 2015; 2 (1): 52–7. [in Russian]
- Jain KK. *Textbook of Personalized Medicine*. NY: Springer, 2009.
- 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: 10.1097/01.GIM.0000153664.65759.CF
- Cabaleiro T, Román M, Ochoa D. Evaluation of the Relationship between Sex, Polymorphisms in CYP2C8 and CYP2C9, and Pharmacokinetics of Angiotensin Receptor Blockers. *Drug Metab Dis* 2013; 41 (1): 224–9. DOI: 10.2174/1389200217666160524143843
- Shirley M, McCormack PL. Perindopril/amlodipine (PrestaliaR): a review in hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs* 2015; 15 (5): 363–70. DOI: 10.1007/s40256-015-0144-1
- Sison J, Assaad-Khalil SH, 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
- Schmidt B, Schieffer B. Angiotensin II AT1 receptor antagonists. Clinical implications of active metabolites. *J Med Chem* 2003; 46: 2261–70. DOI: 10.1021/jm0204237
- Unger T, Kaschina E. Drug interactions with angiotensin receptor blockers: a comparison with other antihypertensives. *Drug Saf* 2003; 26: 707–20. DOI: 10.2165/00002018-200326100-00004
- Whaley-Connell A, Johnson MS, Sowers JR, Whaley-Connell A. Aldosterone: role in the cardiometabolic syndrome and resistant hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2010; 52: 401–9. DOI: 10.1016/j.pcad.2009.12.004
- Nejatizadeh A, Kumar R, Stobdan T et al. CYP11B2 gene haplotypes independently and in concurrence with aldosterone and aldosterone to renin ratio increase the risk of hypertension. *Clin Biochem* 2010; 43 (1–2): 136–41. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2009.09.015
- Newton-Cheh C. Clinical and genetic correlates of aldosterone-to-renin ratio and relations to blood pressure in a community sample. *Hypertension* 2007; 49: 846–56. DOI: 10.1161/01.HYP.0000258554.87444.91
- Freitas S. Analysis of rennin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms resistant hypertension. *Braz J Med Biol Res* 2007; 40 (3): 309–16. DOI: 10.1590/S0100-879X2007000300005
- 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
- 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.
- Ji X, Qi H, Li D. Associations between human aldosterone synthase CYP11B2 (-344T/C) gene polymorphism and antihypertensive response to valsartan in Chinese patients with essential hypertension. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8 (1): 1173–7.
- Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Маркова М.А., Виллевалде С.В. Высокое систолическое давление: акцент на эластические свойства артерий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006; 6 (5): 11–5. / Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V., Markova M.A., Villeval'de S.V. Vysokoe sistolicheskoe davlenie: aktsent na elasticheskie svoystva arterii. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2006; 6 (5): 11–5. [in Russian]
- Фендрикова А.В., Скибицкий В.В., Гаркуша Е.С. Гендерные различия антигипертензивной эффективности комбинированной фармакотерапии у пациентов с рефрактерной артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением с учетом сочувствительности. Артериальная гипертензия. 2016; 22 (4): 370–81. DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-4-370-381 / Fendrikova A.V., Skibitskii V.V., Garkusha E.S. Gendernye razlichia antipertenzivnoi effektivnosti kombinirovannoi farmakoterapii u patsientov s refrakternoi arterial'noi gipertenziei i abdominal'nym ozhireniem s uchetom solechnuvstivitel'nosti. *Arterial'naia gipertenzia*. 2016; 22 (4): 370–81. DOI: 10.18705/1607-419X-2016-22-4-370-381 [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Коваленко Фёдор Андреевич – аспирант каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО КубГМУ. E-mail: fedor-kovalenko1990@mail.ru

Скибицкий Виталий Викентьевич – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО КубГМУ

Фендрикова Александра Вадимовна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО КубГМУ