



ФАРМАКОГЕНЕТИКА

Антигипертензивная эффективность и безопасность амлодипина у больных с различными генотипами по полиморфному маркеру C3435T гена ABCB1

Д.А. Сычев,¹ Н.В. Ших,² Е.А. Гришина,¹ Е.Г. Калле,¹ К.А. Рыжикова,¹ Т.Е. Морозова²

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Цель. Изучить антигипертензивную эффективность и переносимость амлодипина у больных артериальной гипертензией (АГ) I-II степени с различными генотипами по полиморфному маркеру C3435T гена ABCB1.

Материал и методы. В открытое проспективное клиническое исследование были включены 100 больных АГ I-II степени (45 мужчин и 55 женщин в возрасте от 45 до 58 лет; в среднем 48,8±8,3 года), которые получали амлодипин (начальная доза — 5 мг/сут) в течение 12 недель. Генотипирование по полиморфному маркеру C3435T гена ABCB1 проводили методом ПЦР-ПДРФ (полимеразная цепная реакция и полиморфизм длины рестрикционных фрагментов). До и после лечения выполняли суточное мониторирование артериального давления (СМАД).

Результаты. У 17 больных выявили генотип CC гена ABCB1, у 53 — генотип CT, у 30 — генотип TT. Частота достижения целевого АД у пациентов с TT генотипом была достоверно выше, чем у больных с CC генотипом (43,3% и 11,8%, соответственно). Увеличение дозы до 10 мг потребовалось 6 (11,3%) больным с генотипом CT и 9 (52,9%) — с генотипом CC. Офисное систолическое АД снизилось в среднем на 7,36% у больных с генотипом CC, на 8,40% — с генотипом CT и на 9,07% — с генотипом TT, диастолическое АД — на 4,12%, 4,98% и 5,46% соответственно. Частота нежелательных побочных реакций составила 35,3% у пациентов с генотипом CC, 11,3% — с генотипом CT и 6,7% — с генотипом TT. При многофакторном анализе

ANOVA выявлены достоверные различия между группами пациентов с генотипами CC и TT по степени снижения систолического АД ($p=0,02$), антигипертензивной эффективности ($p=0,02$), потребности в увеличении дозы амлодипина ($p=0,04$) и частоте нежелательных реакций ($p=0,05$).

Заключение. У больных АГ I-II степени с генотипом TT по полиморфному маркеру C3435T гена ABCB1 можно ожидать более высокой антигипертензивной эффективности амлодипина в сочетании с хорошим профилем безопасности, в то время как у пациентов с генотипом CC выше вероятность развития нежелательных реакций на фоне более низкой антигипертензивной эффективности.

Ключевые слова. Фармакогенетика, ген ABCB1, полиморфный маркер C3435T, полиморфизм гена, артериальная гипертензия, амлодипин, эффективность, переносимость, амлодипин.

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (3), 49-53.

Несмотря на значительные успехи в лечении сердечно-сосудистых заболеваний и наличие большого количества современных антигипертензивных препаратов, обладающих высокой эффективностью и органопротективными свойствами и улучшающими прогноз, проблема оптимизации фармакотерапии артериальной гипертензии (АГ) остается актуальной, так как количество пациентов с неконтролируемой АГ с каждым годом увеличивается [1]. К препаратам выбора для долгосрочной фармакотерапии АГ относят диуретики, β -адреноблокаторы, блокаторы рецепторов ангиотензина II, ингибиторы ангиотензин-

Адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

превращающего фермента и антагониста кальция (АК) [2-4]. Последние на протяжении многих лет занимают одно из ведущих мест в мире по частоте назначения пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями и широко распространены на российском рынке [5]. Одним из наиболее изученных и широко применяемых в клинической практике АК дигидропиридинового ряда является представитель третьего поколения амлодипин, который на протяжении более 10 лет входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств, а также в обязательный медико-экономический стандарт медицинской помощи пациентам с АГ [6]. Высокая эффективность амлодипина установлена в многочисленных крупных контролируемых исследованиях, в том числе ALLHAT [7], VALUE [8], ACCOMPLISH [9] и др.

Хотя амлодипин в целом безопасен и хорошо переносится, около 20% пациентов прекращают прием препарата из-за нежелательных побочных реакций (НПР), прежде всего периферических отеков (лодыжки, голени и иногда на тыльной стороне кистей), возникающих вследствие вазодилатации. При лечении АК дигидропиридинового ряда может также наблюдаться покраснение лица и верхних конечностей, которые связаны с рефлекторной активацией симпатoadреналовой системы в ответ на системную вазодилатацию [10].

Причины недостаточного контроля АГ и развития НПР разнообразны. Наряду с такими факторами, как возраст, сопутствующие заболевания, полипрагмазия, большое внимание в последнее время уделяется генетическим особенностям пациентов, которые могут во многом (до 50% индивидуальной чувствительности) определять фармакологический ответ на лекарственные средства [11,12]. Амлодипин является субстратом гликопротеина Р, активность которого кодируется геном *ABCB1*. Гликопротеин Р – это белок, расположенный внутри цитоплазматических мембран клеток и осуществляющий эффлюкс лекарственных средств из клеток. У пациентов с генотипом ТТ по полиморфному маркеру *C3435T* гена *ABCB1* активность гликопротеина Р, а скорее всего и его количество, на цитоплазматической мембране эндотелиоцитов гематоэнцефалического барьера снижены, что приводит к замедленному выходу субстратов гликопротеина Р из эндотелиоцитов в кровь [13].

Целью исследования было изучить антигипертензивную эффективность и переносимость амлодипина у больных АГ I-II степени с различными генотипами по полиморфному маркеру *C3435T* гена *ABCB1*.

Материал и методы

В открытое несравнительное проспективное клиническое исследование включали мужчин и женщин в возрасте старше 18 лет с АГ I-II степени. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании, протокол которого был одобрен комитетом по этике Первого МГМУ им. И.М.Сеченова (Протокол №02-15 от 18.02.15).

Критериями не включения были АГ 3 степени, неконтро-

лируемая АГ, нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда или инсульт в течение предыдущих 6 мес, хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса (NYHA), обострение хронических воспалительных или других заболеваний, требующих коррекции медикаментозной терапии, активные заболевания печени, сахарный диабет в стадии декомпенсации, хроническая болезнь почек 4-5 стадии, хронический алкоголизм, наркотическая зависимость и психические расстройства, непереносимость амлодипина и противопоказания к его назначению, одновременный прием препаратов, которые метаболизируются цитохромом P450 3A4, беременность и лактация.

Амлодипин (Амлотоп®; Штада, Россия) добавляли к ранее проводимой, но недостаточно эффективной антигипертензивной терапии. Начальная доза препарата составляла 5 мг/сут. Через 2 недели дозу препарата увеличивали до 10 мг/сут при недостаточной эффективности или оставляли прежней при достижении целевого АД (<140/90 мм рт. ст.). Длительность наблюдения составила 12 недель.

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

- отличная – снижение АД до целевых значений (<140/90 мм рт. ст.);
- хорошая – снижение АД более чем на 10 мм рт. ст., но более 140/90 мм рт. ст.;
- удовлетворительная – снижение АД менее чем на 10 мм рт. ст.;
- неудовлетворительная – отсутствие динамики АД.

Переносимость оценивали на основе анализа жалоб и физического обследования, а также анкетирования по методу В.М. Цветова [14]. Переносимость считали отличной при отсутствии НПР, удовлетворительной – при развитии НПР, которые потребовали коррекции дозы препарата, неудовлетворительной – при развитии НПР, потребовавших отмены препарата.

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

Генотипирование по полиморфному маркеру C3435T гена ABCB1. У каждого больного брали 100 мкл венозной крови. ДНК выделяли стандартным фенольным методом с протеинкиназой K. Генотипирование проводили методом ПЦР-ПДРФ (полимеразная цепная реакция и полиморфизм длин рестрикционных фрагментов). На первой стадии фрагменты гена, содержащие полиморфные участки, амплифицировали на программируемом термостате “Термик MC2” (НПФ ДНК-Технология, Россия). Затем продукты ПЦР подвергали обработке эндонуклеазами рестрикции II типа (рестриктазами). Праймеры для ПЦР подобраны с помощью программы PrimerSelect 4.05©1993-2000 DNASTAR Inc. и синтезированы в ЗАО “Синтол” (Россия). Промежуточные и окончательные результаты получали с помощью электрофореза в вертикальных акриламидных гелях (5% гель длиной 5 см для продуктов амплификации и 10% гель длиной 15 см для продуктов расщепления рестриктазами при напряженности электрического поля 10 В/см). Время, необходимое для разделения фрагментов ДНК, подбирали экспериментально. Длину фрагментов анализировали путем сравнения с маркерной ДНК. После окончания фореа гели окрашивали раствором бромистого этидия (50 нг/мл) и анализировали в ультрафиолетовом свете (312 нм).

Статистическая обработка результатов. Для определения значимости межгрупповых различий использовали U-критерий Манна-Уитни для количественных переменных. Для сравнения трех независимых групп количественных данных использовали однофакторный

ТАБЛИЦА 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметры	Все пациенты (n=100)	Генотип СС (n=17)	Генотип СТ (n=53)	Генотип ТТ (n=30)
Возраст, лет	48,8±8,3	47,8±7,4	49,2±8,6	48,6±7,6
Мужчины, n (%)	45 (45,0)	10 (58,8)	25 (47,2)	16 (53,3)
АГ 1 степени, n	75	12	38	22
АГ 2 степени, n	25	5	15	8
ИМТ, кг/м ²	31,5±5,2	31,8±4,2	32,4±6,0	29,9±4,8
Офисное САД, мм рт. ст.	147,8±8,3	146,9±8,4	147,6±7,3	148,9±8,3
Офисное ДАД, мм рт.ст.	87,5±7,5	89,5±7,9	87,8±6,9	85,2±7,4
Курение, n (%)	40 (40,0)	7 (41,2)	20 (37,7)	13 (43,3)

Примечание: здесь и в табл. 3, 4 данные представлены в виде $M \pm m$, если не указано иное. АГ – артериальная гипертония, ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД.

ТАБЛИЦА 2. Антигипертензивная эффективность амлодипина у больных АГ с различными генотипами по полиморфному маркеру С3435Т гена ABCB1, n (%)

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

Примечание: показатели значимости межгрупповых различий методом Манна-Уитни: $p=0,06$ для СС против СТ, $p=0,04$ для СС против ТТ, $p=0,5$ для СТ против ТТ, метод Крускала-Уоллиса – $p=0,04$

дисперсионный анализ Крускала-Уоллиса (ANOVA). Для оценки достоверности различия средних для двух групп применяли критерий Стьюдента. Различия расценивали как значимое при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование были включены 100 пациентов (45 мужчин и 55 женщин в возрасте от 45 до 58 лет) с АГ I-II степени (табл. 1). Примерно у половины из них выявили генотип СТ гена ABCB1, а у трети – генотип ТТ. Частота достижения целевого офисного АД у пациентов с генотипом ТТ была достоверно выше, чем у больных с генотипом СС (43,3% и 11,8%, соответственно) (табл. 2). Кроме того, наличие генотипа ТТ ассоциировалось с более значительным снижением среднего офисного систолического и диастолического АД (табл. 3). Достоверных изменений частоты сердечных сокращений (ЧСС) отмечено не было. Увеличение дозы амлодипина до 10 мг потребовалось 6 (11,3%) больным с генотипом СТ и 9 (52,9%) – с генотипом СС, в то время как у всех пациентов с генотипом ТТ лечение амлодипином было продолжено в дозе 5 мг. С помощью мето-

да многофакторного анализа Крускала-Уоллиса выявлены достоверные различия между группами пациентов с генотипами СС и ТТ по таким показателям, как степень снижения систолического АД ($p=0,02$), показатель антигипертензивной эффективности ($p=0,02$) и потребность в увеличении дозы ($p=0,04$). Динамика среднесуточных показателей АД была наиболее выраженной у пациентов с генотипом ТТ и наименьшей – у пациентов с генотипом СС (табл. 4).

В целом переносимость амлодипина была отличной у 84 больных, удовлетворительной – у 8, неудовлетворительной – у 8. Нежелательные эффекты отмечались у 16 пациентов, в том числе отеки в области лодыжек и голеней – у 12 и покраснение лица и верхних конечностей – у 4. Частота НПР была самой высокой у пациентов с генотипом СС (в основном периферические отеки) и самой низкой – с генотипом ТТ (гиперемия кожи) (рис. 1).

Обсуждение

Результаты исследования дополняют данные о фармакогенетике амлодипина, полученные ранее другими авторами. Так, в исследовании, которое проводилось в Китае, статистически значимых различий фармакокинетических и фармакодинамических параметров амлодипина у больных с различными генетическими полиморфизмами гена ABCB1, а также CYP3A4 и CYP3A5 выявлено не было, а клиническая эффективность препарата у пациентов с различными генотипами была сходной [15]. В то же время К. Kim и соавт. показали, что фармакокинетика амлодипина существенно зависит от генетического полиморфизма гена ABCB1, что во многом объясняет межиндивидуальные различия

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

Показатели	СС (n=17)	СТ (n=53)	ТТ (n=30)	Значение p			
				СС vs СТ	СС vs ТТ	СТ vs ТТ	Крускала-Уоллиса
ΔСАД, мм рт. ст.	-7,25±3,34	-8,65±3,39	-8,93±3,19	0,35	0,05	0,25	0,05
ΔСАД, %	-7,36±2,90	-8,40±3,10	-9,07±3,10	0,50	0,04	0,30	0,05
ΔДАД, мм рт.ст.	-6,47±1,62	-7,60±3,46	-8,37±3,53	0,06	0,06	0,45	0,06
ΔДАД, %	-4,12±1,20	-4,98±2,40	-5,46±2,70	0,07	0,06	0,65	0,07
ΔЧСС в минуту	-3,42±0,80	-2,30±0,40	-3,07±0,70	0,25	0,06	0,06	0,35
ΔЧСС, %	-4,57±0,20	-3,15±0,30	-4,17±0,50	0,50	0,10	0,08	0,25
Отличная и хорошая эффективность, %	47,1	67,0	76,7	0,02	0,02	0,05	0,05
Потребность в увеличении дозы, n (%)	9 (52,9)	6 (11,3)	0	0,05	0,04	0,35	0,05

ТАБЛИЦА 4. Динамика среднесуточного АД в течение 12 недель у больных АГ с различными генотипами по полиморфному маркеру C3435T гена ABCB1

Показатели	CC (n=17)	CT (n=53)	TT (n=30)	Значение p			
				CC vs CT	CC vs TT	CT vs TT	Крускала-Уоллиса
ΔСАД, мм рт. ст.	-10,31±4,01	-11,23±5,89	-15,11±6,97	0,60	0,04	0,05	0,04
ΔСАД, %	-7,33±2,35	-7,73±3,43	-10,34±4,35	0,35	0,04	0,60	0,05
ΔДАД, мм рт.ст.	-10,11±7,21	-12,21±6,88	-18,33±7,88	0,25	0,02	0,25	0,03
ΔДАД, %	-9,84±3,75	-10,93±4,34	-20,35±4,85	0,60	0,025	0,03	0,02
ΔЧСС в минуту	-3,84±0,95	-2,64±0,72	-3,35±0,96	0,30	0,15	0,25	0,25
ΔЧСС, %	-4,94±0,36	-3,32±0,34	-4,74±0,46	0,30	0,20	0,25	0,25

ответа на амлодипин. Механизм снижения плазменных концентраций амлодипина при наличии полиморфизма гена *ABCB1* до конца не ясен. Можно предположить, что это связано с повышением экспрессии гена *ABCB1* и синтеза гликопротеина Р, который способствует ускорению выведения и снижения концентрации амлодипина в крови [16].

Результаты нашего исследования также свидетельствуют о наличии взаимосвязей между параметрами фармакодинамики амлодипина и полиморфизмом гена *ABCB1* по маркеру *C3435T*. Так, у больных с генотипом ТТ можно ожидать более высокую антигипертензивную эффективность амлодипина в сочетании с хорошим профилем безопасности и самой низкой частотой развития НПР. У больных с генотипом СС выше вероятность развития НПР на фоне более низкой антигипертензивной эффективности препарата. У больных с генотипом СТ эффективность лечения была высокой, однако вероятность развития НПР оказалась несколько выше, чем у пациентов с генотипом ТТ. Более высокая антигипертензивная эффективность амлодипина у больных с генотипом ТТ возможно связана со снижением экспрессии гена *ABCB1* и синтеза гликопротеина Р, что приводит к более полному всасыванию, замедлению выведения и повышению концентрации амлодипина в крови [16]. Объяснить выявленную ассоциацию генотипа СС с более частым развитием

НПР сложно. Необходимо дальнейшее изучения полиморфизмов других генов, в частности *CYP3A5* [17].

Заключение

Таким образом, эффективность и переносимость 12-недельной терапии амлодипином у пациентов с АГ I-II степени зависели от генотипа *ABCB1*. У больных с генотипом ТТ по полиморфному маркеру *C3435T* лечение амлодипином было более эффективным и переносилось лучше, чем у пациентов с генотипом СС. Полученные данные указывают на перспективность изучения полиморфизма гена *ABCB1* для персонализированной терапии амлодипином у представителей европеоидной расы.

1. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ошепкина Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в Российской популяции больных артериальной гипертензией. Кардиология 2014;10:4-12.
2. 2013 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013;31(7):1281-357.
3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Кардиологический вестник 2015;10(1):3-31.
4. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2016;37:2315-81.
5. Леонова М.В. Белоусов Д.Ю. Штейнберг Л.Л. и др. Анализ фармакотерапии артериальной гипертензии по результатам исследования ПИФАГОР III. Фарматека 2010;13(8):87-95.
6. "Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при первичной артериальной гипертензии (гипертензионной болезни)". Приказ МЗ РФ от 9 ноября 2012 г. №708н. <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/stranitsa-983/1-standardy-pervichnoy-mediko-sanitarnoy-pomoschi/klass-ix-bolezni-sistemy-krovoobrascheniya-i00-i99>
7. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin/schlorthalidone: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2000;283:1967-75.
8. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amloдипине: the VALUE randomized trial. Lancet 2004;363:2022-31.
9. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomized controlled trial. Lancet 2010;375:1173-81.
10. Кузес В.Г., Сычев Д.А., Фейсал А.А., Дмитриев В.А. Влияние индивидуальных особенностей пациентов на риск развития нежелательных лекарственных реакций. Вестник Росздрава 2011;6:59-63.
11. Дрибноходова О.П. Миронов К.О. Дунаева Е.А., Шипулин Г.А. Полиморфизмы генов, кодирующих транспортеры лекарственных средств *ABCB1* и *ABCG2* и исследование их методом пиросеквенирования. Экспер клин фармакол 2012;75(10):29-36.
12. Сычев Д.А., Муслимова О.В., Гаврисюк Е.В. и др. Фармакогенетические технологии персонализированной медицины: оптимизация применения лекарственных средств. TerraMedica 2011;1:4-9.
13. Bodor M, Kelly EJ, Ho RJ. Characterization of amloдипине. AAPS J 2005;7(1):E1-5.
14. Цветов В.М., Кетова Г.Г., Климова Е.В. Практическое применение инновационной системы организации дополнительного лекарственного обеспечения в поликлинике. Клиническая фармакология и рациональная фармакотерапия. М., 2006:36-8
15. Guo C, Pei QI, Tan H, et al. Effects of genetic factors on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of amloдипине in primary hypertensive patients. Biomed Rep 2015;3(2):195-200.



Рис. 1. Эффективность и переносимость амлодипина у больных с различными генотипами по полиморфному маркеру C3435T гена ABCB1. Различия между тремя группами были достоверными (p=0,05; метод Крускала-Уоллиса)

16. Kim KA, Park PW, Park JY. Effect of ABCB1 (MDR1) haplotypes derived from G2677T/C3435T on the pharmacokinetics of amlodipine in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63(1):53-8.
17. Huang Y, Wen G, Lu Y, et al. CYP3A4*1G and CYP3A5*3 genetic polymorphisms alter the antihypertensive efficacy of amlodipine in patients with hypertension following renal transplantation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2017;55(2):109-18.

Antihypertensive efficacy and safety of amlodipine in patients with different genotypes for C3435T of the ABCB1 gene

D.A. Sychev, N.V. Shih, E.A. Grishina, E.G. Kalle, K.A. Ryzhikova, T.E. Morozova

Aim. To study the antihypertensive efficacy and safety profile of amlodipine in patients with arterial hypertension and different genotypes for *C3435T* of the *ABCB1* gene.

Material and methods. We enrolled 100 hypertensive patients (45 males and 55 females, average age of 48.8 ± 8.3 years) into an open-label, prospective clinical study. All of them were treated with amlodipine at the starting dose of 5 mg daily for 12 weeks. We used PCR-RFLP (polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism) to study genotypes for *C3435T* of the *ABCB1* gene.

Results. CC, CT and TT genotypes of *ABCB1* were detected in 17, 53, and 30 patients, respectively. TT genotype was associated with a higher antihypertensive efficacy of

amlodipine compared with CC genotype (target blood pressure was achieved in 43.3% and 11.8% patients, respectively). At 2 weeks, amlodipine dose was doubled in 6 (11.3%) patients with CT genotype and 9 (52.9%) patients with CC genotype, while starting dose of amlodipine was effective in all patients with TT genotype. At 12 weeks, office systolic blood pressure in patients with CC, CT, and TT genotypes decreased by 7.36, 8.40, and 9.07%, respectively. Average reduction of diastolic blood pressure in the same groups of patients was 4.12%, 4.98%, and 5.46%, respectively. Adverse reactions occurred in 35.3% of patients with CC genotype, 11.3% of patients with CT genotype, and 6.7% of patients with TT genotype. ANOVA analysis showed statistically significant differences between patients with CC and TT genotypes in the systolic blood pressure reduction ($p=0.02$), the blood pressure control ($p=0.02$), the need in doubling of amlodipine dose ($p=0.04$), and the occurrence of adverse reactions ($p=0.05$).

Conclusion. In patients with arterial hypertension, TT genotype for *C3435T* of the *ABCB1* gene was associated with a higher antihypertensive efficacy and a better safety profile of amlodipine, compared with CC genotype.

Keywords. *Pharmacogenetics, ABCB1 gene, polymorphic marker C3435T, gene polymorphism, hypertension, amlodipine, efficacy, tolerability.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (3), 49-53.