

Новые данные по фармакогенетике в развитии артериальной гипертензии и влиянию на эффективность амлодипина

Леонова М.В.

МОО «Ассоциация клинических фармакологов», Москва

Резюме. Представлен научный обзор о роли фармакогенетических маркеров CYP3A5 и P-гликопротеина в повышении артериального давления (АД) и развитии гипертензии. Экспрессия изоформы CYP3A5 в почках участвует в регуляции активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, альдостерона и реабсорбции натрия. Показано дополнительное значение в регуляции активности альдостерона генетического полиморфизма известного efflux-транспортёра P-гликопротеина, что также может повышать уровень АД. Антагонисты кальция и амлодипин являются субстратами для CYP3A5. В нескольких зарубежных и отечественном клинических исследованиях показано влияние экспрессии аллеля CYP3A5*1 и вариантного аллеля 3435T гена ABCB1 в более выраженном гипотензивном эффекте амлодипина, развитии вазодилатирующих побочных эффектах. При высокой экспрессии CYP3A5*1 выраженность гипотензивного эффекта амлодипина более высокая и сопровождается вазодилатирующими побочными эффектами.

Ключевые слова: изоформа CYP3A5; P-гликопротеин; альдостерон; артериальная гипертензия; амлодипин

Для цитирования:

Леонова М.В. Новые данные по фармакогенетике в развитии артериальной гипертензии и влиянию на эффективность амлодипина // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2018. – № 1. – С. 4–8. DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10001

New data on pharmacogenetics in development of arterial hypertension and effectiveness of amlodipine

Leonova M.V.

Association of clinical pharmacologists, Russian, Moscow

Abstract. Presented a review of pharmacogenetic markers CYP3A5 and P-glycoprotein and its role in increasing blood pressure and development of hypertension. Expression of the CYP3A5 isoform in the kidney is involved in the regulation of activity RAAS, aldosterone and sodium reabsorption. An additional value in the regulation of aldosterone activity of the genetic polymorphism of the known efflux-transporter of the P-glycoprotein is shown, which can also increase the level of blood pressure. Calcium antagonists and amlodipine are substrates for CYP3A5. Several foreign and domestic clinical research have shown the effect of the expression of the CYP3A5*1 allele and the variant 3435T allele of the ABCB1 gene in the more powerful hypotensive effect of amlodipine and development of vasodilatation side effects. With high expression of CYP3A5*1 the hypotensive effect of amlodipine is higher and accompanied by vasodilatation side effects.

Keywords: CYP3A5 isoform; P-glycoprotein; aldosterone; arterial hypertension; amlodipine

For citations:

Leonova MV. New data on pharmacogenetics in development of arterial hypertension and effectiveness of amlodipine. *Farmakogenetika i farmakogenomika*. 2018;1:4–8. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10001

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) охватывает почти треть взрослого населения во всём мире, что ложится глобальным бременем на здравоохранение и состояние здоровья людей. Хотя факторы образа жизни (например, избыточное потребление натрия и отсутствие физической активности) могут способствовать повышенному артериальному давлению (АД) и повышенному риску АГ, роль генетических факторов также может участвовать в патогенезе развития заболевания. В исследованиях ассоциации геномов с АГ были выявлены многие генетические варианты, которые могут быть связаны с гипертензией [1, 2], гены-маркёры ферментов и пептидов, участвующих в физиологической регуляции АД, таких как вазоактивные пептиды

и вещества, регулирующие водно-электролитный обмен [3], а также гены-маркёры фармакологических мишеней антигипертензивных препаратов [4]. Эти новые результаты, объясняющие основные молекулярные механизмы АГ, значительно расширили наши знания и дали новое представление об этиологии АГ и особенностях фармакологического ответа на терапию разными классами антигипертензивных препаратов.

Особое место занимают исследования роли генетического полиморфизма метаболизирующих микросомальных ферментов системы цитохрома P450. В недавно опубликованном крупном популяционном фармакогенетическом исследовании в Испании у 1115 пациентов с АГ изучалась роль генетического полиморфизма основных изоформ системы P450 – CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 и показано,

что изоформы CYP3A4/5 участвуют в метаболизме 30 % антигипертензивных препаратов, большинство которых относится к большому классу антагонистов кальция [5]. При этом, частота ошибок при их назначении, связанная с фармакогенетическими особенностями, составляет около 26 %.

Накоплены данные о роли Р-гликопротеида (*permeability glycoprotein*) в регуляции АД и участии вариантных аллелей гена ABCB1 (или MDR1 — ген множественной лекарственной резистентности) в фармакологическом ответе антигипертензивных препаратов. В таблице суммированы характеристики антигипертензивных препаратов — субстратов для CYP3A4 и Р-гликопротеина.

Таблица

Характеристика антигипертензивных препаратов-субстратов для CYP3A4 и Р-гликопротеина

Препараты	CYP3A4	Р-гликопротеин
Амлодипин, нифедипин, нитрендипин, нисолипин, нимодипин, исрадипин, фелодипин, лерканидипин	х	
Верапамил	х	х
Дилтиазем	х	х
Эналаприл	х	
Лозартан	х	х
Пропранолол	х	х
Надолол, тимолол		х
Индапамид	х	х
Спиринолактон		х
Празозин		х

Примечание: адаптировано из [6].

Изоформа CYP3A5 и артериальная гипертензия

Семейство цитохрома P450 семейства 3A подсемейства CYP3A4/CYP3A5 представляют собой монооксигеназы, которые играют важную роль в метаболизме лекарств и биологической детоксикации и биотрансформации эндогенных веществ (например, гормонов). Белки цитохрома P450 CYP3A4/CYP3A5 экспрессируются специфически в печени и кишечнике, но также представлены в почках [7]. В генетических исследованиях изучался полиморфизм CYP3A5 и установлено, что *1 относится к аллелю А (функциональный аллель), а CYP3A5 *3 относится к G-аллелю (нефункциональному аллелю) [8].

За последние годы в нескольких исследованиях была показана возможная связь между полиморфизмами гена CYP3A5 и АГ, однако эти данные относительно ограничены и противоречивы.

Первое исследование, в котором *in vitro* и *in vivo* изучалась связь между генотипом CYP3A5, экспрессией

CYP3A5 и АД/гипертензии, проводилось с использованием ткани почки 21 донора и 25 здоровых взрослых негра [9]. Было показано, что почечные микросомы у носителей *1/*3 генотипа имеют в 8 раз более высокое содержание и в 18 раз большую активность изофермента CYP3A5, чем носители *3/*3 ($p = 0,0001$ и $p = 0,0137$, соответственно), а уровень АД был на 19,3 мм рт. ст. выше. Показана значительная ассоциация между полиморфизмом CYP3A5 и систолическим артериальным давлением (САД) ($p = 0,0007$), средним артериальным давлением ($p = 0,0075$) и клиренсом креатинина ($p = 0,0035$), что позволяет предполагать, что экспрессия CYP3A5 приводит к развитию АГ у солечувствительных пациентов афроамериканцев [9].

С тех пор было проведено несколько исследований для изучения ассоциации в разных этнических группах; однако результаты были непоследовательными.

Например, в крупном фармакогенетическом исследовании у 6777 европейских пациентов, участвовавших в исследовании PREVEND (Prevention of Renal and Vascular ENd stage Disease), изучали влияние генетического аллеля CYP3A5*1 на уровень АД и реабсорбцию натрия [10]. Была выявлена встречаемость вариантного аллеля CYP3A5*1 в европейской когорте 13,3 %. Результаты анализа показали, что носительство аллеля CYP3A5*1 не влияет на уровень диастолического артериального давления (ДАД), но уровень САД и пульсового давления были значительно ниже у носителей CYP3A5*1 ($p = 0,015$ и $p = 0,012$), особенно в подгруппе женщин (САД $-1,6$ мм рт. ст., $p = 0,04$ и пульсовое давление $-1,2$ мм рт. ст., $p = 0,04$). Таким образом, была выявлена ассоциация между CYP3A5*1 и уровнем АД.

Сходные результаты получены в финской когорте пожилых пациентов ($n = 373$), включённых в исследование DEBATE (Drugs and Evidence Based Medicine in the Elderly) [11]. В этой когорте 229 пациентов имели АГ и 144 пациентов без АГ, все пациенты были генотипированы по CYP3A5*1/*3. Оказалось, что носителей CYP3A5*1 было достоверно больше среди гипертоников (18,3 % против 9,0 %, $p = 0,016$) и относительный риск гипертензии составил 2,26.

В японской популяции у 238 пациентов изучали связь полиморфизма CYP3A5 с уровнем АД [12]. Была выявлена связь аллеля CYP3A5*1 с повышенным уровнем ДАД (*1/*1 против *3/*3, $p = 0,038$), но не было такой связи с уровнем САД. Причём наиболее выраженная ассоциация наблюдалась на фоне низкого солепотребления, что указывает на роль полиморфизма CYP3A5 как фактора риска для чувствительности к соли.

В крупном популяционном фармакогенетическом исследовании на основании генотипирования у 1064 человек из 52 популяций в мире было установлено, что полиморфизм CYP3A5*1/*3 влияет на задержку соли и воды и риск развития солезависимой гипертензии. При этом, показана распространённость CYP3A5*3:

около 27–50 % среди афроамериканцев, 85–95 % среди европейцев и 60–73 % среди азиатской популяции [13].

Объяснением возможного механизма этого влияния может быть участие изофермента СYP3A5, локализованного в почках, в метаболизме кортизола, участвующего в регулировании уровня АД, и развитии АГ, а также роли ренальных СYP3A в потенцировании реабсорбции натрия и жидкости в проксимальных канальцах. Хотя, имеются данные и о противоположном влиянии аллеля СYP3A5*1 на снижение уровня АД.

В недавнем метаанализе 12 исследований предложена попытка проведения объединённого анализа ассоциации между генетическим полиморфизмом СYP3A5 и АД/гипертензией [14]. При анализе 2799 случаев АГ и 6794 контроля не было выявлено ассоциации между СYP3A5 и АГ: риск АГ не достиг статистической значимости и составил лишь 1,12 ($p = 0,064$) между носителями и не-носителями СYP3A5*1 аллеля как в общей популяции, так и в разных этногруппах. Изучалась также ассоциация между СYP3A5 и уровнем АД у 9076 человек и не было выявлено значимых различий по уровню САД или ДАД между носителями и не-носителями СYP3A5*1 аллеля, но в подгруппе европейцев у носителей СYP3A5*1 аллеля уровень САД был достоверно ниже ($p = 0,016$).

Р-гликопротеин и артериальная гипертензия

В экспериментальных исследованиях *in vitro* и *in vivo* была выявлена роль Р-гликопротеина в регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Так, было установлено, что альдостерон является эндогенным субстратом Р-гликопротеина, и Р-гликопротеин может участвовать в транспорте альдостерона из надпочечников в кровотоки и ткани, тем самым предрасполагая к развитию АГ [15, 16]. Кроме того, стимулированная ангиотензином II (АТII) секреция альдостерона подавляется Р-гликопротеином.

Для гена ABCB1, ответственного за выработку Р-гликопротеина характерен генетический полиморфизм. Наиболее частыми вариантами являются 3435C>T и 2677 G>T, наличие TT генотипов сопровождается значимым снижением экспрессии Р-гликопротеина в тканях, в том числе в клетках проксимальных канальцев почек, в мезангиуме и тонкой части петли Генле [17]. Носительство вариантных аллелей 3435T и 2677T ассоциируется с повышенным уровнем альдостерона и повышенной реабсорбцией натрия. Встречаемость вариантного 2677T аллеля в популяции европейцев составляет: 39–46 %, у азиатов — 36–44 %, и около 10 % — у африканцев; встречаемость другого вариантного 3435T аллеля: 48–57 % — среди европейцев, 41–66 % — у азиатов и 16–27 % — у африканцев [18]. В клинических исследованиях носительство вариантного маркера 3435T ассоциировалось с уровнем альдостерона на фоне стимуляции АТII и экскрецией натрия, что косвенно свидетельствует

о роли полиморфизма ABCB1 в регуляции АД [19]. С учётом локализации Р-гликопротеина в эндотелиальных клетках, можно полагать влияние полиморфизма ABCB1 и в эффектах альдостерона на моделирование сердца и дисфункции эндотелия [20].

Р-гликопротеин имеет определённое взаимодействие с изоферментами подсемейства СYP3A: Р-гликопротеин может повышать экспрессию СYP3A4 в печени и кишечнике и экспрессию СYP3A5 в почках. Взаимоотношения между изоферментом СYP3A5 и Р-гликопротеином антагонистичны по влиянию на уровень АД. Так, у носителей аллеля СYP3A5*1 с высоким уровнем экскреции натрия и воды почками высокое АД отмечается только среди не-носителей вариантного аллеля 3435T гена ABCB1 и наоборот, у носителей аллеля 3435T гена ABCB1 отмечается высокое АД среди не-носителей аллеля СYP3A5*1. Носители обоих вариантных аллелей имеют более низкий уровень АД [21].

Генетический полиморфизм СYP3A5 и Р-гликопротеина и амлодипин

Полиморфизм СYP3A5 может изменять фармакокинетику и фармакодинамику субстратов СYP3A4, включая антагонисты кальция. Амлодипин, являющийся субстратом СYP3A, может эффективно снижать АД, но наблюдается заметная межличностная вариабельность. В нескольких клинических исследованиях изучалась роль генетического полиморфизма СYP3A5 в гипотензивной эффективности амлодипина у пациентов с АГ в разных этнических популяциях [22].

В клиническом исследовании у 40 пациентов с АГ корейской популяции проводилась оценка влияния генотипов СYP3A5 на фармакодинамику и фармакокинетику амлодипина [23]. После проведения генотипирования по СYP3A5 носителями СYP3A5*1 были 16 человек и СYP3A5*3/*3 — 24 человека. Клиренс амлодипина у носителей аллеля СYP3A5*1 был на 20 % меньше, чем у носителей генотипа СYP3A5*3/*3 ($27,0 \pm 8,2$ л/ч против $32,4 \pm 10,2$ л/ч, $p = 0,063$); соответственно различались показатели AUC — $200,9 \pm 61,9$ нг×ч/мл для носителей СYP3A5*1 и $167,6 \pm 45,0$ нг×ч/мл для носителей СYP3A5*3/*3 ($p = 0,029$). Аналогичные изменения в фармакокинетику наблюдались для стереоизомеров амлодипина — S- и R-энантиомеров [24]. Однако фармакодинамические параметры АД и ЧСС достоверно не различались по генетическому полиморфизму СYP3A5.

Сходные результаты отмечались в другом клиническом исследовании у 75 пациентов с АГ и трансплантацией почек в китайской популяции [22]. Оценивали степень снижения САД и ДАД в зависимости от полиморфизма СYP3A5, и было выявлено статистически более выраженное снижение ДАД у носителей СYP3A5*3/*3.

В тоже время в исследовании у 164 пациентов с АГ и заболеваниями почек в популяции афроамериканцев

(AASK Genetics Study), получавших терапию амлодипином, не было выявлено влияния полиморфизма CYP3A5 на достижение целевого АД, что вероятно объясняется низкой частотой встречаемости CYP3A5*3 в этой популяции [25].

Выполнено исследование на российской популяции у 100 пациентов с АГ, которые получали амлодипин [26]. Пациенты были генотипированы по полиморфным генам CYP3A5 и ABCB1 (3435C>T); частота вариантного аллеля CYP3A5*3 составила 35,2 % и аллеля 3435T для ABCB1 — 30 %. У носителей генотипа ТТ маркера ABCB1 наблюдался более выраженный гипотензивный эффект амлодипина в сравнении с генотипами СС и СТ ($p = 0,04$) (рис. 1).

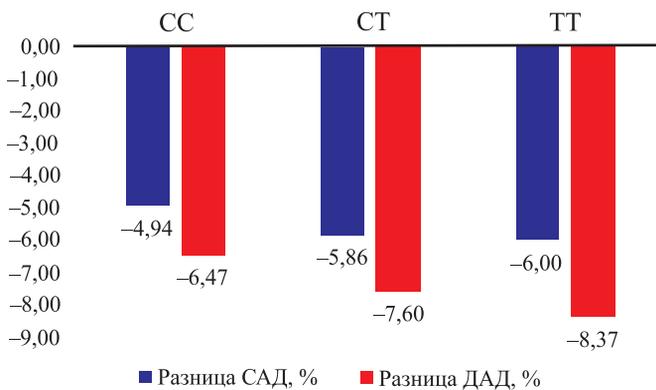


Рис. 1. Выраженность снижения САД и ДАД у пациентов с АГ с разными генотипами по полиморфному маркеру 3435C>T гена ABCB1 [26]

В результате, целевой уровень АД был достигнут у 43,3 % пациентов с генотипом ТТ, у 11,8 % — с генотипом СС и 33,9 % — с генотипом СТ; в половине случаев носителям генотипа СС потребовалось увеличение дозы амлодипина и только 23 % носителей генотипа ТТ. Кроме того, были выявлены различия в частоте развития побочных эффектов амлодипина в зависимости от полиморфизма ABCB1. Так, наибольшее количество побочных реакций преимущественно в виде отёков лодыжек наблюдалось у пациентов с генотипом СС (35,3 %), а наименьшее — у пациентов с генотипом ТТ (6,7 %), и проявлялось гиперемией кожных покровов ($p = 0,05$).

У носителей генотипа CYP3A5*1 отмечалось более выраженное снижение АД, чем у носителей вариантного генотипа CYP3A5*3/*3 (рис. 2). При этом, у носителей генотипа CYP3A5*1 отмечалась большая частота побочных эффектов в виде отёка лодыжек (44 %), тогда как у носителей генотипа CYP3A5*3/*3 отмечалась преимущественно гиперемия кожных покровов (11 %) ($p = 0,04$).

Таким образом, результаты отечественных авторов согласуются с ранее полученными данными на азиатской популяции о влиянии полиморфизмов CYP3A5

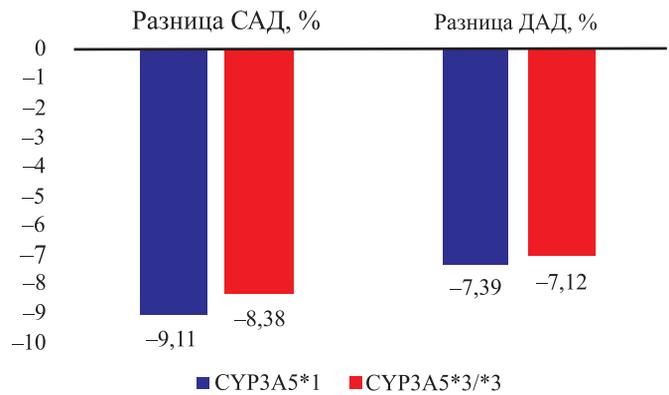


Рис. 2. Выраженность снижения САД и ДАД у пациентов с АГ с разными генотипами по полиморфному маркеру гена CYP3A5 [26]

и ABCB1 на выраженность гипотензивного эффекта амлодипина, а также на переносимость и развитие класс-специфичных побочных эффектов.

Заключение

Проблема эффективного лечения АГ и индивидуального выбора антигипертензивных препаратов на основе персонализированного подхода остаётся актуальной, особенно в рамках развития фармакогенетики и фармакогеномики. К настоящему времени поиск фармакогенетических маркеров-предикторов повышения АД и развития гипертонии привёл к пониманию участия системы цитохрома P450 и экспрессии изоформы CYP3A5 в почках в регуляции активности РААС, альдостерона и реабсорбции натрия. Показано дополнительное значение в регуляции активности альдостерона генетического полиморфизма известного *efflux*-транспортёра Р-гликопротеина, что также может повышать уровень АД. Антагонисты кальция являются субстратами для CYP3A5, особенно группа дигидропиридинов и амлодипин, что может изменять фармакологический ответ препаратов на фоне полиморфизма гена CYP3A5. Именно при высокой экспрессии CYP3A5*1 выраженность гипотензивного эффекта амлодипина более высокая и сопровождается вазодилатирующими побочными эффектами. Хотя амлодипин не является субстратом Р-гликопротеина, снижение активности транспортёра вследствие генетического полиморфизма способствует более выраженному эффекту амлодипина. Таким образом, различия в выраженности гипотензивного эффекта и вазодилатирующих побочных эффектов (особенно отёков лодыжек) могут объясняться фармакогенетическими особенностями у пациентов с АГ.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Леонова Марина Васильевна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: anti23@mail.ru

SPIN-код: 3281-7884

д. м. н., профессор, член-корреспондент РАЕН, клинический фармаколог, Член Межрегиональной общественной организации Ассоциация клинических фармакологов России

Leonova Marina

Corresponding author

e-mail: anti23@mail.ru

SPIN code: 3281-7884

DM, professor, Corresponding Member of RAEN, clinical pharmacologist, member of Interregional public organization Association of clinical pharmacologists of Russia

Литература / References

1. Ehret GB. Genome-wide association studies: contribution of genomics to understanding blood pressure and essential hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2010;12:17–25. DOI: 10.1007/s11906-009-0086-6.
2. Wang C. Genetic association studies: hypertension and beyond. *Hypertension Res.* 2011;34(3):294–295. DOI:10.1038/hr.2010.283
3. Kamide K, Kawano Y, Rakugi H. Pharmacogenomic approaches to study the effects of antihypertensive drugs. *Hypertension Research.* 2012;35(8):796–799. DOI:10.1038/hr.2012.82
4. Леонова М.В. Фармакогенетика артериальной гипертензии: особенности фармакогенетики торасемида. *Фармакогенетика и Фармакогеномика.* – 2016. – № 1. – С. 5–8. [Leonova MV. Pharmacogenetics of arterial hypertension: pharmacogenetic of torasemide. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics.* 2016;1:5–8. (In Russ).]
5. Torrellas C, Carril JC, Cacabelos R. Benefits of pharmacogenetics in the management of hypertension. *J Pharmacogenomics & Pharmacoproteomics.* 2014;5:1–7. DOI:10.4172/2153-0645.1000126
6. Siest G, Jeannesson E, Visvikis-Siest S. Enzymes and pharmacogenetics of cardiovascular drugs. *Clin Chim Acta.* 2007;381(1):26–31. DOI:10.1016/j.cca.2007.02.014
7. Haehner BD, Gorski JC, Vandenbranden M, et al. Bimodal distribution of renal cytochrome P450 3A activity in humans. *Mol Pharmacol.* 1996;50(1):52–59.
8. Kuehl P, Zhang J, Lin Y, et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet.* 2001;27(4):383–391. DOI: 10.1038/86882
9. Givens RC, Lin YS, Dowling ALS, et al. CYP3A5 genotype predicts renal CYP3A activity and blood pressure in healthy adults. *J Appl Physiol.* 2003;95(3):1297–1300. DOI: 10.1152/japplphysiol.00322.2003
10. Kreutz R, Zuurman M, Kain S, et al. The role of the cytochrome P450 3A5 enzyme for blood pressure regulation in the general Caucasian population. *Pharmacogenet Genomics.* 2005;15(12):831–837.
11. Kivisto KT, Niemi M, Schaeffeler E, et al. CYP3A5 genotype is associated with diagnosis of hypertension in elderly patients. Data from the DEBATE Study. *Am J Pharmacogenomics.* 2005;5:191–195. DOI: 10.2165/00129785-200505030-00005
12. Zhang L, Miyaki K, Wang W, Muramatsu M. CYP3A5 polymorphism and sensitivity of blood pressure to dietary salt in Japanese men. *J Hum Hypertens.* 2010;24(5):345–350. DOI: 10.1038/jhh.2009.74
13. Thompson EE, Kuttub-Boulos H, Witonsky D, et al. CYP3A variation and the evolution of salt-sensitivity variants. *Am J Hum Genet.* 2004 Dec; 75(6):1059–1069.
14. Xi B, Wang C, Liu L, et al. Association of the CYP3A5 polymorphism (6986G>A) with blood pressure and hypertension. *Hypertens Res.* 2011; 34:1216–1220. DOI: 10.1038/hr.2011.112

15. Ueda K, Okamura N, Hirai M, et al. Human P-glycoprotein transports cortisol, aldosterone, and dexamethasone, but not progesterone. *J Biol Chem* 1992;267(34):24248–24252.
16. Parler RB, Yates CR, Laizure SC, Weber KT. P-glycoprotein modulates aldosterone plasma disposition and tissue uptake. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2006;47(1):55–59.
17. Ernest S, Rajaraman S, Meguesi J, Bello-Reuss EN. Expression of MDR1 (multidrug resistance) gene and its protein in normal human kidney. *Nephron.* 1977;77(3):284–289. DOI: 10.1159/000190289
18. Brambila-Tapia AJ. MDR1 (ABCB1) polymorphisms: functional effects and clinical implications. *Rev Invest Clin.* 2013;65(5):445–454.
19. Zolk O, Jacobi J, Pahl A, et al. MDR1 genotype-dependent regulation of the aldosterone system in humans. *Pharmacogenet Genomics.* 2007;17(2):137–144. DOI: 10.1097/01.fpc.0000239969.46594.d0
20. Widder JD, Guzik TJ, Mueller CF, et al. Role of the multidrug resistance protein-1 in hypertension and vascular dysfunction caused by angiotensin II. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(4):762–768. DOI: 10.1161/01.ATV.0000259298.11129.a2
21. Bochud M, Bovet P, Burnier M, Eap CB. CYP3A5 and ABCB1 genes and hypertension. *Pharmacogenomics.* 2009;10(3):477–487. DOI: 10.2217/14622416.10.3.477
22. Zhang YP, Zuo XC, Huang ZJ, et al. CYP3A5 polymorphism, amlodipine and hypertension. *J Hum Hypertens.* 2014 Mar;28(3):145–149. DOI: 10.1038/jhh.2013.67
23. Kim KA, Park PW, Lee OJ, et al. Effect of CYP3A5*3 genotype on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine in healthy Korean subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80(6):646–656. DOI: 10.1016/j.clpt.2006.09.009
24. Kim KA, Park PW, Park JY. Effect of cytochrome P450 3A5*3 genotype on the stereoselective pharmacokinetics of amlodipine in healthy subjects. *Chirality.* 2009;21(5):485–491. DOI: 10.1002/chir.20588
25. Bhatnagar V, Garcia EP, O'Connor DT, et al. CYP3A4 and CYP3A5 polymorphisms and blood pressure response to amlodipine among African-American men and women with early hypertensive renal disease. *Am J Nephrol.* 2010;31(2):95–103. DOI: 10.1159/000258688
26. Морозова Т.Е., Ших Н.В., Сычев Д.А., и др. Значение полиморфизма генов ABCB1 и CYP3A5 в прогнозировании эффективности и безопасности амлодипина у больных артериальной гипертензией 1–2-й степени. *Consillium Medicum.* – 2017. – Т. 19. – № 10. – С. 49–52. [Morozova TE, Shikh NV, Sychev DA, et al. The importance of polymorphisms of the ABCB1 and CYP3A5 genes in predicting the efficacy and safety of amlodipine in patients with arterial hypertension of 1–2 degree. *Consillium Medicum.* 2017;19(10):49–52. (In Russ).]