



¹ Первый
Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

² Российская
медицинская
академия
непрерывного
профессионального
образования,
Москва

Оптимизация фармакотерапии артериальной гипертензии у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата с учетом фармакогенетических особенностей

К.М. Муратов¹, Е.В. Ших, д.м.н., проф., член-корреспондент РАН¹,
Ж.М. Сизова, д.м.н., проф.¹, Н.И. Лapidус, к.м.н.¹, А.С. Рязанов, д.м.н., проф.²

Адрес для переписки: Наталья Ильинична Лapidус, nat_lap@mail.ru

Для цитирования: Муратов К.М., Ших Е.В., Сизова Ж.М. и др. Оптимизация фармакотерапии артериальной гипертензии у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата с учетом фармакогенетических особенностей. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (25): 44–51.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-25-44-51

Актуальность. В настоящее время при оказании медицинской помощи пациентам используется персонализированный подход, основываемый на индивидуальном подборе фармакотерапии с учетом особенностей организма, включая фармакогенетические. В этом случае можно достичь наибольшей эффективности терапии и избежать нежелательных реакций при взаимодействии лекарственных препаратов. Артериальная гипертензия (АГ) занимает одну из лидирующих позиций среди сердечно-сосудистых заболеваний, а у людей старше 60 лет встречается более чем в 60% случаев. При этом наличие заболеваний опорно-двигательного аппарата (ОДА) у этой категории пациентов в амбулаторно-поликлинической практике врача встречается более чем в 40% случаев, что обуславливает прием одновременно нескольких лекарственных средств. Наиболее часто назначаемыми по поводу болевого синдрома при заболеваниях ОДА препаратами являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Согласно клиническим рекомендациям «Артериальная гипертензия у взрослых» 2024 г., при лечении больных АГ наиболее часто используют препараты из группы блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), однако их совместный прием с НПВП может приводить к снижению антигипертензивного эффекта.

Цель. Изучить полиморфизм гена CYP2C9 у пациентов с АГ и заболеваниями ОДА, а также оценить влияние генотипов CYP2C9 на эффективность и безопасность комбинированной терапии блокаторами РААС и НПВП.

Материал и методы. Исследование полиморфизма гена CYP2C9 по аллельным вариантам CYP2C9*1/*1, CYP2C9*2 и CYP2C9*3 выполнялось у 30 пациентов с АГ и заболеваниями ОДА. Генотипирование проводили методом ПЦР–ПДРФ (полимеразная цепная реакция – полиморфизм длин рестрикционных фрагментов). В зависимости от генотипа были сформированы две группы (группа 1 – 23 пациента с нормальной скоростью метаболизма с аллелями CYP2C9*1/*1 и CYP2C9*1/*2; группа 2 – 7 пациентов с замедленным метаболизмом: 5 – носители мутантного аллеля CYP2C9*1/*3 и 2 – носители одного мутантного аллеля CYP2C9*3/*3). В качестве антигипертензивной терапии применяли блокатор РААС лозартан, по поводу болевого синдрома – НПВП мелоксикам. Контрольная группа включала 27 пациентов с АГ и заболеваниями ОДА, получавших лозартан и кетопрофен, которым генотипирование не проводилось. Динамику артериального давления оценивали при офисном измерении и с помощью суточного мониторингирования артериального давления, изменение уровня болевых ощущений – по визуально-аналоговой шкале и цифровой рейтинговой шкале боли (Numeric Rating Scale, NRS) до начала лечения и по завершении терапии.



Результаты. Генотип $*1/*1$ и $*1/*2$ выявлен у 76,7% больных АГ, генотипы $*1/*3$ и $*3/*3$ – у 23,3%. У пациентов с замедленным метаболизмом лозартана его антигипертензивный эффект был менее выражен по сравнению с пациентами из других анализируемых групп, в то время как анальгетический эффект мелоксикама оказался более значимым.

Заключение. Носительство аллелей $*3$ гена *CYP2C9* ассоциировано с пониженной эффективностью антигипертензивной терапии и усилением анальгетического эффекта НПВП, что необходимо учитывать при подборе антигипертензивной терапии больным АГ с сопутствующими заболеваниями ОДА.

Ключевые слова: нестероидный противовоспалительный препарат, артериальная гипертензия, коморбидность, полиморфизм *CYP2C9*

Введение

В амбулаторно-поликлинической практике врача-терапевта сочетание артериальной гипертензии (АГ) и заболеваний опорно-двигательного аппарата (ОДА) встречается более чем в 40% случаев [1]. Эта сочетанная патология является одной из ведущих причин утраты трудоспособности в мире, а количество пациентов с этой коморбидной патологией с каждым годом увеличивается [2]. По данным эпидемиологических исследований в США, примерно 12–20 млн человек одновременно принимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и антигипертензивные препараты, а в целом НПВП назначают более чем трети больных, страдающих АГ [3, 4]. Европейские исследователи также обращают внимание на высокую частоту сочетания АГ и заболеваний суставов, которые были выявлены среди 36% пожилых пациентов [5].

В таких случаях наличие у больных сочетанной патологии обуславливает необходимость назначения комбинированной фармакотерапии. При этом лекарственные взаимодействия становятся актуальной проблемой, так как они могут значимо изменять фармакодинамическую эффективность назначаемых лекарственных препаратов или быть причиной нежелательных лекарственных реакций [6].

При сочетании АГ с заболеваниями ОДА пациенты вынуждены дополнительно принимать НПВП по поводу болевого синдрома при заболеваниях костно-мышечной системы [7]. В опубликованных научных работах высказываются сомнения в целесообразности комбинированного применения блокаторов РААС и НПВП в связи с их возможным отрицательным межлекарственным взаимодействием, приводящим к снижению терапевтического эффекта НПВП из-за угнетения синтеза простагландинов. Кроме того, уменьшение почечного кровотока, снижение скорости клубочковой фильтрации приводит к задержке натрия в организме и ослабляет таким образом вазодилатирующий и натрийуретический эффект блокаторов РААС, что препятствует реализации гипотензивного действия [8, 9]. Известно, что и блокаторы РААС, и НПВП влияют на функцию почек, повреждая их, вплоть до развития острой почечной недостаточности [9, 10]. Более того, в ряде работ четко указана взаимосвязь между приемом

НПВП и развитием АГ. Так, по результатам работ Nurses' Health Study (NHS) I и II, риск возникновения АГ у женщин, регулярно принимающих НПВП, возрастает на 30–60% [11, 12]. Известно, что длительное применение НПВП пациентами старше 60 лет является независимым фактором риска развития АГ. Среди пациентов с АГ на фоне курсовой терапии НПВП возможность контроля артериального давления (АД) ухудшается на 30%, при этом уровень АД повышается в среднем на 5,4 мм рт. ст. [13].

Согласно данным различных рандомизированных клинических исследований (РКИ), частота развития или обострения АГ, потребовавших госпитализации на фоне приема различных НПВП, достигает 6% [14, 15]. Наибольшему риску недостаточного контроля АД подвержены лица пожилого возраста, страдающие АГ и заболеваниями почек [16].

Основным методом профилактики обострения АГ у принимающих НПВП больных считается адекватный контроль АД и своевременное назначение или коррекция антигипертензивной терапии. Однако результаты многочисленных РКИ свидетельствуют о том, что при приеме неселективных НПВП (индометацин, пироксикам и напроксен в средних терапевтических дозах и ибупрофен в высокой дозе) снижается эффективность действия некоторых антигипертензивных лекарственных средств (ЛС), особенно ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) [15]. Метаанализ серии исследований, в которых изучено взаимодействие НПВП и иАПФ (8 РКИ), показал, что в таком случае повышение АД составляет $6,6 \pm 3,4$ мм рт. ст. [17].

В настоящее время хорошо известно, что генетические особенности пациентов могут в большой степени быть причиной как недостаточной эффективности лекарственных средств, так и развития нежелательных реакций. Полиморфные участки генов белков, участвующих в фармакокинетике или фармакодинамике ЛС, называются полиморфными маркерами или аллельными вариантами [18, 19]. Для НПВП таким маркером является *CYP2C9*, который кодирует основной фермент биотрансформации НПВП в печени [20, 21]. *CYP2C9* играет важную роль в метаболизме большинства НПВП, но наибольшей частотой и значимостью обладают два медленных аллеля *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*, приводящие к снижению



ферментативной активности CYP2C9 [22, 23]. У носителей аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 выявляются более высокие значения максимальной концентрации НПВП, периода их полувыведения, площади под фармакокинетической кривой по сравнению с лицами с генотипом CYP2C9*1/*1 [20].

Генетический полиморфизм изоформы CYP2C9 значительно изменяет фармакокинетику НПВП: повышаются значения плазменных концентраций, происходит замедление скорости метаболизма и снижение клиренса препаратов [24]. В других исследованиях показано, что мутация CYP2C9*3 в частности приводит к более медленному метаболизму ЛС, что вызывает более выраженный терапевтический эффект для лиц с этим полиморфизмом [25].

Эти данные легли в основу опубликованных в 2020 г. Консорциумом по внедрению фармакогенетики в клиническую практику (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC) рекомендаций относительно коррекции дозы некоторых НПВП (целекоксиб, флурбипрофен, ибупрофен, лорноксикам, мелоксикам, пироксикам, теноксикам) и выбора препарата внутри группы [16].

Различия в распределении аллелей CYP2C9 обуславливают вариабельность клиренса ЛС и риск развития побочных эффектов. Например, при носительстве аллельного варианта CYP2C9*3 может быть снижен метаболизм отдельных субстратов белка-фермента до 90%, что приводит к накоплению препаратов и повышению их токсичности [26, 27]. На практике это особенно важно учитывать при приеме не только

НПВП, но и ЛС с узким терапевтическим окном – таких как лозартан [28, 29]. Полиморфизмы гена CYP2C9 (*2 и *3) могут влиять на фармакокинетику и фармакодинамику этих препаратов, повышая риск недостаточной антигипертензивной реакции и, напротив, усиливая анальгетический эффект, что важно учитывать при лечении пациентов с АГ и заболеваниями ОДА.

В условиях амбулаторно-поликлинической практики при использовании комбинации блокаторов рецепторов к ангиотензину (БРА) II, в частности лозартана, и НПВП происходит клинически значимое взаимодействие. При этом в литературе практически не встречаются работы по изучению влияния НПВП на метаболизм лозартана, что затрудняет работу практического врача. В связи с этим актуальным представляется определение частоты полиморфизма гена CYP2C9 по аллельным вариантам CYP2C9*1/*1, CYP2C9*2 и CYP2C9*3, а также сравнение показателей динамики АД у пациентов с однонуклеотидным полиморфизмом гена 2C9 и принимающих лозартан и НПВП, что позволит оценить безопасность данной комбинации и оптимизировать фармакотерапию АГ у пациентов с заболеваниями ОДА.

Целью настоящего исследования было изучение влияния полиморфизма гена CYP2C9 у пациентов с АГ и заболеваниями ОДА и генотипов CYP2C9 на эффективность и безопасность комбинированной терапии блокаторами РААС (лозартан) и НПВП (мелоксикам).

Материал и методы

Исследование проведено на базе ГБУЗ г. Москвы «Городская поликлиника № 2 ДЗМ». В исследование включены 57 амбулаторных пациентов с АГ 1 и 2 степени и заболеваниями ОДА (табл. 1). Пациенты женского пола составили 47 (82,5%) человек, мужского пола – 10 (17,5%), средний возраст – $75,03 \pm 6,3$ года, средняя длительность АГ – $11,5 \pm 4,2$ года. Диагноз АГ, степень, стадия установлены согласно национальным клиническим рекомендациям «Артериальная гипертензия у взрослых» (2024).

По характеру сопутствующего заболевания ОДА пациенты были разделены на группы: с разными видами артроза – 35 (61,4%) человек, с остеохондрозом позвоночника – 15 (26,3%) человек, разными формами артрита – 5 (8,8%) человек, другими заболеваниями опорно-двигательного аппарата – 2 (3,5%) человека.

В исследование не включены пациенты с АГ 3 степени, которым требовалось назначение комбинированной терапии антигипертензивными ЛС. Для дальнейшего участия в исследовании были отобраны только те пациенты, у которых другие сопутствующие заболевания (язва желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхиальная астма, сахарный диабет, хронический пиелонефрит и другие) были в состоянии ремиссии. Пациенты, которые нуждались в назначении активной терапии по поводу имеющихся сопутствующих заболеваний, в исследование не включены, поскольку это могло повлиять на результаты исследования.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с артериальной гипертензией и заболеваниями опорно-двигательного аппарата

Показатель		Количество больных, n (%)	
Пол	мужской	10 (17,5)	
	женский	47 (82,5)	
Средний возраст, лет		75,03 ± 6,3	
Длительность АГ, лет	до 5 лет	12 (21,1)	
	от 5 до 10 лет	30 (52,6)	
	более 10 лет	15 (26,3)	
Средняя длительность АГ, лет		8,3 ± 3,6	
АГ	стадия	I стадия	38 (66,7)
		II стадия	19 (33,3)
	степень	1 степень	46 (80,7)
		2 степень	11 (19,3)
Заболевания ОДА	M19 Разные виды артроза	35 (61,4)	
	M42 Остеохондроз позвоночника	15 (26,3)	
	M13.9 Артрит неуточненный	5 (8,8)	
	Другие заболевания ОДА	2 (3,5)	
Средняя длительность заболеваний ОДА, лет		12,1 ± 5,9	



Определение уровня АД проводилось несколькими способами: с помощью офисного измерения АД на визитах и суточного мониторирования артериального давления (СМАД) в течение 24 ч. Оценивались динамика среднесуточных показателей офисного АД, среднесуточные дневные и ночные показатели систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), а также динамика среднесуточных дневных и ночных САД и ДАД. Для измерения уровня болевых ощущений использовались визуально-аналоговая шкала (ВАШ) и цифровая рейтинговая шкала боли (Numeric Rating Scale, NRS).

Генотипирование по CYP2C9 (*1, *2, *3) было выполнено методом ПЦР-ПДРФ (полимеразная цепная реакция – полиморфизм длин рестрикционных фрагментов). Для анализа применялась полимеразная цепная реакция с детекцией в режиме реального времени (Real-Time PCR) на платформе CFX96 Touch (Bio-Rad, США) с использованием реагентов «SNP-Скрин» (ЗАО «Синтол», Россия). Образцы дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) выделяли из венозной крови (9 мл, пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА), применяя фенольный метод с использованием протеиназы К и набора «ДНК-Экстран-1». Первичные праймеры подбирали с помощью программы Primer Select 4.05 (DNASTAR Inc., США).

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием прикладных программ Microsoft® Excel 2010 и SPSS 11.5. Распространенность полиморфизма гена по полученным собственным данным сравнивали с реальными данными в популяциях. Предполагалось, что полученные частоты генотипов не должны статистически отличаться от популяционных. Для сравнения использовали закон Харди – Вайнберга, который описывает взаимоотношения между частотами встречаемости аллелей в исходной популяции и частотой генотипов, включающих эти аллели в дочерней популяции.

Распределение частот генотипов в популяции описано уравнением $p^2 + 2pq + q^2 = 1$, в котором p^2 и q^2 – частоты (доли) гомозиготных генотипов (соответственно доминантных и рецессивных), а $2pq$ – доля гетерозигот. В свою очередь, p – частота доминантного аллеля, q – частота рецессивного аллеля в популяции. В сумме p и q также дают единицу ($p + q = 1$). Проверка проводилась с помощью критерия χ^2 . Значения считались статистически недостоверными при $p > 0,05$.

Для оценки различий частот мутантных аллелей и генотипов полиморфного маркера в выборках пациентов использовался критерий χ^2 или точный тест Фишера. При оценке выборки $p \geq 0,05$ различия считались маловероятными и статистически не достоверными. При $p < 0,05$ различия считались достоверными.

При оценке непрерывных переменных указывали количество случаев, среднее значение (М), стандартное отклонение (m), минимум, максимум, медиану (Me).

Для сравнения количественных признаков парной выборки использовали t-тест Стьюдента и альтернативный непараметрический критерий Манна – Уитни (U-тест).

Для выявления тесной связи между количественными показателями в группах использовали непараметрический метод – коэффициент ранговой корреляции Спирмена. В полученных показателях различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

До распределения в группы лечения 30 пациентам, отобранном случайным образом из 57 включенных в исследование, было выполнено генотипирование для определения генетического полиморфизма CYP2C9.

Далее пациенты были разделены на три группы (табл. 2):

- группа 1 – 23 пациента с нормальной скоростью метаболизма («нормальные метаболизаторы») с аллелями CYP2C9*1/*1 и CYP2C9*1/*2;
- группа 2 – 7 пациентов с замедленным метаболизмом («медленные метаболизаторы»): 5 пациентов – носители мутантного аллеля CYP2C9*1/*3 и 2 – носители одного мутантного аллеля CYP2C9*3/*3;
- группа 3 (контрольная, генотипирование не проводилось) – 27 пациентов.

Пациенты первых двух групп получали фиксированную схему лечения в течение 10 дней – лозартан, 50 мг в сутки, и мелоксикам, 7,5 мг в сутки; контрольной группы – лозартан, 50 мг в сутки, совместно с кетопрофеном, 100 мг, 2 раза в сутки. Контрольные оценочные визиты были проведены в первый и десятый дни терапии.

Сравнительный анализ динамики офисного измерения АД больных, находящихся на терапии лозартан + мелоксикам, показал, что у больных АГ в группе «медленных метаболизаторов» отмечено повышение САД (+15,5%, $p < 0,05$) по сравнению с больными АГ в группе «нормальных метаболизаторов» (-0,6%, $p = 0,05$); динамика ДАД в группе больных АГ – «медленных метаболизаторов» и группе больных АГ – «нормальных метаболизаторов» составила +6,2% и +0,9% соответственно ($p < 0,05$).

Анализ динамики показателей СМАД у пациентов, принимающих комбинацию ЛС лозартан + мелоксикам,

Таблица 2. Метаболический статус по CYP2C9 у пациентов с артериальной гипертензией и заболеваниями опорно-двигательного аппарата

Группа	CYP2C9 Arg144Cys	CYP2C9 Ile359Leu	CYP2C9 генотип	Количество пациентов, n	%	Статус
1	Arg/Arg	Ile/Ile	*1/*1	20	77	Нормальные метаболизаторы
2	Arg/Cys	Ile/Ile	*1/*2	3		
3	Arg/Arg	Ile/Leu	*1/*3	5	23	Медленные метаболизаторы
4	Arg/Arg	Leu/Leu	*3/*3	2		



в зависимости от метаболического статуса представлен в табл. 3.

Среднее значение САД за сутки в группе «нормальных метаболизаторов» исходно составило $148,2 \pm 4,27$ мм рт. ст., а на 10-е сутки лечения – $146,3 \pm 3,51$ мм рт. ст., исходно среднесуточное ДАД в этой же группе составило $93,3 \pm 2,12$ мм рт. ст., на фоне терапии – $91,9 \pm 1,98$ мм рт. ст. В контрольной группе до начала лечения среднее значение САД было $148,6 \pm 5,03$ мм рт. ст., а среднее значение ДАД – $93,6 \pm 3,02$ мм рт. ст., после 10 дней комбинированной терапии значения САД и ДАД составили $134,1 \pm 4,17$ и $86,1 \pm 3,45$ мм рт. ст. соответственно. В группе «медленных метаболизаторов» исходные средние значения САД и ДАД составили $142,1 \pm 6,35$ и $93,1 \pm 2,38$ мм рт. ст., на 10-е сутки лечения эти показатели возросли до $147,9 \pm 5,77$ и $95,7 \pm 2,46$ мм рт. ст. соответственно.

Таким образом, с помощью анализа динамики результатов офисного измерения АД у пациентов с различным метаболическим статусом продемонстрировано, что в группе «нормальных метаболизаторов» и в контрольной группе отмечалось снижение уровней САД и ДАД относительно исходных значений. В то же время у пациентов в группе «медленных метаболизаторов» уровни САД и ДАД были значимо выше исходных показателей.

Согласно результатам офисного измерения частоты сердечных сокращений в динамике у пациентов с различным метаболическим статусом, не отмечено значимых изменений на фоне проводимой терапии. В группе «медленных метаболизаторов» антигипертензивный эффект лозартана статистически достоверно был меньше по сравнению с эффектом в группе «нормальных метаболизаторов» и контрольной группе, отмечено также повышение этих показателей в среднем по группе.

Согласно анализу результатов СМАД у пациентов с различным метаболическим статусом, средние значения суточного САД и ДАД у «медленных метаболизаторов» не только не снизились на фоне терапии, а, наоборот, превысили исходные показатели (САД выросло с $142,4 \pm 6,35$ до $147,9 \pm 5,77$ мм рт. ст.; ДАД с $93,1 \pm 2,38$ до $95,7 \pm 2,46$ мм рт. ст.) и были выше, чем в группе «нормальных метаболизаторов» и контрольной группе (табл. 3). То есть отмечено снижение антигипертензивного эффекта лозартана или его отсутствие у пациентов с полиморфными генами CYP2C9*2 и CYP2C9*3.

Динамика средних значений САД ночного в группе «медленных метаболизаторов» была также значимо выше аналогичных показателей в сравниваемых группах (табл. 4).

Таблица 3. Результаты суточного мониторингирования артериального давления

Показатель	«Нормальные метаболизаторы» CYP2C9*1/*1 и CYP2C9*1/*2 (группа 1)		«Медленные метаболизаторы» CYP2C9*1/*3 и CYP2C9*3/*3 (группа 2)		Контрольная группа (группа 3)	
	До начала лечения	На 10-е сутки лечения	До начала лечения	На 10-е сутки лечения	До начала лечения	На 10-е сутки лечения
Среднее значение САД сут., мм рт. ст.	$148,2 \pm 4,27$	$146,3 \pm 3,51$	$142,4 \pm 6,35$	$147,9 \pm 5,77$	$148,6 \pm 5,03$	$134,1 \pm 4,17$
р внутри группы	0,05		0,05		0,04	
Среднее значение ДАД сут., мм рт. ст.	$93,3 \pm 2,12$	$91,9 \pm 1,98$	$93,1 \pm 2,38$	$95,7 \pm 2,46$	$93,6 \pm 3,02$	$86,1 \pm 3,45$
р внутри группы	0,05		0,05		0,05	
Среднее значение САД дневное сут., мм рт. ст.	$151,2 \pm 4,57$	$148,3 \pm 3,25$	$147,6 \pm 5,38$	$150,8 \pm 4,76$	$152,3 \pm 4,17$	$140,3 \pm 5,14$
р внутри группы	0,05		0,05		0,03	
Среднее значение ДАД дневное сут., мм рт. ст.	$94,9 \pm 2,28$	$92,6 \pm 2,08$	$93,9 \pm 2,81$	$97,6 \pm 2,68$	$94,8 \pm 3,55$	$88,1 \pm 4,15$
р внутри группы	0,05		0,05		0,05	
Среднее значение САД ночное сут., мм рт. ст.	$144,2 \pm 5,56$	$141,4 \pm 3,28$	$141,8 \pm 5,16$	$145,7 \pm 4,68$	$142,3 \pm 3,71$	$131,4 \pm 5,67$
р внутри группы	0,05		0,05		0,04	
Среднее значение ДАД ночное сут., мм рт. ст.	$89,9 \pm 3,45$	$87,7 \pm 3,87$	$88,8 \pm 3,17$	$90,2 \pm 2,51$	$89,8 \pm 2,65$	$86,6 \pm 3,44$
р внутри группы	0,05		0,05		0,04	

Таблица 4. Динамика средних значений систолического и диастолического давления по результатам суточного мониторингирования артериального давления

Показатель	«Нормальные метаболизаторы»	«Медленные метаболизаторы»	Контрольная группа	р		
				p ¹⁻²	p ²⁻³	p ¹⁻³
Динамика ср. значения сут. САД	$-2,4 \pm 1,9$	$5,7 \pm 2,7$	$-13,2 \pm 4,1$	0,04	0,04	0,04
Динамика ср. значения сут. САД, Л%	$1,5 \pm 1,1$	$4,65 \pm 2,4$	$8,9 \pm 1,9$	0,05	0,04	0,04
Динамика ср. значения сут. ДАД	$-2,8 \pm 1,3$	$2,6 \pm 1,8$	$-12,6 \pm 3,05$	0,04	0,04	0,05
Динамика ср. значения сут. ДАД, Л%	$3,01 \pm 1,4$	$2,79 \pm 1,5$	$8,5 \pm 2,6$	0,05	0,04	0,05
Динамика ср. знач. САД дневное сут., мм рт. ст.	$-3,4 \pm 1,9$	$3,8 \pm 1,6$	$-8,6 \pm 1,7$	0,05	0,04	0,04
Динамика ср. знач. САД дневное сут., мм рт. ст., Л%	$2,25 \pm 1,7$	$2,59 \pm 1,7$	$5,71 \pm 1,3$	0,05	0,04	0,04
Динамика ср. знач. САД ночное сут., мм рт. ст.	$-3,54 \pm 1,8$	$3,2 \pm 1,2$	$-11,1 \pm 1,1$	0,04	0,04	0,04
Динамика ср. знач. САД ночное сут., мм рт. ст., Л%	$2,46 \pm 1,5$	$2,27 \pm 1,4$	$7,34 \pm 1,5$	0,06	0,04	0,04
Динамика ср. знач. ДАД дневное сут., мм рт. ст.	$-2,09 \pm 1,8$	$4,5 \pm 1,2$	$-6,1 \pm 2,2$	0,04	0,04	0,04
Динамика ср. знач. ДАД дневное сут., мм рт. ст., Л%	$2,22 \pm 1,2$	$4,84 \pm 2,1$	$4,1 \pm 1,9$	0,05	0,05	0,05
Динамика ср. знач. ДАД ночное сут., мм рт. ст.	$-2,1 \pm 1,6$	$2,2 \pm 1,3$	$-3,4 \pm 1,8$	0,05	0,05	0,05
Динамика ср. знач. ДАД ночное сут., мм рт. ст., Л%	$2,36 \pm 1,3$	$2,5 \pm 1,7$	$2,02 \pm 1,6$	0,05	0,04	0,05

Примечание. Л% (Load Index) – индекс времени (% измерений, при которых АД превышает установленные пороговые/нормальные значения).



Динамика среднего значения ДАД дневного была аналогичной динамике перечисленных выше показателей: наиболее высокие цифры отмечались в группе «медленных метаболизаторов» с тенденцией к повышению средних значений относительно исходных показателей (табл. 4).

Динамика среднего значения ДАД ночного была аналогична выявленной общей тенденции: максимальный уровень ДАД отмечен в группе «медленных метаболизаторов» с повышением средних значений относительно исходных показателей.

В результате анализа показателей по результатам СМАД установлено, что в группе «медленных метаболизаторов» также заметно снижен гипотензивный эффект по сравнению со всеми анализируемыми группами в отношении динамики суточного ДАД и динамики суточного САД.

Анализ влияния комбинированной фармакотерапии лозартан + мелоксикам у больных АГ 1–2 степени и заболеваниями ОДА с различным метаболическим статусом, обусловленным полиморфизмом гена CYP2C9, на основе полученных результатов СМАД показал, что в группе «медленных метаболизаторов» заметно снижен эффект гипотензивной терапии по сравнению с другими анализируемыми группами.

У пациентов АГ 1–2 степени и заболеваниями ОДА с различным метаболическим статусом проведена оценка влияния комбинированной терапии лозартан + мелоксикам на выраженность анальгетического эффекта мелоксикама с использованием визуально-аналоговой шкалы оценки боли (ВАШ). Во всех группах исследования преобладали пациенты с более длительным анамнезом болевого синдрома, а выраженность болевого синдрома была преимущественно > 2 баллов, но < 2,5 баллов, то есть умеренной.

Результаты анализа показателей интенсивности боли по ВАШ показали, что у пациентов в группе «медленных метаболизаторов» достоверно более выражен анальгетический эффект (показатель боли после лечения был равен нулю у всех пациентов) по сравнению с группой «нормальных метаболизаторов». У пациентов контрольной группы отмечался гипотензивный эффект, сопоставимый по уровню с группой «нормальных метаболизаторов», но более выраженный, чем в группе «медленных метаболизаторов». При этом выраженность анальгетического эффекта была сопоставима с показателями в группе «медленных метаболизаторов», но несколько выше, чем в группе «нормальных метаболизаторов». Такие результаты, по-видимому, определяются соотношением носителей генотипов аллелей генов CYP2C9 в данной группе пациентов и особенностями метаболизма кетопрофена.

Таким образом, на основании изложенных выше результатов можно сформулировать следующие выводы:

- у «медленных метаболизаторов» динамика снижения АД на фоне терапии лозартаном была менее выражена по сравнению с группой «нормальных метаболизаторов» и контрольной группой;
- анальгетический эффект мелоксикама был наиболее выраженным в группе пациентов – носителей аллеля *3 (к 10-му дню лечения по ВАШ показатель боли составил 0 у всех пациентов этой группы);
- у пациентов с нормальным метаболизмом и в контрольной группе отмечено снижение болевого синдрома, но менее выраженное, чем у пациентов – носителей аллеля *3;
- побочные эффекты могут чаще встречаться в группе «медленных метаболизаторов», требуя коррекции терапии.

Данные литературы также свидетельствуют о том, что некоторые НПВП обладают способностью снижать эффективность ряда антигипертензивных препаратов, включая блокаторы РААС [15]. Например, на фоне приема индометацина эффективность эналаприла в среднем снижалась на 45%, в то время как при приеме нифедипина с замедленным высвобождением удавалось успешно контролировать АД. При сравнении эффективности контроля АД на фоне приема эналаприла и амлодипина у больных АГ, получавших индометацин по 100 мг/сут, выявлено, что эффект амлодипина оставался фактически неизменным, но выраженность лечебного действия эналаприла достоверно снижалась, подъем САД составил в среднем 10,1, а ДАД – 4,9 мм рт. ст. [5]. Однако в литературе практически не встречаются данные о влиянии НПВП на эффективность БРА лозартана, который достаточно часто используется в амбулаторно-поликлинической практике. Полученные нами результаты позволяют предположить, что у пациентов – носителей мутантных аллелей CYP2C9*1/*3 и CYP2C9*3/*3 при назначении лозартана в комбинации с мелоксикамом происходило дополнительное снижение гипотензивного эффекта лозартана. Такое сочетанное отрицательное влияние носительства мутантного аллеля CYP2C9*1/*3 и CYP2C9*3/*3 и назначения мелоксикама на гипотензивный эффект лозартана необходимо учитывать при подборе терапии у коморбидных пациентов с АГ и заболеваниями ОДА.

Заключение

Носительство аллелей *3 и в меньшей степени *2 CYP2C9 снижает метаболизм лозартана и НПВП, что влечет за собой ослабление антигипертензивного эффекта лозартана и усиление анальгетического действия мелоксикама. Эти данные согласуются с международными рекомендациями Консорциума по внедрению фармакогенетики в клиническую практику по снижению доз препаратов у носителей «медленных» аллелей. Следовательно, определение генотипа CYP2C9 перед началом терапии у данной категории пациентов может способствовать снижению риска нежелательных реакций и повышению клинической эффективности.



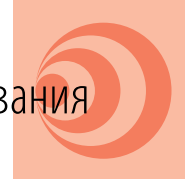
Результаты исследования подтверждают клиническую значимость генотипирования по CYP2C9 у пациентов с АГ и сопутствующими заболеваниями ОДА, получающих комбинацию лозартана и мелоксикама. Персонализированный подход

к терапии позволяет оптимизировать выбор препаратов и их дозировок, минимизируя риски и повышая эффективность лечения. ☺

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Integrated care for older people. Guidelines on community-level interventions to manage declines in intrinsic capacity. Geneva: WHO, 2017.
2. Сарвилина И.В., Данилов А.Б., Ткачева О.Н. и др. Влияние хронической боли при остеоартрите на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и современные способы их лекарственной профилактики. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2023; 123 (5): 20–30.
3. Harley C., Wagner S. The prevalence of cardiovascular risk factors in patients prescribing anti-inflammatory drugs: data from managed care. Clin. Ther. 2003; 25 (1): 139–149.
4. Singh G., Fort J., Goldstein J., et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-1 study. Am. J. Med. 2006; 119 (3): 255–266.
5. Родионов А.В. Нестероидные противовоспалительные препараты и артериальная гипертензия: актуальность проблемы и тактика ведения пациентов. Лечащий врач. 2013; 2: 25.
6. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Драпкина О.М. Основные принципы комбинированной медикаментозной терапии – фокус на межлекарственное взаимодействие. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021; 20 (7): 172–178.
7. Воловикова О.Н., Михайлова Е.И. Роль фармакогенетики в развитии персонализированной медицины при заболеваниях внутренних органов. Проблемы здоровья и экологии. 2012; 2: 13–18.
8. Piszczatoski C.R., Smith S.M. Pharmacological considerations when treating hypertensive patients for osteoarthritis. Expert Opin. Pharmacother. 2022; 23 (15): 1673–1676.
9. Грибакина О.Г., Колыванов Г.Б., Литвин А.А. и др. Фармакокинетические взаимодействия лекарственных веществ, метаболизируемых изоферментом цитохрома P450 CYP2C9. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2016; 1: 21–32.
10. Грибакина О.Г., Колыванов Г.Б., Литвин А.А. и др. Оценка фармакокинетического взаимодействия афобозола с ферментом CYP2C9 на лекарственном субстрате цитохрома P450. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015; 78 (12): 18–22.
11. Curhan G., Willet W., Rosner B., Stampfer M. Frequency of analgesic use and risk of hypertension in younger woman. Arch. Intern. Med. 2002; 162 (19): 2204–2208.
12. Forman J., Stampfer M., Curhan G. Non-narcotic analgesic dose and risk of incident hypertension in US women. Hypertension. 2005; 46 (3): 500–507.
13. Котова О.В. Нежелательные явления нестероидных противовоспалительных препаратов: возможные варианты выхода из ситуации. Consilium Medicum. 2017; 19 (2.2): 85–90.
14. Silverstein F., Faich G., Goldstein J., et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib versus nonsteroidal antiinflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib long-term arthritis safety study. JAMA. 2000; 284 (10): 1247–1255.
15. Каратеев А.Е. Дестабилизация артериальной гипертензии как осложнение терапии нестероидными противовоспалительными препаратами: значение проблемы. Современная ревматология. 2018; 2: 64–72.
16. Theken K.N., Lee C.R., Gong L., et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C9 and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. Clin. Pharmacol. Ther. 2020; 108 (2): 191–200.
17. Villa J., Cano A., Franco D., et al. Clinical relevance of drug interactions between nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) and antihypertensives. Aten. Primaria. 2014; 46 (9): 464–474.
18. King R.S., Ghosh A.A., Wu J. Inhibition of human phenol and estrogen sulfotransferase by certain non-steroidal anti-inflammatory agents. Curr. Drug Metab. 2006; 7 (7): 745–753.
19. Li L., Zhou X., Ching W.K., Wang P. Predicting enzyme targets for cancer drugs by profiling human metabolic reactions in NCI-60 cell lines. BMC Bioinformatics. 2010; 11: 501.
20. Леонова М.В., Алимова Э.Э. Фармакогенетика нестероидных противовоспалительных препаратов: существующие проблемы для клинической практики. Медицинский совет. 2018; 21: 204–209.
21. Wang Y., Yi X.-D., Lu H.-L. Influence of CYP2C9 and COX-2 genetic polymorphisms on clinical efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in treatment of ankylosing spondylitis. Med. Sci. Monit. 2017; 23: 1775–1782.
22. Cho C.K., Kang P., Park H.J., et al. Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling of piroxicam with regard to CYP2C9 genetic polymorphism. Arch. Pharm. Res. 2022; 45 (5): 352–366.
23. Kim Y.H., Kang P., Cho C.K., et al. Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling for prediction of celecoxib pharmacokinetics according to CYP2C9 genetic polymorphism. Arch. Pharm. Res. 2021; 44 (7): 713–724.
24. Sangkuhl K., Claudio-Campos K., Cavallari L.H., et al. PharmVar GeneFocus: CYP2C9. Clin. Pharmacol. Ther. 2021; 110 (3): 662–676.



25. Cornett E.M., Turpin M.A., Pinner A., et al. Pharmacogenomics of pain management: the impact of specific biological polymorphisms on drugs and metabolism. *Curr. Oncol. Rep.* 2020; 22 (2): 18.
26. Tornio A., Backman J.T. Cytochrome P450 in pharmacogenetics: an update. *Adv. Pharmacol.* 2018; 83: 3–32.
27. Zanger U.M., Turpeinen M., Klein K., Schwab M. Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation. *Anal. Bioanal. Chem.* 2008; 392 (6): 1093–1108.
28. Bock C., Tomazou E.M., Brinkman A.B., et al. Quantitative comparison of genome-wide DNA methylation mapping technologies. *Nat. Biotechnol.* 2010; 28 (10): 1106–1114.
29. Sinitsina I.I., Boyarko A.V., Temirbulatov I.I., et al. CYP2C9 gene polymorphisms influence on antihypertensive effectiveness and hypouricemic effect of losartan among patients with arterial hypertension: an observational study. *Drug Metab. Pers. Ther.* 2022; 38 (2): 163–168.

Optimization of Pharmacotherapy of Arterial Hypertension in Patients with Diseases of the Musculoskeletal System, Taking into Account Pharmacogenetic Features

K.M. Muratov¹, E.V. Shih, PhD, Prof., Corr. Member of RAS¹, Zh.M. Sizova, PhD, Prof.¹, N.I. Lapidus, PhD¹, A.S. Ryazanov, PhD, Prof.²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

Contact person: Natalia I. Lapidus, nat_lap@mail.ru

Relevance. Contemporary medical practice increasingly relies on a personalized approach based on individualized pharmacotherapy tailored to patient-specific characteristics, including pharmacogenetic factors. Such an approach maximizes therapeutic efficacy while minimizing the risk of adverse drug reactions and clinically significant drug–drug interactions associated with polypharmacy. Arterial hypertension (AH) remains one of the leading cardiovascular disorders, affecting more than 60% of individuals over 60 years of age. At the same time, the presence of diseases of the musculoskeletal system (ODA) in this category of patients in the outpatient practice of the doctor occurs in more than 40% of cases, which causes the reception of several drugs simultaneously. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most commonly prescribed drugs for pain syndrome in ODA diseases. According to the Clinical Recommendations ‘Arterial Hypertension in Adults’, 2024, in the treatment of patients with hypertension, drugs from the group of blockers of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) are most often used; however, co-administration of them with NSAIDs may lead to a decrease in the antihypertensive effect.

Aim. To investigate the distribution of the CYP2C9 polymorphic variants in patients with AH and musculoskeletal disorders and to evaluate the influence of CYP2C9 genotypes on the efficacy and safety of combination therapy with RAAS blockers and NSAID.

Material and methods. CYP2C9 genotyping for the CYP2C9*1/*1, CYP2C9*2, and CYP2C9*3 allelic variants was performed in 30 patients with arterial hypertension and musculoskeletal disorders using polymerase chain reaction–restriction fragment length polymorphism (PCR–RFLP) analysis. According to CYP2C9 genotype, patients were assigned to two groups: Group 1 included 23 patients with normal metabolic activity carrying the CYP2C9*1/*1 or CYP2C9*1/*2 genotypes, whereas Group 2 comprised seven patients with reduced metabolic activity, including five carriers of the CYP2C9*1/*3 genotype and two carriers of the CYP2C9*3/*3 genotype. The RAAS blocker losartan was used as antihypertensive therapy, and NSAID meloxicam was used for pain syndrome. A control group of 27 patients with arterial hypertension and musculoskeletal disorders, in whom CYP2C9 genotyping was not performed, received losartan in combination with ketoprofen. Blood pressure changes were assessed by office blood pressure measurement and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. Changes in pain intensity were evaluated using the Visual Analogue Scale and the Numeric Rating Scale (NRS) before treatment initiation and after 10 days of therapy.

Results. Genotype *1/*1 and *1/*2 was detected in 76.7% of patients with hypertension, genotypes *1/*3 and *3/*3 – in 23.3%. The antihypertensive effect of losartan was less pronounced in patients with slow metabolism compared to patients from other analyzed groups, while the analgesic effect of meloxicam was more significant, demonstrating a more substantial analgesic response to NSAID therapy.

Conclusion. Carriage of CYP2C9 gene *3 alleles is associated with reduced efficacy of antihypertensive therapy and increased analgesic effect of NSAIDs, which should be taken into account when choosing antihypertensive therapy for patients with hypertension and concomitant diseases.

Keywords: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, arterial hypertension, comorbidity, CYP2C9 polymorphism