

Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом 2 типа с неалкогольной жировой болезнью печени при различных полиморфизмах гена CYP2C9

*Луконин И.А., Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Шульга Е.К.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. имени Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар 350063, Краснодарский край, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Трудность достижения целевых уровней (ЦУ) артериального давления (АД) пациентами с артериальной гипертензией (АГ) часто обусловлена встречающимися у них сахарным диабетом 2 типа (СД2) и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). В свою очередь, учет индивидуальных генетических особенностей организма помогает персонализировать лечение и сделать его более эффективным.

Цель исследования. Сравнить антигипертензивную эффективность фиксированной комбинации амлодипина и олмесартана медоксомила (Амл/Ол-М) у больных АГ и СД2 с и без НАЖБП, в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9.

Материалы и методы. В исследование включено 139 пациентов с неконтролируемой АГ и сопутствующим СД2, после диагностики НАЖБП были сформированы 2 группы: без НАЖБП (группа 1, n=70) и с НАЖБП (группа 2, n=69). Предшествующая неэффективная антигипертензивная терапия отменялась, и больные переводились на фиксированную комбинацию (ФК) Амл/Ол-М в дозах 5-10/20-40 мг/сут. Исходно, через 4, 8, 12 и 24 недели у них определялись уровни офисного АД; также при первичном визите и через 24 недели лечения проводилось измерение основных показателей суточного мониторирования АД (СМАД). Не достигшие ЦУ АД за 12 недель терапии больные исключались из исследования. У продолживших участие на амплификаторе Rotor Gene-Q методом дискриминации аллелей выявлено следующее распределение полиморфных вариантов гена CYP2C9: *1/*1 встречался у 52 и 47 исследуемых, *1/*2 – у 6 и 5, *1/*3 – у 5 и 6 исследуемых, для 1-й и 2-й групп соответственно.

Результаты. Исходные уровни офисных значений АД были значимо выше у больных 2 группы и составили 153,5 мм рт. ст. для систолического и 93 мм рт. ст. для диастолического АД, в сравнении с 145 мм рт. ст. и 88 мм рт. ст. у включенных в 1 группу. Через 12 недель терапии достижение ЦУ АД зарегистрировано у 63 (90%) пациентов группы 1 и у 58 (84,1%) группы 2. Спустя 24 недели наблюдения в обеих группах отмечено благоприятное влияние ФК Амл/Ол-М на все показатели СМАД, однако более выраженное их улучшение отмечено у больных с НАЖБП. Наряду с этим и в 1-й, и во 2-й группе зарегистрированы значимые улучшения суточных профилей АД: увеличение количества больных с профилем «dipper» и уменьшение с патологическим профилем «non-dipper». Антигипертензивная эффективность Амл/Ол-М продемонстрирована при всех выделенных аллельных вариантах гена CYP2C9.

Выводы. В 24-недельном исследовании на фоне применения ФК Амл/Ол-М продемонстрирована высокая частота достижения ЦУ офисного АД больными АГ и СД2 с и без НАЖБП. Однако более выраженное снижение показателей СМАД было выявлено у больных с НАЖБП. Носительство ни одного из выделенных полиморфных вариантов гена CYP2C9 не оказало влияния на клинические эффекты изучаемой комбинации.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени, суточное мониторирование артериального давления, полиморфизм гена CYP2C9

Информация о соблюдении этических норм. Протокол исследования был утвержден на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (протокол № 67 от 05.10.2018 г.).

Вклад авторов. Все авторы соответствуют международным критериям авторства СМЖЕ. Авторский вклад (по системе Credit): концептуализация, методология исследования – Скибицкий В.В., Фендрикова А.В.; программное обеспечение, верификация данных, формальный анализ – Луконин И.А., Шульга Е.К.; проведение исследования, ресурсы, администрирование данных – Луконин И.А., Скибицкий В.В., Фендрикова А.В.; подготовка и создание черновика рукописи, визуализация – Луконин И.А., Фендрикова А.В., Шульга Е.К.; подготовка и создание рукописи и её редактирование – Скибицкий В.В.; руководство исследованием, администрирование проекта – Скибицкий В.В., Фендрикова А.В.

Конфликт интересов. Автор статьи Скибицкий В.В. является членом редакционного совета журнала «Системные гипертензии», но не имеет отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах авторы не заявляют.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации его результатов.

Сведения об авторах:

*Автор, ответственный за переписку: Луконин Илья Андреевич, ассистент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. имени Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар 350063, Краснодарский край, Российская Федерация, e-mail: lukonin-ilya2013@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-2097-4227

Скибицкий Виталий Викентьевич, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар, Российская Федерация, e-mail: vvsdoctor@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7750-7358

Фендрикова Александра Вадимовна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар, Российская Федерация, e-mail: alexandra2310@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-4323-0813

Шульга Екатерина Константиновна, студентка, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар, Российская Федерация, e-mail: mmrapk@yandex.ru, ORCID: 0009-0003-8584-9408

Для цитирования: Луконин И.А., Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Шульга Е.К. Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом 2 типа с неалкогольной жировой болезнью печени при различных полиморфизмах гена CYP2C9. Системные гипертензии. 2024;21(2): 33-40. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-2-33-40>

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy of combined antihypertensive therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease with various polymorphisms of the CYP2C9 gene

*Ilya A. Lukonin, Vitaliy V. Skibitsky, Alexandra V. Fendrikova, Ekaterina K. Shulga

Kuban State Medical University, st. Mitrofan Sedin, 4, Krasnodar 350063, Russian Federation

Abstract

Background. The difficulty of achieving target blood pressure (BP) levels in patients with arterial hypertension (AH) is often due to their type 2 diabetes mellitus (T2DM) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). In turn, taking into account the individual genetic characteristics of the body helps to personalize treatment and make it more effective.

Aim. To compare the antihypertensive efficacy of a fixed combination of amlodipine and olmesartan medoxomil (Aml/Ol-M) in patients with hypertension and T2DM, with and without NAFLD, depending on the polymorphism of the CYP2C9 gene.

Materials and methods. The study included 139 patients with uncontrolled hypertension and concomitant T2DM; after diagnosis of NAFLD, they were randomized into 2 groups: without NAFLD (group 1, n=70), with NAFLD (group 2, n=69). After discontinuation of previous ineffective antihypertensive therapy, they were prescribed a combination of Aml/Ol-M in doses of 5-10/20-40 mg/day. At baseline, 4, 8, 12 and 24 weeks, their office BP levels were determined; Also, at the initial visit and after 24 weeks of treatment, the main indicators of 24-hour blood pressure monitoring (ABPM) were measured. Patients who did not reach the blood pressure target within 12 weeks of therapy were excluded from the study. Those who continued to participate in the amplifierThe Rotor Gene-Q allele discrimination method revealed the following distribution of polymorphic variants of the CYP2C9 gene: *1/*1 was found in 52 and 47, *1/*2 – in 6 and 5, *1/*3 – in 5 and 6 subjects, for groups 1 and 2, respectively.

Results. The initial levels of office BP values were significantly higher in patients of group 2 and amounted to 153,5 mm Hg for systolic and 93 mm Hg for diastolic blood pressure, compared with 145 mm Hg and 88 mm Hg those included in group 1. After 12 weeks of therapy, the achievement of target blood pressure was registered in 63 (90%) patients of group 1 and in 58 (84,1%) of group 2. After 24 weeks of observation, in both groups a beneficial effect of the studied combination of drugs on all indicators of ABPM was noted, but a more pronounced improvement was noted in patients with NAFLD. Along with this, significant improvements in daily blood pressure profiles were registered in both groups 1 and 2: an increase in the number of patients with the “dipper” profile and a decrease in the number of patients with the pathological “non-dipper” profile. The antihypertensive effectiveness of Aml/Ol-M has been demonstrated for all isolated allelic variants of the CYP2C9 gene.

Conclusions. A 24-week study with the use of Aml/Ol-M demonstrated a high incidence of achieving office BP target values in patients with hypertension and T2DM, with and without NAFLD. However, a more pronounced decrease in ABPM levels was found in patients with NAFLD. Carriage of any of the identified polymorphic gene variants CYP2C9 had no effect on the clinical effects of the studied combination.

Keywords: arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease, 24-hour blood pressure monitoring, CYP2C9 gene polymorphism

Ethical Compliance Information. The study protocol was approved at a meeting of the local ethics committee of the Kuban State Medical University (protocol No. 67 of October 5, 2018).

Authors' contributions. All authors meet the CMJE international authorship criteria. CRediT author statement: conceptualization, methodology – Vitaliy V. Skibitsky, Alexandra V. Fendrikova; software, validation, formal analysis – Ilya A. Lukonin, Ekaterina K. Shulga; investigation, data curation, resources – Ilya A. Lukonin, Vitaliy V. Skibitsky, Alexandra V. Fendrikova; writing original draft, visualization – Ilya A. Lukonin, Alexandra V. Fendrikova, Ekaterina K. Shulga; writing, review and editing – Vitaliy V. Skibitsky; project administration, supervision – Vitaliy V. Skibitsky, Alexandra V. Fendrikova

Conflict of Interest and funding for the article. Author of the article Vitaliy V. Skibitsky is a member of the editorial board of the journal «System Hypertension», but was not involved in the decision to publish this article. The article passed the journal's peer review procedure. The authors declare no other conflicts.

Founding source. The authors declare no external funding to conduct the research and publish its results.

Information about authors:

***Corresponding author: Ilya A. Lukonin**, assistant of the Department of Hospital Therapy, Kuban State Medical University, st. Mitrofan Sedin, 4, Krasnodar 350063, Russian Federation, e-mail: lukonin-ilya2013@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-2097-4227

Vitaliy V. Skibitsky, Professor, Dr. Of Sci. (Med.), Head of the Department of Hospital Therapy, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation, e-mail: vvsdoctor@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7750-7358

Alexandra V. Fendrikova, Cand. Of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation, e-mail: alexandra2310@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-4323-0813

Ekaterina K. Shulga, student, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation, e-mail: mmrapk@yandex.ru, ORCID: 0009-0003-8584-9408

For citation: Ilya A. Lukonin, Vitaliy V. Skibitsky, Alexandra V. Fendrikova, Ekaterina K. Shulga. Efficacy of combined antihypertensive therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease with various polymorphisms of the CYP2C9 gene. Systemic Hypertension. 2024;21(2):33-40 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-2-33-40>

Статья поступила в редакцию/ The article received: 26.05.2024

Статья принята к печати/ The article approved for publication: 04.06.2024

Введение

Артериальная гипертензия (АГ), встречаясь у 58,8-65% больных с сахарным диабетом 2 типа (СД2), является одним из важных компонентов сердечно-сосудистого континуума, вносящим значимый вклад в ухудшение прогноза [1]. В свою очередь, частое сочетание этих заболеваний с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), имеющей место у 70-95% пациентов с повышенным артериальным давлением (АД) [1,2], обуславливает более выраженные негативные изменения сосудистого русла и органов-мишеней, и как следствие, сопровождается увеличением смертности в 4-7 раз [3].

Кроме того, высокий риск кардиоваскулярных событий у лиц с АГ, СД2 и НАЖБП определяется еще и сложностью контроля АД. Так, если в общей популяции пациентов с АГ целевые уровни (ЦУ) АД отмечаются в 20-25% случаев, то при сочетании АГ и СД2 частота регистрации оптимальных значений АД существенно меньше [4,5].

Современные руководства предлагают широкий арсенал медикаментозной терапии для управления АГ, в том числе при наличии метаболических нарушений, и наиболее эффективной является стратегия комбинированной терапии, предпочтительно в виде фиксированных комбинаций (ФК), у лиц высокого риска. Одна их рекомендуемых для пациентов с АГ и СД2 комбинаций – блокатор рецепторов ангиотензина (БРА) и блокатор кальциевых каналов (БКК) [6,7]. Важно, что применение БРА и АК может способствовать улучшению метаболических показателей (гликемии, параметров липидного спектра) у пациентов с СД2 и НАЖБП.

Одним из способов оптимизации проводимой терапии является фармакогенетический подход. Так, в ряде исследований показано влияние индивидуальных особенностей генотипа пациента (полиморфизма генов системы цитохрома P450, в частности, CYP2C9) на реализацию антигипертензивного потенциала препаратов [8,9]. Вместе с тем антигипертензивная эффективность ФК амлодипин/олмесартана медоксомил (Амл/Ол-М) у больных АГ, сочетанной с СД2, в зависимости от наличия НАЖБП и аллелей генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков, практически не исследована.

В связи с этим, целью исследования было сравнение антигипертензивной эффективности фиксированной комбинации Амл/Ол-М у больных АГ, сочетанной с СД2, с и без НАЖБП, при различных полиморфных вариантах гена CYP2C9.

Материалы и методы

Было обследовано 139 пациентов с неконтролируемой АГ (АД $\geq$ 130/80 мм рт. ст.) и компенсированным СД2, с и без НАЖБП, диагноз которой устанавливался на основании актуальных рекомендаций (увеличение линейных размеров печени при ультразвуковом исследовании и значение индекса стеатоза печени (FLI) >60) [10]. После обследования на наличие НАЖБП были сформированы две группы больных: с АГ и СД2 (группа 1, n=70) и с АГ, СД2 и НАЖБП (группа 2, n=69).

Протокол исследования был утвержден на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (протокол № 67 от 05.10.2018 г.), клиническими базами являлись ГБУЗ ГКБ №1 г. Краснодара Минздрава Краснодарского Края и ГБУЗ ККБСМП Минздрава Краснодарского Края. Всем включенным в исследование был разъяснен дизайн, затем они подписали индивидуальное добровольное согласие на участие.

Больным проводилось общеклиническое исследование: сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование, общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи. Инструментальная диагностика была представлена электро- и эхокардиографией, ультразвуковым исследованием органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Исходно, через 4, 8, 12, 24 недели измерялись показатели офисного АД и проводился анализ дневников самоконтроля. При первичном визите и через 24 недели определялись параметры СМАД и суточного профиля АД (СПАД): среднесуточное, дневное, ночное систолическое и диастолическое АД (САД24 и ДАД24, САДд и ДАДд, САДн и ДАДн), индекс времени систолического и диастолического АД днём и ночью (ИВ САДд и ИВ ДАДд, ИВ САДн и ИВ ДАДн), вариабельность систолического АД и диастолического АД днем и ночью (VarСАДд и VarДАДд, VarСАДн и VarДАДн), величина утреннего подъема и скорость утреннего подъема систолического и диастолического АД (ВУП САД и ВУП ДАД, СУП САД и СУП ДАД).

При включении пациентов в исследование отменялась предшествующая неэффективная антигипертензивная терапия и назначалась ФК Амл/Ол-М в дозах 5-10/20-40 мг/сут, с последующей эскалацией дозировок при необходимости. Приверженность к приему лекарственных препаратов оценивалась на основании телефонных контактов не менее 1 раза в 4 недели. Через 12 недель, в случае недостижения ЦУ

офисного АД, больным назначался третий антигипертензивный препарат, однако их показатели СМАД и СПАД уже не учитывались при анализе. Управление гликемией у больных осуществлялось посредством инсулинотерапии в базис-болюсном режиме в сопоставимых дозах в комбинации с метформином 2000 мг/сут.

Для проведения молекулярно-генетического тестирования у продолживших исследование участников были взяты образцы венозной крови, из которой посредством фенольно-хлороформной экстракции из лейкоцитов были выделены ДНК. На амплификаторе Rotor Gene-Q (Qiagen, Германия) проводилась амплификация в реальном времени методом TaqMan (дискриминация аллелей) с использованием набора праймеров и зондов («Синтол», Россия). Определены следующие мутации гена CYP2C9: rg144Cys – CYP2C9*2 (rs1799853) и Ile359Leu – CYP2C9*3 (rs1057910), «дикий» аллель был обозначен как CYP2C9*1. После проведения генотипирования выявлено сопоставимое с европейской популяцией распределение полиморфных вариантов гена CYP2C9, а из участников 1 и 2 групп были сформированы подгруппы: 52 (82,5%) (подгруппа 1.1) и 47 (81%) (подгруппа 2.1) человек с «диким» аллелем (*1/*1), 6 (9,5%) (подгруппа 1.2) и 5 (8,6%) (подгруппа 2.2) пациентов – с вариантом *1/*2, 5 (8%) (подгруппа 1.3) и 6 (10,4%) (подгруппа 2.3) – с полиморфизмом *1/*3, для 1 и 2 групп соответственно. В зависимости от носительства одного из трех выделенных аллельных вариантов в обеих группах проводился дополнительный анализ динамики параметров СМАД.

Анализ полученных данных выполнялся в программе Statistica 12.6 (StatSoftInc., США). Распределение количественных показателей на предмет нормальности определялось при помощи критерия Колмогорова-Смирнова, данные представлены в виде медиан (Me) и интерквартильных размахов [Q1;Q3]. Сравнение результатов в связанных группах осуществлялось при помощи критерия Вилкоксона, в двух независимых – посредством критерия Манна-Уитни соответственно. При сопоставлении качественных показателей применялся χ^2 в модификации Пирсона, статистическая значимость различий учитывалась при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Клинико-морфологические характеристики пациентов на момент включения, представленные в таблице 1, были сопоставимы по большинству показателей. Однако сравнение исходных офисных значений АД показало, что медианы САД, ДАД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также индекса массы тела (ИМТ) и FLI во 2 группе оказались значимо больше.

Использование Амл/Ол-М приводило к достижению ЦУ АД через 4 недели у 30 (42,8%) больных 1-й группы и у 25 (36,2%) 2-й, через 8 недель – у 53 (75,7%) и 40 (58%) ($p < 0,05$) пациентов соответственно. Через 12 недель уровни ЦУ АД зарегистрированы у 63 (90%) пациентов 1-й группы и у 58 (84,1%) 2-й группы при сохранении достигнутых результатов вплоть до завершения исследования. Применение максимальных терапевтических доз препаратов зарегистрировано у 50 (71,4%) больных без НАЖБП и у 56 (81,1%) с НАЖБП.

Анализ изменения офисных показателей АД через 24 недели лечения показал более выраженное снижение САД и ДАД 2-й группы: на 17,8% и 16%, в сравнении с 13,8% и 13,6% у пациентов 1-й группы (рис. 1).

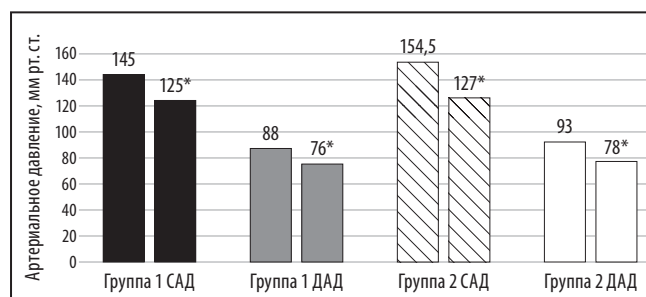


Рисунок 1. Динамика офисных значений САД и ДАД у больных АГ, СД2, с и без НАЖБП на фоне применения Амл/Ол-М [составлено авторами]

Picture 1. Dynamics of office values of SBP and DBP in patients with hypertension, T2DM, with and without NAFLD during the use of Aml/Ol-M [compiled by the authors]

Примечание/Note: * – $p < 0,05$ для различий показателей по сравнению с исходными (* – $p < 0,05$ for differences in indicators compared to the original ones)

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов [составлено авторами]

Table 1. Clinical characteristics of patients [compiled by the authors]

Показатель	Значение		p
	Группа 1 (n=70)	Группа 2 (n=69)	
Возраст, лет	56 [51;58]	56 [51;58]	0,46
Длительность АГ, лет	7 [6;9]	8 [7;11]	0,062
САД, мм рт. ст.	145 [140;147]	153,5 [143;163]	0,028
ДАД, мм рт. ст.	88 [85;90]	93 [91;97]	0,036
ЧСС, уд/мин	86 [82;89]	92 [78;100]	0,04
HbA1c, %	6,9 [6,8;7]	7,1 [6,9;7,2]	0,6
ОХС, ммоль/л	4,1 [4;4,3]	4,2 [4,1;4,4]	0,45
ИМТ, кг/м ²	28,6 [27,1;30,3]	31,9 [27,8;34,7]	0,04
FLI, ед.	27 [25;29]	81 [70;92]	<0,001

Примечание/Note: HbA1c – гликированный гемоглобин (HbA1c – glycated hemoglobin), ОХС – общий холестерин (TC – total cholesterol), p – статистическая значимость различий показателей у пациентов 1-й и 2-й групп (p – statistical significance of differences in indicators in patients of the 1st and 2nd groups).

За 24 недели терапии в обеих группах больных отмечено статистически значимое уменьшение всех параметров СМАД по сравнению с исходными, однако межгрупповое сравнение показало их более выраженное снижение в группе больных с НАЖБП (группа 2) (таблица 2). Особенно существенно у этой категории пациентов снижались такие параметры как: ДАДн, ИВ САДд, ИВ ДАДн, ВарСАДн.

В ходе исследования в группе 1 выявлено более значимое улучшение параметров СПАД, что проявлялось через 24 недели лечения увеличением количества пациентов с бла-

гоприятным профилем «dipper» (с 15 до 61 в 1-й группе и с 12 до 50 во 2-й) и уменьшением с патологическим профилем «non-dipper» (с 48 до 2 и с 46 до 8 человек, для 1-й и 2-й групп соответственно) (рис. 2, 3).

При сравнительной оценке антигипертензивной эффективности Амл/Ол-М, в зависимости от полиморфного варианта гена CYP2C9, в подгруппах с аллелем CYP2C9 *1/*1 выявлены позитивные изменения всех параметров СМАД. Статистически значимые улучшения этих показателей выявлены как внутри подгрупп, так и при межгрупповом

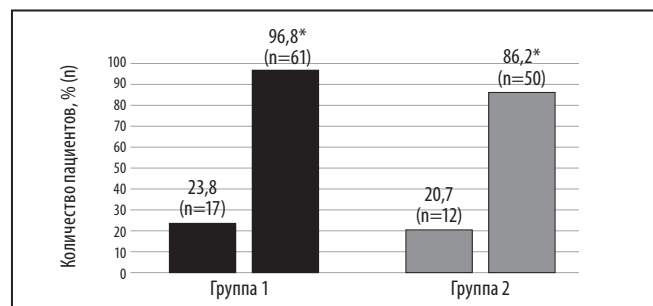


Рисунок 2. Количество пациентов (в %) с профилем «dipper» до и после 24 недель терапии [составлено авторами]

Figure 2. Number of patients (in %) with a “dipper” profile before and after 24 weeks of therapy [compiled by the authors]

Примечание/Note: * – $p < 0,05$ для различий показателей до и через 24 недели лечения (* – $p < 0,05$ for differences in indicators before and after 24 weeks of treatment)

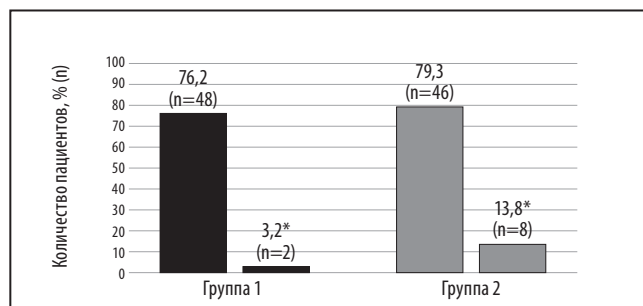


Рисунок 3. Количество пациентов (в %) с профилем «non-dipper» до и после 24 недель терапии [составлено авторами]

Figure 3. Number of patients (in %) with a “non-dipper” profile before and after 24 weeks of therapy [compiled by the authors]

Примечание/Note: * – $p < 0,05$ для различий показателей до и через 24 недели лечения (* – $p < 0,05$ for differences in indicators before and after 24 weeks of treatment)

Таблица 2. Изменение показателей СМАД на фоне 24-недельного применения комбинации олмесартана медоксомила и амлодипина у больных АГ и СД2, в зависимости от наличия НАЖБП [составлено авторами]

Table 2. Changes in ABPM parameters during 24-week use of the combination of olmesartan medoxomil and amlodipine in patients with hypertension and type 2 diabetes, depending on the presence of NAFLD [compiled by the authors]

Показатель	Группа 1 (n=63)				Группа 2 (n=58)				p3
	Исходно	Через 24 недели	Δ, %	p1	Исходно	Через 24 недели	Δ, %	p2	
САД24, мм рт. ст.	148 [146;151]	127 [123;128]	–15	<0,001	156 [149;161]	127 [123;129]	–18	<0,001	0,042
ДАД24, мм рт. ст.	88,5 [87;91]	77 [75;78]	–13	<0,001	96 [95;98]	77 [75;79]	–19	<0,001	0,03
САДд, мм рт. ст.	147,5 [146;151]	127 [126;128]	–14	<0,001	154 [147;167]	124 [122;124]	–20	<0,001	0,02
ДАДд, мм рт. ст.	88 [85;90]	78 [76;79]	–11	<0,001	96 [93;99]	77 [75;79]	–19	<0,001	0,01
САДн, мм рт. ст.	149 [148;152]	127 [126;128]	–15	<0,001	158 [153;164]	127 [126;128]	–20	<0,001	0,032
ДАДн, мм рт. ст.	88 [86;91]	76 [75;77]	–14	<0,001	95 [93;97]	73 [73;75]	–23	<0,001	0,01
ИВ САДд, %	60 [56;63]	32 [29;37]	–45	<0,001	78 [72;85]	32 [29;37]	–58	<0,001	0,02
ИВ САДн, %	59,5 [58;62]	33 [30;38]	–44	<0,001	74 [69;79]	33 [30;38]	–56	<0,001	0,012
ИВ ДАДд, %	54,5 [52;58]	28 [27;30]	–48	<0,001	75 [70;83]	28 [27;30]	–63	<0,001	0,001
ИВ ДАДн, %	51,5 [49;55]	27 [26;29]	–46	<0,001	74 [68;78]	27 [26;29]	–61	<0,001	0,001
ВарСАДд, мм рт. ст.	12 [11;13]	10 [9;11]	–16	<0,001	15 [14;17]	11 [10;12]	–26	<0,001	0,01
ВарСАДн, мм рт. ст.	12 [11;13]	10 [9;11]	–16	<0,001	16 [14;17]	10 [9;12]	–33	<0,001	0,02
ВарДАДд, мм рт. ст.	11 [10;12]	8 [7;9]	–20	<0,001	14 [13;15]	10 [9;11]	–27	<0,001	<0,001
ВарДАДн, мм рт. ст.	12 [11;13]	9 [8;10]	–25	<0,001	13 [13;16]	9 [8;10]	–36	<0,001	0,02
ВУП САД, мм рт. ст.	44 [41;46]	34 [33;37]	–21	<0,001	50 [47;54]	38 [36;41]	–22	<0,001	0,093
ВУП ДАД, мм рт. ст.	34 [31;37]	27 [26;28]	–22	<0,001	46 [41;50]	31 [30;32]	–32	<0,001	0,03
СУП САД, мм рт. ст./ч	18 [16;19]	13 [12;15]	–25	<0,001	18 [17;21]	15 [13;17]	–21	<0,001	0,045
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	15 [14;16]	12 [11;13]	–20	<0,001	17 [14;19]	12 [11;14]	–24	<0,001	0,042

Примечание/Note: Δ – разница показателей в % по сравнению с исходными, p1 и p2 – статистическая значимость различий показателей до и через 24 недели лечения, p3 – статистическая значимость межгрупповых различий (Δ – difference in indicators in % compared to baseline, p1 and p2 – statistical significance of differences in indicators before and after 24 weeks of treatment, p3 – statistical significance of intergroup differences)

сравнении, однако более выраженная их динамика зафиксирована у пациентов с НАЖБП (табл. 3).

При анализе влияния исследуемой ФК на показатели СМАД у больных с полиморфизмами CYP2C9*2 и CYP2C9*3 выявлены схожие тенденции: определяемые

параметры улучшались через 24 недели, а у больных с НАЖБП эти изменения были более существенными, однако статистической значимости не достигли. Вероятно, это обусловлено малым количеством больных в этих подгруппах (табл. 4, табл. 5).

Таблица 3. Изменение показателей СМАД при использовании комбинации амлодипина и олмесартана медоксомила у больных с полиморфным вариантом CYP2C9*1 [составлено авторами]

Table 3. Changes in ABPM parameters when using a combination of amlodipine and olmesartan medoxomil in patients with the polymorphic variant CYP2C9*1 [compiled by the authors]

Показатель	Подгруппа 1.1 (n=52)				Подгруппа 2.1 (n=47)				p3
	Исходно	Через 24 недели	Δ, %	p1	Исходно	Через 24 недели	Δ, %	p2	
САД24, мм рт. ст.	149 [146;151]	127 [123;128]	-15	0,001	155,5 [148,3;161]	127 [123;129]	-18	0,001	0,04
ДАД24, мм рт. ст.	88 [87;92]	77 [75,3;78]	-13	0,002	95 [93;99]	77 [75,3;79]	-19	0,001	0,04
САДд, мм рт. ст.	147,5 [146,3;151]	127 [126;128]	-14	0,001	157 [150;163,5]	127 [126;129]	-20	0,001	0,03
ДАДд, мм рт. ст.	88,5 [85;90]	77 [76;78]	-12	0,001	96,5 [95;98]	77 [75;79]	-19	0,001	0,03
САДн, мм рт. ст.	149 [145,8;152]	127 [126;128]	-15	0,001	156 [147;167]	123 [122;124]	-20	0,001	0,03
ДАДн, мм рт. ст.	92 [88;94]	77 [76;78]	-14	0,003	95 [92,3;97]	73,5 [73;75]	-23	0,001	0,02
ИБ САДд, %	59 [57,3;62]	35 [29;37]	-48	<0,001	77,5 [72,3;85]	34 [29;37]	-58	<0,001	0,03
ИБ САДн, %	59,5 [58;62]	34,5 [31,3;38]	-42	<0,001	74 [68,3;78]	34,5 [31,3;38]	-56	<0,001	0,02
ИБ ДАДд, %	55 [51,3;58]	28,5 [27;31]	-48	<0,001	74,5 [69;83]	28,5 [27;31]	-63	<0,001	0,01
ИБ ДАДн, %	51,5 [49;55]	28 [26;30]	-46	<0,001	73,5 [68;77,5]	28 [26;30]	-61	<0,001	0,01
ВарСАДд, мм рт. ст.	12 [11;13]	10 [9;11]	-16	0,001	15 [14;17]	11 [10;12]	-26	0,001	0,02
ВарСАДн, мм рт. ст.	12 [11;13]	10 [9;11]	-15	0,002	15 [14;17]	11 [10;12]	-33	0,001	0,01
ВарДАДд, мм рт. ст.	11 [10,3;12]	8 [7;9]	-20	0,001	14 [12,3;15]	10 [9;11]	-27	0,001	0,04
ВарДАДн, мм рт. ст.	12 [11;13]	9 [8;10]	-25	0,001	14,5 [13;16]	9 [8;10]	-36	<0,001	0,03
ВУП САД, мм рт. ст.	43 [41;46,8]	34,5 [33;37]	-21	0,001	51 [47;54,8]	37,5 [36;40]	-22	0,001	0,04
ВУП ДАД, мм рт. ст.	34 [30,3;37]	27 [26;28]	-21	0,001	44,5 [37,5;49]	31 [30;32,8]	-32	<0,001	0,02
СУП САД, мм рт. ст./ч	17,5 [16;19]	13,5 [12,3;14,8]	-24	0,001	19 [17;21,8]	15 [14;16]	-21	0,001	0,04
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	15 [14;16]	12 [11,3;13]	-20	0,001	17 [14;19]	12 [11;14]	-24	0,001	0,03

Примечание/Note: Δ – разница показателей в % по сравнению с исходными, p1 и p2 – статистическая значимость различий показателей до и через 24 недели лечения, p3 – статистическая значимость межгрупповых различий (Δ – difference in indicators in % compared to baseline, p1 and p2 – statistical significance of differences in indicators before and after 24 weeks of treatment, p3 – statistical significance of intergroup differences)

Таблица 4. Изменение показателей СМАД при использовании комбинации амлодипина и олмесартана медоксомила у больных с полиморфным вариантом CYP2C9*2 [составлено авторами]

Table 4. Changes in ABPM parameters when using a combination of amlodipine and olmesartan medoxomil in patients with the polymorphic variant CYP2C9*2 [compiled by the authors]

Показатель	Подгруппа 1.2 (n=6)				Подгруппа 2.2 (n=5)				p3
	Исходно	Через 24 недели	Δ, %	p1	Исходно	Через 24 недели	Δ, %	p2	
САД24, мм рт. ст.	147 [145;149]	128 [123;129]	-15	0,72	158 [149;161]	128 [123;129]	-20	0,64	0,82
ДАД24, мм рт. ст.	85 [84;86]	75 [74;76]	-15	0,67	96 [94;97]	75 [74;76]	-20	0,63	0,8
САДд, мм рт. ст.	148 [146;149]	126 [125;127]	-13	0,82	161 [156;166]	127 [126;128]	-24	0,58	0,78
ДАДд, мм рт. ст.	89 [87;90]	78 [77;79]	-11	0,74	96 [95;97]	77 [76;78]	-20	0,62	0,75
САДн, мм рт. ст.	148 [147;151]	126 [125;127]	-15	0,73	154 [153;166]	122 [121;124]	-19	0,67	0,88
ДАДн, мм рт. ст.	90 [89;91]	74 [73;75]	-13	0,68	96 [93;98]	73 [72;74]	-24	0,63	0,78
ИБ САДд, %	61 [58;63]	34 [31;36]	-44	0,52	84 [80;86]	34 [30;35]	-58	0,58	0,76
ИБ САДн, %	60 [58;61]	33 [30;38]	-49	0,51	68 [63;70]	31 [30;32]	-52	0,58	0,72
ИБ ДАДд, %	53 [51;56]	28 [27;30]	-51	0,49	76 [75;81]	29 [28;30]	-64	0,52	0,68
ИБ ДАДн, %	53 [51;54]	27 [26;29]	-47	0,53	73 [65;77]	27 [26;28]	-63	0,54	0,66
ВарСАДд, мм рт. ст.	12 [11;13]	11 [10;12]	-15	0,71	14 [13;16]	13 [12;14]	-7	0,9	0,72
ВарСАДн, мм рт. ст.	12 [11;13]	10 [9;11]	-17	0,68	15 [14;17]	9 [10;12]	-43	0,64	0,68
ВарДАДд, мм рт. ст.	11 [10;12]	8 [7;9]	-20	0,65	13 [12;14]	11 [10;12]	-27	0,72	0,67
ВарДАДн, мм рт. ст.	12 [11;13]	9 [8;10]	-25	0,62	11 [10;12]	9 [8;10]	-18	0,73	0,81
ВУП САД, мм рт. ст.	45 [44;46]	35 [33;36]	-24	0,62	51 [50;54]	38 [36;39]	-21	0,68	0,76
ВУП ДАД, мм рт. ст.	34 [31;36]	26 [25;27]	-26	0,61	51 [47;53]	30 [29;32]	-30	0,62	0,84
СУП САД, мм рт. ст./ч	17 [16;18]	12 [11;13]	-29	0,54	17 [16;18]	13 [12;17]	-24	0,56	0,88
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	16 [15;17]	12 [11;13]	-19	0,58	16 [14;20]	13 [11;15]	-30	0,52	0,76

Примечание/Note: Δ – разница показателей в % по сравнению с исходными, p1 и p2 – статистическая значимость различий показателей до и через 24 недели лечения, p3 – статистическая значимость межгрупповых различий (Δ – difference in indicators in % compared to baseline, p1 and p2 – statistical significance of differences in indicators before and after 24 weeks of treatment, p3 – statistical significance of intergroup differences)

В ходе наблюдения за участниками исследования явлений лекарственной непереносимости и иных нежелательных реакций зарегистрировано не было, назначенная терапия принималась непрерывно всеми пациентами.

Обсуждение результатов

Не вызывает сомнения, что АГ, СД2 и НАЖБП имеют тесную патогенетическую связь и представляют серьезную проблему здравоохранения. Одно из важных направлений снижения риска сердечно-сосудистых катастроф у данной категории больных – повышение эффективности антигипертензивной терапии. В проведенном исследовании предпринята попытка оценки эффективности комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с и без НАЖБП при различных полиморфных вариантах гена CYP2C9.

При оценке исходных показателей установлены более высокие значения офисных САД и ДАД, параметров СМАД у пациентов с НАЖБП, что могло быть обусловлено более выраженной активацией симпатоадреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, инсулинорезистентностью, системным воспалением, эндотелиальной дисфункцией, дисбалансом адипокина и лептина. Данные согласуются с результатами исследования Fresneda S. с соавторами, в котором установлено, что по мере увеличения индекса FLI в группах пациентов с НАЖБП наблюдались более высокие значения ИМТ, окружности талии, уровня АД, гликемии и атерогенных фракций липидного спектра

крови [11]. В другой работе, где проводилась оценка показателей СМАД у больных с АГ и НАЖБП, также выявлены большие значения САД24 и ДАД24 в сравнении с таковыми у лиц с изолированной АГ [12].

Использование Амл/Ол-М в течение 24 недель участниками нашего исследования обеспечивало значимую антигипертензивную эффективность вне зависимости от наличия НАЖБП. Однако в группе без НАЖБП имелась тенденция к более быстрому и частому достижению ЦУ АД, а также меньшей потребности в назначении максимальных дозировок применяемых препаратов. Возможно это обусловлено исходными характеристиками больных без НАЖБП: меньшими значениями САД и ДАД на момент включения в исследование. Кроме того, как известно, наличие метаболических нарушений, в частности НАЖБП, утяжеляет течение АГ и зачастую требует интенсификации фармакотерапии.

В то же время по результатам СМАД на фоне лечения именно в группе лиц с АГ и НАЖБП регистрировались статистически более значимые позитивные изменения всех исследуемых показателей в сравнении с группой больных АГ. Отчасти данные результаты подтверждаются некоторыми исследованиями. Например, в работе Ram CV с соавторами применение Амл/Ол-М пациентами с АГ и СД2 в максимальных дозах (10/40 мг/сут) оказалось недостаточно результативным, что потребовало инициации 2-й фазы исследования – добавления гидрохлортиазида 12,5-25 мг/сут. Спустя 18 недель лечения частота достижения офисных ЦУ АД (<130/80 мм рт. ст.) составила 62% [13].

Таблица 5. Изменение показателей СМАД при использовании комбинации амлодипина и олмесартана медоксомила у больных с полиморфным вариантом CYP2C9*3 [составлено авторами]

Table 5. Changes in ABPM parameters when using a combination of amlodipine and olmesartan medoxomil in patients with the polymorphic variant CYP2C9*3 [compiled by the authors]

Показатель	Подгруппа 1.3 (n=5)				Подгруппа 2.3 (n=6)				p3
	Исходно	Через 24 недели	Δ, %	p1	Исходно	Через 24 недели	Δ, %	p2	
САД24, мм рт. ст.	146 [145;149]	123 [122;127]	–15	0,72	157 [152;161]	123 [122;127]	–22	0,68	0,8
ДАД24, мм рт. ст.	86 [84;87]	76 [75;79]	–14	0,74	96 [95;98]	76 [75;79]	–19	0,66	0,8
САДд, мм рт. ст.	147 [146;148]	127 [126;128]	–13	0,8	160 [158;162]	127 [126;128]	–20	0,68	0,78
ДАДд, мм рт. ст.	88 [87;91]	77 [77;79]	–12	0,82	98 [95;99]	77 [76;78]	–19	0,7	0,82
САДн, мм рт. ст.	151 [149;154]	127 [125;127]	–16	0,78	147 [146;154]	122 [121;124]	–20	0,7	0,84
ДАДн, мм рт. ст.	93 [92;94]	76 [75;77]	–13	0,86	96 [94;98]	73 [72;74]	–23	0,66	0,64
ИБ САДд, %	56 [55;67]	34 [31;36]	–40	0,68	72 [66;75]	34 [30;35]	–58	0,58	0,7
ИБ САДн, %	61 [59;62]	31 [30;32]	–51	0,7	78 [70;85]	31 [30;32]	–56	0,6	0,72
ИБ ДАДд, %	52 [51;54]	28 [27;29]	–44	0,72	78 [70;85]	29 [28;30]	–63	0,54	0,64
ИБ ДАДн, %	51 [48;53]	27 [26;28]	–45	0,74	75 [74;80]	27 [26;28]	–61	0,56	0,72
ВарСАДд, мм рт. ст.	12 [11;13]	10 [9;11]	–17	0,8	14 [13;16]	10 [9;12]	–26	0,7	0,8
ВарСАДн, мм рт. ст.	11 [10;12]	9,5 [9;10]	–17	0,8	16 [14;17]	11 [10;13]	–33	0,66	0,74
ВарДАДд, мм рт. ст.	11 [10;12]	9 [8;10]	–18	0,78	13 [12;14]	10 [9;11]	–27	0,64	0,76
ВарДАДн, мм рт. ст.	12 [11;13]	9 [8;10]	–25	0,7	11 [10;12]	8,3 [8;10]	–36	0,58	0,78
ВУП САД, мм рт. ст.	43 [40;44]	33 [32;34]	–18	0,78	51 [50;54]	39 [36;41]	–22	0,62	0,84
ВУП ДАД, мм рт. ст.	35 [34;36]	27 [26;28]	–22	0,72	51 [47;53]	31 [30;32]	–32	0,64	0,8
СУП САД, мм рт. ст./ч	18 [17;19]	14 [12;15]	–25	0,7	17 [16;18]	14 [12;15]	–21	0,7	0,82
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	15 [14;17]	12 [11;13]	–21	0,68	16 [14;19]	12 [11;14]	–24	0,68	0,86

Примечание/Note: Δ – разница показателей в % по сравнению с исходными, p1 и p2 – статистическая значимость различий показателей до и через 24 недели лечения, p3 – статистическая значимость межгрупповых различий (Δ – difference in indicators in % compared to baseline, p1 and p2 – statistical significance of differences in indicators before and after 24 weeks of treatment, p3 – statistical significance of intergroup differences)

Нами было установлено более значимое улучшение показателей СМАД у больных с подобным фенотипом. Вероятно, данные результаты подтверждают более высокую эффективность и целесообразность применения именно ФК со старта терапии, как и регламентируют современные клинические рекомендации.

В то же время клинические эффекты Амл/Ол-М были продемонстрированы вне зависимости от генетических особенностей пациентов: при всех трех выделенных полиморфизмах гена CYP2C9 выявлена высокая антигипертензивная эффективность терапии. Тем не менее статистически значимые позитивные изменения СМАД регистрировались в подгруппах с аллелем CYP2C9 *1/*1. Можно полагать, что невысокая распространенность аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 в группах затрудняет получение достоверных результатов, что совпадает с данными других российских исследователей [14]. Причиной этому могут являться особенности биотрансформации Ол-М: в этих процессах не участвует система цитохрома P450, а его превращение из пролекарства в активный метаболит происходит в слизистой оболочке кишечника путем гидролиза [8]. В свою очередь, биотрансформация Амл происходит с помощью изофермента CYP3A4, полиморфные варианты которого нами не определялись. Кроме того, полученные результаты исследования отчасти могут быть обусловлены тем, что Ол-М является высокоселективным БРА, и в сравнении с другими

представителями этого класса, чтобы заблокировать 50% АТ1-рецепторов к ангиотензину II, требуется меньшая его концентрация: в 1,2 раза, чем телмисартана, в 12 раз, чем лозартана [15]. Таким образом, фармакологические особенности Ол-М, в том числе в комбинации с Амл, позволяют успешно применять его у широкого круга пациентов, в частности, при сочетании АГ с СД2 и НАЖБП.

Заключение

У пациентов с АГ, СД2 и НАЖБП в сравнении с лицами без стеатоза печени, на момент включения в исследование регистрировались более высокие значения офисных САД и ДАД, что потребовало коррекции доз назначенных антигипертензивных препаратов в процессе наблюдения. Вместе с тем применение ФК Амл/Ол-М сопровождалось статистически более выраженными позитивными изменениями параметров СМАД у больных с НАЖБП в отличие от пациентов с изолированной АГ. Положительные эффекты проводимой терапии наблюдались при всех выделенных полиморфизмах гена CYP2C9, что дает возможность применения данной ФК вне зависимости от носительства какого-либо из этих аллельных вариантов. Полученные в ходе наблюдения результаты позволяют предположить, что ФК Амл/Ол-М может быть успешно использована для лечения АГ у лиц с СД2 и НАЖБП независимо от полиморфизма гена CYP2C9.

Список литературы/ References:

- Cowie CC. Diabetes Diagnosis and Control: Missed Opportunities to Improve Health: The 2018 Kelly West Award Lecture. *Diabetes Care*. 2019 Jun;42(6):994-1004. <https://doi.org/10.2337/dci18-0047>
- Kasper P, Martin A, Lang S et al. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review. *Clin Res Cardiol*. 2021 Jul;110(7):921-937. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01709-7>
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010 – 2022 гг. Сахарный диабет. 2023;26(2):104-123. <https://doi.org/10.14341/DM13035>
- [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2):104-123. (in Russ.). <https://doi.org/10.14341/DM13035>
- Баланова ЮА, Шальнова СА, Имаева АЗ и др. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019;15(4):450-66. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466>
- [Balanova YA, Shalnova SA, Imayeva AE et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSE-RF-2 Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(4):450-466 (in Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466>
- Недогода СВ, Сабанов АВ. Достижение целевого артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией на фоне антигипертензивной терапии в условиях реальной клинической практики. Российский кардиологический журнал. 2018;111:100-109. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-100-109>
- [Nedogoda SV, Sabanov AV. Achievement of target blood pressure in patients with arterial hypertension on the background of antihypertensive therapy in real clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;111:100-109. (in Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-100-109>
- Кобалава ЖД, Конради АО, Недогода СВ и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>
- [Kobalava ZHD, Konradi AO, Nedogoda SV et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines* 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (in Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>
- Кисляк ОА, Жернакова ЮВ, Аксенова АВ, Чазова ИЕ. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии: применение фиксированных комбинаций в лечении больных артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2024;21(1):5-13. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-1-5-13>
- [Kisliak OA, Zhernakova JV, Aksenova AV, Chazova IE. Russian medical society expert consensus on arterial hypertension: use of fixed combinations in the treatment of patients with arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2024;21(1):5-13. (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-1-5-13>
- Синицина ИИ, Боярко АВ, Темирбулатов ИИ. Клиническая фармакогенетика блокаторов рецепторов ангиотензина II. Фармакогенетика и фармакоэкономика. 2020;1(1):19-25. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2020-1-19-25>
- [Sinitina II, Boyarko AV, Temirbulatov II. Clinical pharmacogenetics of angiotensin II receptor blockers. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2020;1(1):19-25. (in Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2020-1-19-25>
- Луконин ИА, Скибицкий ВВ, Фендрикова АВ и др. Эффективность комбинированной антигипертензивной фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертензией, сочетанной с сахарным диабе-
- том 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени. Системные гипертензии. 2022;19(1):31-38. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-1-31-38>
- [Lukonin IA, Skibitsky VV, Fendrikova AV et al. Efficiency of combined antihypertensive pharmacotherapy in patients with arterial hypertension, combined with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease. *Systemic Hypertension*. 2022;19(1):31-38. (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-1-31-38>
- Ивашкин ВТ, Маевская МВ, Жаркова МС и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(4):104-140. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140>
- [Ivashkin VT, Maevskaya MV, Zharkova MS et al. Clinical Practice Guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(4):104-140. (in Russ.). <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140>
- Fresneda S, Abbate M, Busquets-Cortés C et al. Sex and age differences in the association of fatty liver index-defined non-alcoholic fatty liver disease with cardiometabolic risk factors: a cross-sectional study. *Biol Sex Differ*. 2022 Nov 4;13(1):64. <https://doi.org/10.1186/s13293-022-00475-7>
- Стаценко МЕ, Стрельцова АМ. Суточный профиль артериального и центрального аортального давления у пациентов с артериальной гипертензией и неалкогольной жировой болезнью печени. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2023;4(1):61-67. <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2023-4-1-61-67>
- [Statsenko ME, Streletsova AM. Daily profile of arterial and central aortic pressure in patients with arterial hypertension and non-alcoholic fatty liver disease. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2023;4(1):61-67. (in Russ.). <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2023-4-1-61-67>
- Ram CV, Sachson R, Littlejohn T et al. Management of hypertension in patients with diabetes using an amlodipine-, olmesartan medoxomil-, and hydrochlorothiazide-based titration regimen. *Am J Cardiol*. 2011 May 1;107(9):1346-52. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.12.045>
- Мирзаев КБ, Федоринов ДС, Иващенко ДВ, Сычев ДА. Мультиэтнический анализ кардиологических фармакогенетических маркеров генов цитохрома P450 и мембранных транспортеров в российской популяции. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019;15(3):393-406. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-3-393-406>
- [Mirzaev KB, Fedorinov DS, Ivashchenko DV, Sychev DA. Multi-Ethnic Analysis of Cardiac Pharmacogenetic Markers of Cytochrome p450 and Membrane Transporters Genes in the Russian Population. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(3):393-406. (in Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-3-393-406>
- Mire DE, Silfani TN, Pugsley MK. A review of the structural and functional features of olmesartan medoxomil, an angiotensin receptor blocker. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2005 Nov;46(5):S85-93. <https://doi.org/10.1097/01.fjc.0000180902.78230.f0>