

Клинические аспекты фармакогенетики антигипертензивных препаратов

С.М. Кузнецова, Л.А. Лившиц, Н.В. Ларина

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

Резюме. В статье представлены результаты обзорных исследований, освещающие наиболее актуальные вопросы фармакогенетики в рамках основных классов антигипертензивных препаратов.

Ключевые слова: фармакогенетика, антигипертензивные препараты.

Проблема артериальной гипертензии (АГ), значительно влияющей не только на здоровье, но и продолжительность жизни человека, рассматривается не только с медицинских, но и социальных точек зрения. Устойчивое повышение АД сегодня наблюдается уже у трети взрослого населения планеты, и количество больных гипертензией постоянно растет, что, в свою очередь, ведет к росту инфарктов миокарда, инсультов и смертности. Увеличение риска развития инсульта с повышением артериального давления (АД) на сегодняшний день подтверждено многочисленными исследованиями. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений (в том числе инсульта) увеличивается приблизительно на 30-40% на каждые 10 мм рт. ст. повышения систолического АД у пациентов всех возрастных категорий и обоих полов. При стойком повышении диастолического АД на 5 мм рт. ст. риск инсульта увеличивается на 34%, а инфаркта миокарда – на 21%.

По данным эпидемиологических исследований, в Украине стандартизованный по возрасту показатель распространенности АГ в городской популяции составляет 29,6% (одинаков для мужчин и женщин). В сельской популяции распространенность АГ выше – 36,3% (37,9% – среди мужчин, 35,1% – среди женщин). Согласно данным реестров пациентов с АГ по уровню АД, у 50% выявлена АГ 1-й степени, у каждого третьего – 2-й степени, у каждого пятого – 3-й степени. Анализ структуры АГ по уровню систолического и диастолического АД (САД та ДАД) свидетельствует, что в обеих популяциях наиболее распространенной является смешанная АГ, которую регистрируют у 2/3 пациентов с повышенным АД. Наименее распространенной – изолированная диастолическая АГ (12% среди городского и 8% – сельского населения).

Согласно Европейским (2013) и Украинским (2012) рекомендациям по ведению пациентов с АГ, препаратами *первой линии* являются ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, антагонисты

кальция, диуретики и бета-адреноблокаторы. При использовании в эквивалентных дозах препараты первой линии приводят к снижению не только АД, но и риска сердечно-сосудистых осложнений.

Фронтальный метаанализ результатов доступных исследований подтверждает, что основные классы антигипертензивных препаратов существенно не отличаются между собой способностью снижать АД при артериальной гипертензии. Однако для профилактики инсульта рекомендованы все классы препаратов первой линии, за исключением бета-адреноблокаторов (данные двойных слепых плацебо контролируемых клинических исследований PATS, PROGRESS, LIFE, VALUE, ONTARGET).

В последние годы особое внимание фармакологов привлекает проблема вариабельности ответа на лекарственные препараты, что позволяет предположить возможность ее генетической предопределенности. Изучение генетических причин различий в ответе на лекарственные препараты называется фармакогенетикой. Данная наука берет свое начало в 50-х годах XX века с момента определения вариантов аллелей глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (G6PD), отвечающих за развитие при махин-индуцированной гемолитической анемии у афроамериканцев. Автором термина «фармакогенетика» в 1959 году стал знаменитый немецкий фармаколог Фридрих Вогель.

Существующие сегодня проекты «International HarMap Project» и «1000 GenomesProject», с одной стороны, являются энциклопедией вариаций генов человека, а с другой, позволяют выявлять генетические причины патогенеза заболеваний и определять факторы, определяющие разнообразие ответов на лекарственные препараты, эффективность лечения и развитие побочных эффектов. Главная цель фармакогенетики – выявить маркеры, позволяющие спрогнозировать правильное лечение конкретного пациента – правильное лекарство в правильной дозе в правильное время.

К сожалению, несмотря на множество препаратов для лечения АГ и данных об их эффективности,

многие пациенты оказываются резистентными к антигипертензивной терапии.

Цель работы – освещение наиболее актуальных вопросов фармакогенетики в рамках основных классов антигипертензивных препаратов.

ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА (иАПФ)

При лечении от АГ пациентов моложе 55 лет ингибиторы АПФ являются препаратами первой линии (www.nice.org.uk/CG034). Их гипотензивное действие обусловлено снижением активности такого важного регулятора АД, как ренин-ангиотензиновая система. ИАПФ используются для лечения как мягкой, так и тяжелой форм АГ. Особенно они эффективны при лечении больных с высокой активностью ренина или принимающих диуретики, которые повышают уровень ренина в крови и активность ренин-ангиотензиновой системы в целом. Предпочтение иАПФ следует отдавать при АГ, сопровождающейся сердечной недостаточностью, бессимптомным нарушением систолической функции левого желудочка, сахарным диабетом, гипертрофией левого желудочка, ишемической болезнью сердца, в том числе перенесенным инфарктом миокарда, атеросклерозом сонных артерий, наличием микроальбуминурии, хроническими заболеваниями почек (гипертензивной или диабетической нефропатией). Также надо учитывать, что эффективность лечения ингибиторами АПФ зависит от расовой принадлежности пациентов. Так, иАПФ практически неэффективны при лечении чернокожих больных, у которых, кроме того, АГ развивается в более раннем возрасте и сопровождается, как более высоким средним уровнем артериального давления, так и более тяжелым течением болезни по сравнению с представителями белой популяции [1]. Вероятность смертности вследствие артериальной гипертензии среди афро-американцев в 4-5 раз выше, чем среди белых пациентов [3]. В то же время уровень активности ренина в плазме у них ниже [2], что, отчасти, и может быть причиной низкой эффективности монотерапии иАПФ. Так, каптоприл более эффективно (на 2,7 мм рт. ст.) снижает диастолическое давление у белых больных по сравнению с чернокожими ($p < 0,001$) [4].

Фармакокинетические факторы, определяющие ответ на лечение иАПФ. Генетические изменения, связанные с фармакокинетическими эффектами иАПФ, не выявлены.

Факторы фармакодинамики, определяющие ответ на иАПФ. Существенная вариабельность уровня АПФ в сыворотке крови является результатом инсерционного/делеционного (I/D) полиморфизма гена АПФ, представленного 287 парами оснований *alc* повтора в 6 интроне. У гомозигот по делеционному аллелю (DD) сывороточный уровень АПФ в среднем в 2 раза выше, чем у гомозигот по инсерционному аллелю (II). У гетерозигот (I/D) данный показатель находится в средних границах

[145]. Показано, что как полиморфизм гена АПФ (I/D), так и Met235Thr полиморфизм гена ангиотензиногена ассоциированы с развитием гипертензии [5]. У пациентов с АГ, гомозигот по аллелю Thr (полиморфный вариант Met235Thr), и ранее перенесенным инсультом применение иАПФ ассоциировано со снижением риска повторного инсульта по сравнению с носителями Met аллеля, не принимавшими иАПФ [6]. Однако в большей когорте (4097) пациентов с АГ (носителей полиморфного аллеля M235T), характеризующихся более высоким уровнем ангиотензиногена, применение иАПФ не привело к значительному увеличению риска развития инсульта [151]. По-видимому, изменение уровня активности фермента может влиять на клинический ответ при терапии ингибиторами АПФ, например при повышенном уровне АПФ необходим более высокий уровень его ингибирования для достижения адекватного клинического эффекта. На сегодняшний день недостаточно данных об ассоциации генотипов с терапевтической эффективностью ингибиторов АПФ у пациентов с АГ и измененным уровнем АПФ. Действительно, изменение уровня активности АПФ не коррелирует с существенными колебаниями АД в ответ на прием иАПФ. Показано, что из 82 пациентов с разными генотипами по гену АПФ (DD, ID, II) и нелеченной артериальной гипертензией АД и активность ренина плазмы через 1 час после приема 50 мг каптоприла ни у кого не изменились. Такая же закономерность прослеживалась и при лечении эналаприлом (10 мг) пациентов с DD генотипом, активность АПФ у которых повышена на 56%. При этом абсолютное снижение активности АПФ не сопровождалось значительным снижением показателей АД [7]. Изменение АД в ответ на прием периндоприла не отмечалось и у 5688 пациентов с генотипом риска по АПФ и предшествующим инсультом или ТИА [8]. Также не выявлено достоверной ассоциации между генетической детерминантой белков ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и ответом АД на прием периндоприла. Это было показано для 2-х больших когорт (8907 лиц со стабильным ИБС и 3571 с цереброваскулярными заболеваниями), несмотря на то, что в этих группах некоторые SNP (однонуклеотидные полиморфизмы генов) были ассоциированы с АГ [9].

Для определения ассоциации между уровнем АПФ в плазме и эффективностью иАПФ необходимы дальнейшие глубокие исследования не только полиморфизма гена ингибитора АПФ, но и связанных с ним метаболических изменений. Необходимо подчеркнуть, что на сегодняшний день нет убедительных доказательств в пользу необходимости фармакогенетического скрининга пациентов перед иАПФ терапией.

**SNP (однонуклеотидные полиморфизмы генов) генетическая вариация с 2 аллелями, встречающаяся в популяции с частотой не реже 1%.*

SNPs – это естественно возникающие варианты в структуре генов, которые в зависимости от того, приводят ли они к изменениям аминокислот-

ной последовательности белков или регуляторной области генов, могут оказывать значительное влияние на метаболизм, клиническую эффективность и профиль побочных эффектов препаратов.

Ангионевротический отек, спровоцированный приемом иАПФ. Известно, что в 0,1-0,7% случаев иАПФ вызывают неаллергический брадикинин-ассоциированный ангионевротический отек [10]. Точная патофизиология этого процесса пока неясна, однако показано, что в него вовлечены брадикинин и субстанция Р [11]. Кроме того, есть данные, что темнокожие американцы относятся к группе более высокого риска [11], что, скорее всего, обусловлено их генетической предрасположенностью. К сожалению, в настоящее время не существует маркеров, позволяющих определить риск развития ангионевротического отека в ответ на прием иАПФ. Во время АПФ ингибирования субстанция Р и брадикинин дезактивируются аминопептидазой Р и дипептидилпептидазой IV соответственно [12].

Известно, что у пациентов с иАПФ индуцированным ангионевротическим отеком SNP C2399A (rs3788853), локализованный в гене XPNPEP2, кодирующем аминопептидазу (APP), встречается значительно чаще, чем в контрольных группах [13].

Существует 3 фермента с подобными активностями, но значительно отличающиеся друг от друга структурно. Аминопептидаза Р1 (XPNPEP1) - это цитозольный растворимый фермент. Аминопептидаза Р2 (XPNPEP2) связана с мембраной, а аминопептидаза Р3 (XPNPEP3) локализуется в митохондриях. Однако, все три фермента относятся к металлопротеазам. Аминопептидазы Р1 и Р3 содержат в активном центре 2 иона Mn^{2+} , а аминопептидаза Р2- Zn^{2+} . Аминопептидазы Р1 и Р2 участвуют в инактивации вазоактивного пептида брадикинина. Роль третьего фермента менее изучена. Известно только, что нарушения в кодирующем его гене XPNPEP3 приводят к нефропатии.

Аналогичные данные были получены и для большей когорты (n=169) пациентов, для которых было показано, что у мужчин носительство генотипа, в состав которого входит C2399A, повышает риск развития ангионевротического отека (OR 2,17 1,09 4,32 p=0,03) [14, 17]. В ходе исследований роли полиморфизмов в генах АПФ и брадикинина В2 в развитии ангионевротического отека не выявлено достоверной ассоциации ни одного из генетических вариантов с патологией [15, 18]. Однако из-за того, что ангионевротический отек встречается редко, выборка пациентов была невелика (максимум 65). Поэтому для полного исключения вышеописанных и выявления новых ассоциаций между генотипом и патологией, необходимо изучение большей выборки пациентов.

БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II (БРА)

Механизм антигипертензивного действия БРА заключается в блокаде рецепторов ангиотензина II

(АТ1-рецепторов), препятствующей реализации его основных физиологических функций. По механизму действия и клинической эффективности данный класс препаратов близок к иАПФ. По данным последних метаанализов (26 клинических исследований, 146 838 пациентов), иАПФ и БРА обладают вполне сравнимым антигипертензивным действием, приводящем к одинаковому, зависимому от АД, снижению вероятности сердечно-сосудистых осложнений. Но иАПФ, в отличие от БРА, обеспечивают независимо от АД еще и снижение на 9% риска развития ИБС. В то же время результаты исследований LIFE, SCOPE, MOSES продемонстрировали высокую эффективность БРА для первичной и вторичной профилактики инсульта.

Данный класс препаратов применяется для лечения АГ при таких сопутствующих заболеваниях:

- сердечная недостаточность;
- перенесенный инфаркт миокарда;
- сахарный диабет 2-го типа;
- микроальбуминурия;
- хроническое заболевание почек (гипертензивная или диабетическая нефропатия);
- гипертрофия левого желудочка;
- фибрилляция предсердий (пароксизмальная);
- побочные эффекты (кашель) на фоне применения иАПФ.

Фармакогенетические клинические исследования с БРА не проводились.

БЕТА(β)-БЛОКАТОРЫ (ББ)

Препараты этой группы способствуют снижению ИБС и смертности от сердечно-сосудистых осложнений. Они препятствуют развитию сердечной недостаточности, однако менее эффективны, чем антагонисты кальция и БРА в отношении первичной профилактики инсульта.

ББ наиболее эффективны в молодом и среднем возрасте и при наличии признаков гиперсимпатикотонии (тахикардия, гиперкинетический гемодинамический синдром), сердечная недостаточность, (стенокардия и инфаркт миокарда), сопутствующая суправентрикулярная и желудочковая экстрасистолия и тахикардия, гипертиреоз, мигрень, беременность, глаукома).

ББ снижают АД благодаря уменьшению сердечного выброса и угнетению секреции ренина. Для лечения АГ применяются все группы ББ: селективные и неселективные, с и без внутренней симпатомиметической активности. В эквивалентных дозах они дают сходный антигипертензивный эффект.

Бета-блокаторы рекомендуются для лечения гипертонии при непереносимости или противопоказаниях к применению АПФ ингибиторов или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), возможной беременности и также признаках симпатической стимуляции. Гипотензивное действие бета-блокаторов объясняется их антагонизмом к бета1-адренорецептору, экспрессирующемуся в юк-

стагломулярных клетках почек, вследствие чего снижается продукция ренина [16].

Фармакокинетические факторы, определяющие ответ на лечение ББ. CYP2D6 и UGT1A1. Метопролол преимущественно метаболизируется изоферментом CYP2D6. CYP2D6 генетически полиморфен, и у лиц, которые имеют фенотип «пониженный метаболизм» (PM), можно ожидать значительного увеличения биодоступности, а также периода полувыведения препарата с последующим увеличением как пиковой, так и постоянной концентраций. В результате некоторых исследований в плазме разных индивидов выявлен существенный разброс по значениям концентраций метопролола [16]. Так, показано, что средние, откорректированные дозой концентрации метопролола в плазме индивидов с фенотипом «пониженного» (PM) или «среднего» (IM) метаболизма выше в 6,2 и 3,9 раза соответственно [14]. Проспективное исследование метопролола в европейской популяции показало, что у пациентов с фенотипом (PM) концентрация данного препарата в плазме в 4,9 раза выше, что обуславливает усиление его клинического эффекта в отношении снижения сердечного ритма и АД [15]. Подобным образом и в группе русских пациентов, принимающих метопролол после перенесенного инфаркта миокарда, PM-фенотип был ассоциирован с более выраженной брадикардией по сравнению с таковой, обнаруженной у индивидов с фенотипом «повышенный метаболизм» (URM), для которых ожидаемый от метопролола терапевтический эффект не был получен. У носителей фенотипа PM ЧСС была ниже, но возрастала с увеличением количества копий активных вариантов генов CYP2D6 ($p < 0,05$) [12]. Напротив, при исследовании применения метопролола для лечения АГ в европейской популяции [4] ассоциация метаболической активности CYP2D6 не была выявлена ни с неблагоприятными клиническими событиями, ни с ответом на терапию у пациентов с сердечной недостаточностью [4]. Однако к данным исследования было привлечено небольшое количество носителей фенотипа «пониженного метаболизма» (PM), 4 [4] и 8 [4] соответственно даже по сравнению с 17-ю, изученными в последних работах Rau et al. Поэтому к представленным результатам надо относиться как к предварительным. Карведилол также метаболизируется CYP2D6 по основному метаболическому пути, в котором участвует уринодифосфатглюкокоронзилтрансфераза 1A1 (UGT1A1). Частота носительства CYP2D6*10 и UGT1A1*6 была выше у пациентов из японской популяции с сердечной недостаточностью и/или ИБС и низкой активностью глюкуронидирования. В отдельной группе пациентов с СН носительство полиморфизмов CYP2D6 и UGT1A1 не было ассоциировано с ответом на лечение карведилолом или метопрололом, несмотря на то, что пациенты с фенотипом PM CYP2D6 принимали значительно более высокие дозы карведилола [4]. Основываясь на вышеприведенных результатах фармакокинетических исследо-

ваний, можно сказать, что высокие концентрации метопролола и карведилола в плазме могут вызывать как положительные, так и неблагоприятные клинические ответы. Однако для подтверждения клинической значимости этих ассоциаций необходимы более масштабные и длительные проспективные исследования, включающие большее количество пациентов с фенотипом PM.

Факторы фармакодинамики, определяющие ответ на лечение ББ. Адренорецепторы высоко полиморфны, и к настоящему времени уже описано несколько мононуклеотидных полиморфизмов, которые приводят к функционально значимым аминокислотным заменам Ser49Gly и Arg389Gly [5]. Установлено, что у носителей обоих полиморфных аллелей изменяется функциональность рецептора: в случае полиморфизма Arg389Gly наблюдается гиперфункция рецептора, в случае же Gly49 – снижение его функциональной активности. Результаты изучения ассоциации наиболее распространенных полиморфизмов β_1 -адренорецептора (ADRB1) и АД достаточно противоречивы. У гомозиготных носителей ADRB1 Ser49Ser ответ АД на бисопролол был лучше, чем у гетерозигот по Ser49Gly (1,6 и 1,4 мм рт. ст. разница в ответе систолического и диастолического АД ($p = 0,04$ и $0,06$ соответственно)) [7]. Подобные результаты наблюдались и у ADRB1Gly389Gly гомозигот, ответ АД которых превосходил таковой для гомозиготных носителей по Arg389Arg. Однако эти данные противоречат результатам предыдущих исследований, в которых гомозиготы по Arg389Arg давали лучший ответ АД на применение бета-блокаторов [8]. В результате рандомизованного клинически контролируемого исследования INVEST [4], в котором сравнивался эффект ателолола и верапамила на пациентов с АГ в сочетании с ИБС, продемонстрировано более чем втрое возрастание риска смертности у носителей Arg389 гаплотипа. Однако при лечении ателололом этот риск был все же ниже, предполагая, несмотря на данную генетическую предрасположенность, адекватный лечебный эффект. Ателолол по сравнению с верапамилем создает специфический защитный эффект у носителей Ser49Arg389 полиморфизма, что согласуется с результатами по АД и СН, предполагая большую пользу от применения ББ именно в этой группе.

Геномное исследование ассоциации (GWAS) не проводилось.

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ (БКК)

Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов оказывают свое гипотензивное влияние в основном за счет снижения сопротивления сосудов на уровне мелких артерий.

БКК делятся на 3 группы: фенилалкиламины (верапамил, галопамил), производные бензотиазепина (дилтиазем) и дигидропиридины.

Предпочтение БКК следует отдавать в следующих случаях:

- средний и пожилой возраст;
- изолированная систолическая гипертензия (у людей пожилого и старческого возраста);
- атеросклероз сонных/коронарных артерий;
- стабильная стенокардия;
- гипертрофия левого желудочка;
- суправентрикулярная тахикардия и экстрасистолия (верапамил, дилтиазем);
- нарушение периферического кровообращения.

Следует использовать только БКК длительного действия, так как короткодействующие дигидропиридиновые производные могут оказывать негативное влияние на течение АГ: имеются данные о возрастании риска инфаркта миокарда и смертности среди людей пожилого возраста при использовании нифедипина короткого действия.

Амлодипин, лацидипин и лерканидипин - препараты, которые среди дигидропиридиновых производных обладают наибольшей продолжительностью действия. В основе антигипертензивного эффекта БКК лежит снижение тонуса сосудов за счет уменьшения в гладких мышцах концентрации кальция. В отличие от диуретиков и ББ, данный класс препаратов является метаболически нейтральным - они не влияют на толерантность к глюкозе и уровень липидов крови.

Фармакокинетические факторы, определяющие ответ на лечение БКК. CYP3A4. Все БКК являются ингибиторами CYP3A4 [18], фермента, который также отвечает за активацию антиагрегатного агента клопидогреля. В результате трех последних исследований показано, что совместное назначение БКК и клопидогреля приводит к снижению ингибирования агрегации тромбоцитов, что может, предположительно, увеличивать риск атеротромботических событий. Однако для группы из 654 пациентов со стабильным САД, принимавших БКК и клопидогрель, не было показано роста риска кардиоваскулярных патологий (кардиоваскулярной смертности, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта). Для оценки ассоциации между комбинационной терапией БКК и клопидогрелем, вызывающей снижение ингибирования агрегации тромбоцитов, и полиморфизмом CYP3A4 необходимы дальнейшие полномасштабные проспективные исследования. Также в дальнейшем необходимо изучать роль полиморфизма CYP3A4 в предрасположенности к кардиоваскулярным изменениям.

Фармакодинамические факторы, определяющие ответ на применение БКК. Исследований, подтверждающих наличие каких-либо генетических полиморфизмов, связанных с фармакодинамикой БКК, на сегодняшний день нет.

Геномное исследование ассоциации (GWAS) по данному поводу не проводилось.

ТИАЗИДНЫЕ ДИУРЕТИКИ

Диуретики достаточно широко используются в качестве препаратов первой линии при лечении АГ. До-

казано, что тиазидные диуретики препятствуют риску развития сердечно-сосудистых осложнений, в первую очередь инсульта. Основными особенностями АГ, требующими назначения диуретиков, являются:

- пожилой возраст;
- изолированная систолическая гипертензия (у людей пожилого и старческого возраста);
- задержка жидкости и признаки гиперволемии (отеки, пастозность);
- сопутствующая сердечная недостаточность (преимущественно петлевые диуретики);
- сопутствующая почечная недостаточность (преимущественно петлевые диуретики);
- остеопороз.

Диуретики снижают АД за счет уменьшения реабсорбции натрия и воды, а при длительном использовании — и сосудистого сопротивления. Наиболее широко при лечении АГ используются тиазидные и тиазидоподобные диуретики.

Фармакокинетические факторы, определяющие ответ на применение тиазидных диуретиков, на сегодняшний день не исследованы.

WNK 1. Различный ответ пациентов на применение тиазидного диуретика гидрохлортиазида ассоциирует с полиморфизмом генов, регулирующих транспорт натрия в почках. Лизин дефицитарная протеинкиназа (WNK) регулирует совместный тиазидчувствительный натрий - хлоридный транспорт в дистальном (периферическом) нефроне. Мутации в 2-х видах генов этого семейства - WNK1 и WNK4 - приводят к синдрому Гордона - семейной гиперкалиемической гипертензии [14]. Для трех SNP (однонуклеотидных полиморфизмов генов) в WNK1 гене (rs2107614, rs1159744, rs2277869) показана существенная ассоциация между снижением АД и приемом гидрохлортиазида (дополнительное снижение - 2-4%). Однако, другими авторами эта ассоциация подтверждена не была.

Широкомасштабные исследования генетических ассоциаций (GWAS). При GWAS анализе «хороших» и «плохих» респондентов на применение гидрохлортиазида была продемонстрирована значимость трех SNP (rs317689, rs315135, и rs7297610) в хромосомальном локусе 12q15, наличие которых в значительной степени определяет АД-ответ у чернокожих. При последующем анализе гаплотипа была проведена оценка 35 SNP внутри гена лизоцима, 4 - в домене YEATS гена и 2 - в гене фактора роста фибробластов (FRS2). Для двух групп, состоящих из 291 чернокожего и 294 белых пациентов, была установлена достоверная ассоциация между ответом АД на гидрохлортиазид и полиморфными вариантами в генах лизоцима и YEATS.

Клиническая значимость. В настоящее время результаты исследований полиморфизма генов, связанных с ответом организма на антигипертензивные препараты, противоречивы, а роль данных полиморфизмов в развитии гипертонии и снижении риска инсульта до сих пор однозначно не доказана. Особенно ощущается недостаток исследований ас-

социации между четкими клиническими характеристиками и генетическим полиморфизмом.

Причинами этого могут быть: некорректная постановка задачи (наблюдение, ретроспективные данные), использование лекарственных препаратов с различным метаболизмом, механизмом и продолжительностью действия, слабая стратегия фенотипирования болезни (включая различную этиологию и тяжесть) и использование одного SNP-кандидата в противовес к панели из нескольких SNP, который может быть лучшим, особенно если это касается изменений структуры рецептора. Согласно современным данным, наблюдается значительная вариабельность клинических ответов пациентов на антигипертензивную терапию. Так, показано, что успешность произвольно выбранной антигипертензивной монотерапии (снижение АД) в среднем составляет 50% и ее эффективность можно поднять до 73% за счет последовательных, но не дополнительных, назначений. Напротив, в исследовании ACCELERATE было показано большее снижение систолического АД (6,5 мм рт.ст., 95% ДИ 5,3-7,7) у пациентов, принимавших комбинированную терапию (алискирен плюс амлодипин) по сравнению с монотерапией, при этом уровень побочных эффектов в группах был одинаков. Как известно, одним из наиболее ключевых факторов, определяющих недостатки антигипертензивной терапии, является несоблюдение схемы лечения. Безусловно, при строгом соблюдении схемы лечения можно значительно повысить эффективность лечения большинства пациентов с АГ. Однако именно индивидуализация антигипертензивной терапии с учетом фармакогенетической информации сыграет важную роль в лечении устойчивой АГ или ангионевротического отека, вызванного применением ингибиторов АПФ, а также снижении риска развития инсульта.

Список использованной литературы

1. Beutler E. Study of glucose-6-phosphate dehydrogenase: history and molecular biology. *Am J Hematol.* 1993; 42(1): 53-8 [Historical Article Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review].
2. Vogel F. Moderne Probleme der Humangenetik. *Ergeb Inn Med Kinderheilkd.* 1959; 12: 52-125.
3. Daly A.K. Genome-wide association studies in pharmacogenomics. *Nat Rev Genet.* 2010; 11(4): 241-6 [Review].
4. Administration USFaD. www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm. Accessed 02/01/2012.
5. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002; 360(9326): 7-22 [Clinical Trial Multicenter Study Randomized Controlled].
6. Freis E.D., Arias L.A., Armstrong M.L., Blount A.W., Calabresi M., Castle C.H. et al. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. *JAMA.* 1967; 202(11): 1028-34 [Clinical Trial Comparative Study Randomized Controlled Trial].
7. Control of moderately raised blood pressure. Report of a cooperative randomized controlled trial. *Br Med J.* 1973; 3(5877): 434-6 [Clinical Trial Randomized Controlled Trial].
8. Amery A., Birkenhager W., Brixko P., Bulpitt C., Clement D., Deruytere M. et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet.* 1985; 1(8442): 1349-54 [Clinical Trial Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't].
9. Calhoun D.A., Jones D., Textor S., Goff D.C., Murphy T.P., Toto R.D. et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension.* 2008; 51(6): 1403-19 [Practice Guideline].
10. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002; 288(23): 2981-97 [Clinical Trial Comparative Study Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.].
11. Ferdinand K.C., Armani A.M. The management of hypertension in African Americans. *CritPathw Cardiol.* 2007; 6(2): 67-71 [Review].
12. Niu W., Qi Y., Hou S., Zhai X., Zhou W., Qiu C. Haplotype-based association of the renin-angiotensin-aldosterone system genes polymorphisms with essential hypertension among Han Chinese: the Fangshan study. *J Hypertens.* 2009; 27(7): 1384-91 [Research Support, Non-U.S. Gov't].
13. Schelleman H., Klungel O.H., Witterman J.C., Breteler M.M., Yazdanpanah M., Danser A.H. et al. Angiotensinogen M235T polymorphism and the risk of myocardial infarction and stroke among hypertensive patients on ACE-inhibitors or beta-blockers. *Eur J Hum Genet.* 2007; 15(4): 478-84 [Research Support, Non-U.S. Gov't].
14. Brughts J.J., Boersma E., Simoons M.L. Tailored therapy of ACE inhibitors in stable coronary artery disease: pharmacogenetic profile of treatment benefit. *Pharmacogenomics.* 2010; 11(8): 1115-26 [Review].
15. Woodard-Grice A.V., Lucisano A.C., Byrd J.B., Stone E.R., Simmons W.H., Brown N.J. Sex-dependent and race-dependent association of XPNPEP2 C-2399A polymorphism with angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Pharmacogenet Genomics.* 2010; 20(9): 532-6 [Research Support, N.I.H., Extramural].
16. Gulec M., Caliskaner Z., Tunca Y., Ozturk S., Bozoglu E., Gul D. The role of ace gene polymorphism in the development of angioedema secondary to angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers. *Allergol Immunopathol.* 2008; 36(3): 134-40.
17. Bas M., Hoffmann T.K., Tiemann B., Dao V.T., Bantis C., Balz V. Potential genetic risk factors in angiotensin-converting enzyme-inhibitor-induced angio-oedema. *Br J Clin Pharmacol.* 2010; 69(2): 179-86 [Research Support, Non-U.S. Gov't].
18. Baudhuin L.M., Miller W.L., Train L., Bryant S., Hartman K.A., Phelps M. et al. Relation of ADRB1, CYP2D6, and UGT1A1 polymorphisms with dose of, and response to, carvedilol or metoprolol therapy in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2010; 106(3): 402-8.

Надійшла до редакції 19.08.2014