

## ФАРМАКОГЕНЕТИКА

## Гипоурикемический эффект лозартана: ассоциация с генетическим полиморфизмом изофермента цитохрома P-450 CYP2C9

И.И. Синицина<sup>1</sup>, А.В. Боярко<sup>2</sup>, И.И. Темирбулатов<sup>1</sup>, Д.А. Сычев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, <sup>2</sup>ООО "Клиника ЛС", Москва

**Для корреспонденции:** И.И. Темирбулатов. Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, 125993, Москва, Баррикадная ул., 2/1, стр.1. temirbulatov.ilyas@gmail.com

**Для цитирования:** Синицина И.И., Боярко А.В., Темирбулатов И.И., Сычев Д.А. Гипоурикемический эффект лозартана: ассоциация с генетическим полиморфизмом изофермента цитохрома P-450 CYP2C9. *Клин фармакол тер* 2021;30(4):81-84. [Sinitsina I, Boyarko A, Temirbulatov I, Sychev D. The effect of genetic polymorphism of cytochrome P450 CYP2C9 on hypouricemic effect of losartan. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021;30(4):81-84. (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2021-4-81-84.

Гиперурикемия ассоциируется с повышением риска целого ряда заболеваний. Лозартан, помимо антигипертензивного эффекта, способствует снижению уровня мочевой кислоты. CYP2C9 играет ключевую роль в метаболизме препарата, а полиморфизмы гена, кодирующего это фермент, влияют на его фармакокинетику и фармакодинамику.

**Цель.** Изучить гипоурикемическое действие лозартана у пациентов с артериальной гипертензией I-II степени в зависимости от генетического полиморфизма изофермента цитохрома P-450 CYP2C9.

**Материал и методы.** В исследование были включены 87 пациентов (48 мужчин, 39 женщин; средний возраст 49,6 лет) с артериальной гипертензией I-II степени. На первом этапе исследования определяли концентрацию сывороточного уровня мочевой кислоты и проводили фармакогенетическое тестирование по аллельным вариантам гена *CYP2C9* (*CYP2C9\*2*, *CYP2C9\*3*) методом ПЦР. В первую группу были включены пациенты с генотипом *CYP2C9\*1/\*1*, а во вторую — гомо- и гетерозиготные носители вариантных аллелей *CYP2C9\*2* и *CYP2C9\*3*. В течение 12 недель пациенты обеих групп принимали лозартан. На втором этапе повторно измеряли сывороточный уровень мочевой кислоты и оценивали гипоурикемический эффект лозартана.

**Результаты.** Полиморфизм гена *CYP2C9* не оказывал влияния на сывороточный уровень мочевой кислоты, медиана которого составила 332 (275; 383) мкмоль/л у носителей *CYP2C9\*1/\*1* и 341 (271; 397) у пациентов с *CYP2C9\*2* или *CYP2C9\*3* ( $p=0,869$ ). У пациентов с исходной гиперурикемией (>360 мкмоль/л) при лечении лозартаном отмечено

статистически достоверное снижение уровня мочевой кислоты с 414 (381; 500) до 397 (341; 452) мкмоль/л ( $p=0,005$ ).

**Заключение.** Полиморфизм гена *CYP2C9* не оказывал влияния на концентрацию мочевой кислоты в сыворотке на фоне применения лозартана. Гипоурикемический эффект лозартана отмечался только у пациентов с исходной гиперурикемией.

**Ключевые слова.** Артериальная гипертензия, лозартан, мочевая кислота, гиперурикемия, *CYP2C9*, фармакогенетика.

Гиперурикемия широко распространена среди взрослого населения (около 17% в США и России). Кроме подагры гиперурикемия ассоциирована с целым рядом заболеваний. Так, повышение мочевой кислоты (МК) связано с развитием артериальной гипертензии и способствует переходу предгипертензии в гипертензию [1,2]. У пациентов с гиперурикемией риск развития инфаркта миокарда (ИМ) был повышен в 1,5 раза, а риск смерти от сердечно-сосудистых причин — в 1,6 раза [3]. При сывороточном уровне МК >6 мг/дл (>360 мкмоль/л) в два раза увеличивался риск развития хронической болезни почек [4]. Участвуя в процессе ремоделирования предсердий, гиперурикемия может способствовать увеличению риска возникновения фибрилляции предсердий [5,6]. При увеличении сывороточного уровня МК более 5,7 мг/дл (около 340 мкмоль/л) было отмечено также увеличение частоты лакунарного инсульта [7].

Блокаторы рецепторов ангиотензина II являются одними из препаратов выбора для лечения артериальной гипертензии [8].

Помимо антигипертензивного и органопротективного эффектов, которые свойственны всем сартанам, лозартан отличается способностью снижать сывороточный уровень мочевой кислоты [9]. Данным эффектом обладает молекула лозартана, а не его активный метаболит E-3174. Лозартан блокирует реабсорбцию мочевой кислоты в проксимальных канальцах почек и таким образом способствует увеличению ее экскреции с мочой. Важно отметить, что урикозурическое действие лозартана не сопровождается образованием камней в почках вследствие способности препарата повышать pH мочи, что приводит к повышению растворимости в ней МК [10]. Нефротпротективные свойства препарата частично могут объясняться именно гипоурикемическим эффектом [11]. Это свойство лозартана позволило Аме ри кан ской коллегии ревматологии рекомендовать его в качестве препарата выбора для лечения артериальной гипертонии у пациентов с подагрой.

По фармакокинетическим свойствам лозартан является пролекарством. Под влиянием изофермента цитохрома P450 CYP2C9 лозартан окисляется до активного метаболита E-3174, оказывающего гипотензивное действие [12]. Полиморфные аллели CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 обладают пониженной активностью, что приводит к уменьшению образования E-3174 [13].

Целью исследования было оценить гипоурикемическое действие лозартана у пациентов с артериальной гипертонией I-II степени в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9\*2 (+430C>T; rs799853) и \*3 (+1075A>C; rs1057910).

### Материал и методы

В исследование, проводившееся с 2018 по 2020 г. на базе терапевтического отделения поликлиники «ЛМС» г. Москвы включали пациентов в возрасте старше 18 лет с артериальной гипертонией I-II степени. Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и проводилось в соответствии с Хельсинской декларацией. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения были артериальная гипертония III степени, неконтролируемая артериальная гипертония, гемодинамически значимые пороки сердца, нестабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса, острый инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения в течение менее 6 мес до включения в исследование, другие хронические заболевания в стадии обострения или декомпенсации, алкоголизм, наркотическая зависимость, беременность, одновременный прием препаратов, являющихся субстратами цитохрома P450 CYP2C9, и непереносимость лозартана.

Фармакогенетическое тестирование проводилось на базе Научно-исследовательского центра (НИЦ) ФГБОУ ДПО РМАНПО. На первом этапе исследования оценивали основные показатели гемодинамики, определяли сывороточную концентрацию мочевой кислоты и аллельные варианты гена CYP2C9 (CYP2C9\*2, CYP2C9\*3). Носительство полиморфных маркеров CYP2C9\*2 (+430C>T, rs1799853) и CYP2C9\*3 (+1075A>C, rs1057910) определяли методом ПЦР в реальном времени. Затем все пациенты в течении 3 мес получали монотерапию лозартаном. Доза подбиралась лече-

щими врачами самостоятельно, независимо от исследователей. На втором этапе исследования, через 3 месяца, повторно измеряли сывороточный уровень мочевой кислоты и АД.

На основании результатов генотипирования пациентов распределяли на две группы: первая – пациенты с генотипом CYP2C9\*1/\*1 и вторая – гомо- и гетерозиготные носители вариантных аллелей CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3.

Статистическая обработка данных проводилась в программном пакете SPSS Statistics 22.0. Количественные переменные с нормальным распределением приведены в виде средних значений и стандартных отклонений, с распределением, отличающимся от нормального, – в виде медианы и интерквартильного размаха. Для анализа количественных переменных (концентрация мочевой кислоты в крови, доза лозартана) применяли критерий Манна-Уитни. Уровни мочевой кислоты до и после лечения сравнивали с помощью критерия Уилкоксона. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

В исследование были включены 87 пациентов с артериальной гипертонией, в том числе 48 мужчин и 39 женщин в возрасте от 29 до 74 лет (в среднем 49,6 лет).

У 57 из них был выявлен генотип CYP2C9 \*1/\*1, у 30 – вариантные аллели CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3, в том числе генотип CYP2C9\*1/\*2 у 16, CYP2C9\*1/\*3 у 10, CYP2C9\*2/\*2 у 2 и CYP2C9\*2/\*3 у 2. Достоверных отличий наблюдаемого распределения от ожидаемого согласно закону Харди-Вайнберга не выявлено ( $p > 0,05$ ).

У всех 87 пациентов, включенных в исследование, сывороточный уровень МК после 12-недельного лечения лозартаном достоверно не изменился: медиана его исходно составила 323 (280; 396) мкмоль/л, а через 12 недель – 333 (274; 392) мкмоль/л ( $p = 0,488$ ). Уровень мочевой кислоты снизился у 47 (54%) больных и увеличился у 40 (46%).

У 31 из 87 больных исходно было выявлено увеличение сывороточного уровня МК более 360 мкмоль/л. В этой подгруппе медиана его достоверно снизилась с 414 (381; 500) до 397 (341; 452) мкмоль/л ( $p = 0,005$ , с поправкой Бонферрони  $p < 0,025$ ). Снижение сывороточного уровня МК было отмечено у 22 (71%) из 31 пациента с гиперурикемией и увеличение у 9 (29%).

Сывороточный уровень МК и его динамика при лечении лозартаном не зависели от полиморфизма гена CYP2C9. Медианы исходного содержания МК составили 318 (279; 386) мкмоль/л у пациентов с генотипом CYP2C9\*1/\*1 и 332 (273; 402) мкмоль/л у носителей вариантных аллелей CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 ( $p = 0,869$ ), а после лечения – 332 (275; 383) и 341 (271; 397), соответственно ( $p = 0,869$ ) (табл. 1). Сходные результаты были получены у пациентов с гиперурикемией.

Средние дозы лозартана достоверно не отличались у пациентов с генотипом CYP2C9 \*1/\*1 и носителей полиморфных аллелей CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 как во всей выборке ( $45,6 \pm 19,5$  и  $43,7 \pm 19,3$  мг/сут, соответственно;  $p = 0,589$ ), так и среди пациентов с гиперурикемией ( $46,1 \pm 17,2$  и  $44,8 \pm 20,9$  мг/сут;  $p = 0,646$ ).

**ТАБЛИЦА 1. Динамика сывороточного уровня МК в зависимости от полиморфизма гена CYP2C9 во всей выборке и в подгруппе пациентов с исходным уровнем МК >360 мкмоль/л**

	Все пациенты (n=87)			Пациенты с гиперурикемией (n=31)		
	CYP2C9 *1/*1 (n=57)	CYP2C9 *2,*3 (n=30)	p	CYP2C9 *1/*1 (n=19)	CYP2C9 *2,*3 (n=12)	p
Мочевая кислота исходно, мкмоль/л	318 (279; 386)	332 (273; 402)	0,869	414 (381; 519)	414 (382; 486)	0,984
Мочевая кислота после лечения, мкмоль/л	332 (275; 383)	341 (271; 397)	0,869	377 (340; 459)	406 (367; 446)	0,562
Дельта (абс)	20 (-30; 41)	-15 (-40; 31)	0,272	39 (24; 49)	7 (-37; 101)	0,484
Дельта (%)	7 (-8; 12)	- 5 (-13; 11)	0,257	10 (6; 15)	2 (-9; 25)	0,535

### Обсуждение

Гипотензивный эффект лозартана обеспечивается в основном активным метаболитом E3174, который образуется под влиянием CYP2C9. Возможный гиперурикемический эффект лозартана, напротив, связывают с блокированием самим лозартаном URAT1, обеспечивающего реабсорбцию МК в проксимальных канальцах почек [14,15]. Ранее мы обнаружили влияние полиморфизма гена CYP2C9 на снижение АД при лечении лозартаном [16].

Мы предположили, что у носителей полиморфных аллелей гена CYP2C9 может наблюдаться более выраженный гипоурикемический эффект лозартана за счет увеличения концентрации неизмененного препарата, однако эта гипотеза не была подтверждена в настоящем исследовании. Гиперурикемический эффект мы наблюдали только у пациентов с гиперурикемией, которая была выявлена исходно только у 31 из 87 пациентов. Малый размер данной подгруппы не позволяет сделать какие-либо окончательные выводы.

В исследовании LAURA гипоурикемический эффект лозартана также был отмечен только у пациентов с исходной гиперурикемией и не определялся у пациентов с нормоурикемией [17]. В другие исследования, в которых был отмечен гипоурикемический эффект лозартана, также включали пациентов с исходной гиперурикемией или подагрой [18].

Средняя доза лозартана в нашем исследовании была низкой и составляла менее 50 мг/сут, что отражало наличие легкой или умеренной артериальной гипертензии у обследованных пациентов. Гипоурикемический эффект лозартана является дозо- и времязависимым [10], поэтому низкая доза препарата могла повлиять на результаты оценки динамики уровня МК. Однако в предыдущих исследованиях увеличение дозы лозартана с 50 до 100 мг/сут не приводило к дополнительному снижению содержания МК. В исследовании LAURA средняя доза лозартана (78,5 мг/сут) почти в два раза превышала таковую в нашем исследовании [17].

Ранее связь гипоурикемического эффекта лозартана была показана лишь с полиморфизмом гена URAT1, который является фармакодинамической мишенью лозартана [19]. Гены ферментов, участвующих в метаболизме препарата, изучены не были.

Хотя мы не обнаружили разницу концентраций МК у пациентов с различными генотипами CYP2C9, подобный анализ ранее не проводился. Требуются дальнейшие исследования в данном направлении в большей

выборке пациентов с артериальной гипертензией и гиперурикемией. Потенциальный гипоурикемический эффект лозартана может рассматриваться клиницистами как аргумент при выборе гипотензивного препарата у пациентов с сопутствующим повышением МК. Однако эффект этот, скорее всего, является слабо выраженным и может рассматриваться лишь как дополнение к другой медикаментозной терапии и модификации образа жизни.

### Заключение

Полиморфизм гена CYP2C9 не оказывал влияния на изменения уровня МК при лечении лозартаном. Достоверное снижение сывороточного уровня МК было выявлено лишь в подгруппе пациентов с исходной гиперурикемией.

### Конфликт интересов: нет.

1. Kuwabara M, Hisatome I, Niwa K, et al. Uric acid is a strong risk marker for developing hypertension from prehypertension: a 5-year Japanese Cohort Study. *Hypertension* 2018;71:78–86.
2. Grayson PC, Kim SY, LaValley M. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:102–10.
3. Tscharrre M, Herman R, Rohla M, et al. Uric acid is associated with long-term adverse cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Atherosclerosis* 2018;270:173–9.
4. Barkas F, Elisaf M, Liberopoulos E, Kalaitzidis R. Uric acid and incident chronic kidney disease in dyslipidemic individuals. *Curr Med Res Opin* 2018;34:1193–9.
5. Mantovani A, Rigolon R, Civettini A, et al. Hyperuricemia is associated with an increased prevalence of paroxysmal atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes referred for clinically indicated 24-h Holter monitoring. *J Endocrinol Invest* 2018;41:223–31.
6. Taufiq F, Li P, Miake J, Hisatome I. Hyperuricemia as a risk factor for atrial fibrillation due to soluble and crystallized uric acid. *Circ Reports* 2019;1:469–73.
7. Crosta F, Occhiuzzi U, Passalacqua G, et al. Association between the serum uric acid levels and lacunar infarcts in the elderly. *J Mol Neurosci* 2018;65:385–90.
8. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021–104.
9. Ripley E, Hirsch A. Fifteen years of losartan: what have we learned about losartan that can benefit chronic kidney disease patients? *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2010;3:93–8.
10. Sica D, Schoolwerth AC. Part 1. Uric acid and losartan. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11:475–82.
11. Miao Y, Ottenbros SA, Laverman GD, et al. Effect of a reduction in uric acid on renal outcomes during losartan treatment: A post hoc analysis of the reduction of endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus with the angiotensin II antagonist losartan trial. *Hypertension* 2011;58:2–7.
12. Sica DA, Gehr TWB, Ghosh S. Clinical pharmacokinetics of losartan. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:797–814.
13. Yasar U, Forslund-Bergengren C, Tybring G, et al. Pharmacokinetics of losartan and its metabolite E-3174 in relation to the CYP2C9 genotype. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71:89–98.
14. Iwanaga T, Sato M, Maeda T, et al. Concentration-dependent mode of interaction of angiotensin II receptor blockers with uric acid transporter. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;320:211–7.
15. Hamada T, Ichida K, Hosoyamada M, et al. Uricosuric action of losartan via the inhibition of urate transporter 1 (URAT 1) in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2008;21:1157–62.
16. Синицина И.И., Боярко А.В., Темирбулатов И.И. и др. Влияние полиморфизмов гена CYP2C9 на эффективность применения лозартана у пациентов с артериальной гипертензией I-II степеней. *Фарматека* 2021;28(3):57–61 [Sinitsina II, Boyarko AV, Temirbulatov II, et al. The influence of CYP2C9 gene polymorphisms on the efficacy of losartan in patients with grade I–II arterial

- hypertension. *Farmateka* 2021;28:57–61 (In Russ.).
17. Свищенко Е.П., Безродная Л.В., Горбась И.М. Клиническая и урикозурическая эффективность лозартана у больных с артериальной гипертензией. Результаты открытого многоцентрового клинического исследования LAURA. Артериальная гипертензия 2012;5:7–11 [Svischenko YeP, Bezrodnaya LV, Gorbasy IM. Clinical and uricosuric efficacy of losartan in patients with arterial hypertension. Results of LAURA open multicenter clinical trial. *Arterial'naya gipertenziya*, 2012;5:7–11 (In Russ.)].
  18. Wurznier G, Gerster JC, Chiolerio A, et al. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricaemia and gout. *J Hypertens* 2001;19:1855–60.
  19. Sun H, Qu Q, Qu J, et al. URAT1 gene polymorphisms influence uricosuric action of losartan in hypertensive patients with hyperuricemia. *Pharmacogenomics* 2015;16:855–63.

## The effect of genetic polymorphism of cytochrome P450 CYP2C9 on hypouricemic effect of losartan

I.I. Sinitsina<sup>1</sup>, A.V. Boyarko<sup>2</sup>, I.I. Temirbulatov<sup>1</sup>, D.A. Sychev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, <sup>2</sup>LMS Clinic, Moscow, Russia

Hyperuricemia is associated with an increased risk of multiple diseases. Losartan may reduce serum uric acid levels. Genetic polymorphism of cytochrome P450 CYP2C9 that plays a key role in losartan metabolism may affect its pharmacokinetics and pharmacodynamics.

**Aim.** To study the hypouricemic effect of losartan in patients with grade I-II arterial hypertension depending on genetic polymorphism of cytochrome P450 CYP2C9.

**Material and methods.** Eighty seven patients (48 males; mean age 49.6 years) with grade I-II arterial hypertension were enrolled in the prospective study. Initially, we measured serum uric acid levels and performed genetic testing for allelic vari-

ants of the CYP2C9 gene (*CYP2C9\*2*, *CYP2C9\*3*) by PCR. Patients were distributed into two groups (*CYP2C9\*1/\*1* genotype or homo- and heterozygous carriers of variant alleles *CYP2C9\*2* and *CYP2C9\*3*) and were treated with losartan for 12 weeks. At the end of treatment, serum uric acid levels were measured again to evaluate the hypouricemic effect of losartan.

**Results.** CYP2C9 gene polymorphism had no effect on serum uric acid levels. At the end of 12-week treatment with losartan, median serum acid levels were 332 (275; 383)  $\mu\text{mol/L}$  in carriers of *CYP2C9\*1/\*1* and 341 (271; 397)  $\mu\text{mol/L}$  in patients with *CYP2C9\*2* or *CYP2C9\*3* ( $p = 0.869$ ). In patients with hyperuricemia a statistically significant decrease in serum uric acid level from 414 (381; 500) to 397 (341; 452)  $\mu\text{mol/L}$  ( $p = 0.005$ ).

**Conclusion.** CYP2C9 gene polymorphism did not affect the serum uric acid concentration during losartan administration. The hypouricemic effect of losartan was found only in patients with baseline hyperuricemia.

**Keywords.** Arterial hypertension, losartan, uric acid, hyperuricemia, CYP2C9, pharmacogenetics.

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** I. Temirbulatov. Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Barrikadnaya 2/1-1, Moscow, 125993, Russia. temirbulatov.ilyas@gmail.com.

**To cite:** Sinitsina I, Boyarko A, Temirbulatov I, Sychev D. The effect of genetic polymorphism of cytochrome P450 CYP2C9 on hypouricemic effect of losartan. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021;30(4):81-84 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2021-4-81-84.