



Г. В. ЗАЙЧЕНКО

Г. В. Зайченко, завідувач кафедри клінічної фармакології ІПКСФ Національного фармацевтичного університету (НФаУ), доктор медичних наук, професор

Ю. С. Рудик, завідувач відділу клінічної фармакології та фармакотерапії ДУ «Інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», доктор медичних наук, старший науковий співробітник

О. В. Файзуллін, доцент кафедри клінічної фармакології ІПКСФ НФаУ, кандидат фармацевтичних наук

Є. М. Коваленко, доцент кафедри клінічної фармакології ІПКСФ НФаУ, кандидат фармацевтичних наук

Фармакогенетичні аспекти застосування антигіпертензивних засобів

Багатокомпонентність патогенезу артеріальної гіпертензії (АГ) передбачає використання для контролю за перебігом захворювання різних за механізмами впливу на систему регуляції артеріального тиску (АТ) груп лікарських засобів. При виборі конкретного препарату керуються такими критеріями, як ефективність (здатність досягати цільового рівня АТ і утримувати його у певному діапазоні) та переносимість, що, у свою чергу, значною мірою пов'язані з індивідуальною чутливістю пацієнтів до лікарських засобів. На жаль, сьогодні невідомі будь-які біомаркери, які б дозволили передбачити, що у якогось пацієнта препарат у певній дозі буде ефективним, на когось не подіє, а в іншого виникнуть небажані побічні ефекти терапії. Індивідуальний режим прийому і дозування препарату встановлюється методом спроб і помилок, а при такому підході завжди існує небезпека виникнення серйозних побічних реакцій. На сьогоднішній день очевидно, що однією з основних причин індивідуальних відмінностей у фармакологічній відповіді на гіпотензивні ліки є генетичні особливості людини. Ці відмінності пов'язані з широким поліморфізмом (множинністю форм) білків, що задіяні в транспорті, біо-

трансформації, екскреції або реалізації фармакологічних ефектів лікарських препаратів (поліморфізм молекул мішеней).

Роль впливу індивідуальних особливостей пацієнтів на ефективність терапії в цілому набагато більша, ніж прийнято вважати. Тому виявлення генетичних варіацій, що здатні впливати на фармакологічну відповідь, є вкрай важливою проблемою, бо дозволяє реалізувати персоналізований підхід до лікування.

Цей огляд присвячений аналізу фармакогенетичних аспектів застосування лікарських засобів трьох основних груп, що належать до препаратів першої лінії терапії АГ: інгібітори АПФ, β_1 -адреноблокатори (БАВ) та антагоністи кальцію.

Результати досліджень останніх років свідчать, що тільки 25–50 % пацієнтів досягають цільового рівня АТ під впливом терапії інгібіторами АПФ і антагоністами кальцію, в інших 50–75 % випадків не тільки не нормалізується АТ, але й розвиваються побічні ефекти [16]. Показано також, що у 60 % пацієнтів з АГ монотерапія БАВ не викликає адекватної антигіпертензивної відповіді [14, 15]. Поза сумнівом залишається той факт, що однією з головних причин такої ситуації є спадкові відмінності.

Поліморфізми генів, які визначають фармакодинамічні ефекти антигіпертензивних засобів

Чим більше дізнавалися про геном людини, тим більше приходило розуміння, що в основі індивідуальної реакції на лікарські засоби може бути поліморфізм одного нуклеотида (SNP — single nucleotide polymorphism).

Є свідчення щодо асоціації ефективності антигіпертензивної терапії з поліморфізмом деяких генів: гена АПФ, гена ангіотензиногена (АТГ), гена рецептора ангіотензину II 1-го типу (АТ1R), гена γ -рецептора, що активує проліферацію пероксисом (PPAR- γ 2), гена ендотеліальної NO-синтетази (eNOS) і гена β_1 -адренорецептора (β_1 -АР).

Інсерційно-делеційний поліморфізм гена АПФ. Цей поліморфізм пов'язаний з наявністю (інсерція, позначається буквою I) або відсутністю (делеція, позначається буквою D) вставки завдовжки 287 пар основ в інтроні 16 гена АПФ. Таким чином, можливими є три варіанти генотипу: II, ID і DD [21]. Установлено, що цей поліморфізм асоційований із рівнем АПФ у плазмі крові: більш високим, порівняно з носіями генотипів II/ID, він виявився у носіїв генотипу DD [7, 9].

На прикладі української популяції вітчизняними дослідниками було показано, що велику антигіпертензивну активність у хворих на АГ виявляють препарати груп інгібіторів АПФ, БАБ і антагоністів кальцію у гомозиготних носіїв алеля D. Трохи нижча вона у носіїв проміжного генотипу I/D гена АПФ [2]. Гомозиготні носії алеля II гена АПФ виявляють помірну (найвищу у порівнянні з препаратами інших груп) чутливість до БАБ. Крім того, було встановлено, що носії генотипу II більш схильні до розвитку кашлю при застосуванні інгібіторів АПФ: при наявності генотипу II гена АПФ препарати групи інгібіторів АПФ спричиняли появу сухого кашлю у 50 % пацієнтів [2]. Це пов'язано з підвищенням тканинного рівня брадикініну [8, 23].

M235T-поліморфізм гена АТГ. Одним із варіантів гена ангіотензиногена є поліморфізм, що полягає в заміні метіоніну (М) на треонін (Т) у положенні 235 амінокислотної послідовності білка. Ця заміна обумовлена точковою заміною тиміну на цитозин у позиції 704 гена ангіотензи-

ногена. Є дані, які свідчать, що генотип ТТ є фактором ризику гіпертензії. Встановлено також, що носійство алеля Т асоціюється з більш вираженим антигіпертензивним ефектом при застосуванні інгібіторів АПФ у хворих з АГ [2, 20]. Однак ці результати не були підтверджені іншими дослідниками ні відносно інгібіторів АПФ, ні ефективності БАБ та антагоністів кальцію [19]. На підставі вищевикладеного можна зазначити, що відносно невеликі вибірки пацієнтів і обмежене коло досліджень не дають сьогодні змогу зробити остаточні висновки щодо впливу поліморфізму гена АТГ на ефективність застосування інгібіторів АПФ.

A1166C-поліморфізм гена АТ1R. Цей поліморфізм полягає у заміні аденіну (А) на цитозин (З) у позиції 1166 гена АТ1R. Таким чином, можливі такі варіанти генотипів гена АТ1R: АА АС, СС. При наявності варіанта С відзначається підвищена чутливість АТ1R до ангіотензину II. Аналіз поліморфізму А1166С гена АТ1R виявив високу антигіпертензивну ефективність препаратів ІАПФ, β_1 -АБ і БКК, у той час як хворі з генотипом АА були менш чутливі до препаратів груп ІАПФ і БКК при збереженій високій чутливості до β_1 -АБ [2].

Поліморфізм Pro12Ala гена PPAR- γ 2. Це результат ССА→GCA міссенс-мутації в кодоні 12 екзону, що призводить до заміни амінокислоти пролін (Pro) на аланін (Ala) у складі білка-рецептора.

PPAR- γ 2-рецептори як транскрипційні регулятори адипогенезу, метаболізму ліпідів, чутливості до інсуліну, гомеостазу глюкози відіграють важливу роль у патогенетичних механізмах розвитку АГ, серцевої гіпертрофії, застійної серцевої недостатності та атеросклерозу [13, 18]. Дані численних досліджень свідчать, що «loss-of-function» мутація гена PPAR- γ 2 (втрата Pro-алеля) призводить до зменшення інсулінорезистентності та проявів цукрового діабету (ЦД) 2 типу [10], зменшує частоту інфарктів міокарда [6], знижує АТ [17].

Було також досліджено вплив поліморфізму PPAR- γ 2 на ефективність деяких груп антигіпертензивних засобів. При цьому було встановлено, що високу антигіпертензивну активність у носіїв алеля Ala гена PPAR- γ 2 мають препарати груп ІАПФ і БАБ. У носіїв алеля Pro

високу антигіпертензивну ефективність мали БАБ. Препарати групи антагоністів кальцію виявляли досить високу антигіпертензивну активність у носіїв генотипу ProPro [2].

Поліморфізм T894G гена eNOS. Цей поліморфізм пов'язаний із заміною азотистої основи гуанін (G) нуклеотиду в 894 положенні в 7 екзоні на тимін (T), результатом цього є заміна глютамінової кислоти в 298 положенні поліпептидного ланцюга eNOS на аспарагінову кислоту. Встановлено, що пацієнти, які є носіями алеля T гену eNOS, виявляли високу чутливість до всіх груп препаратів, що досліджувалися. При цьому у хворих із генотипом GG гена eNOS визначено переважно помірну активність до всіх груп препаратів [2].

Arg389-мутація гена β_1 -адренорецептора. D. A. Mason et al. довели, що заміна амінокислоти гліцин (Gly) у положенні 389 амінокислотної послідовності β_1 -АР на аргінін (Arg) асоціюється з більш високою (приблизно втричі) базальною і опосередкованою агоністами активністю аденілатциклази. На думку авторів, це визначає варіабельність відповіді носіїв різного генотипу β_1 -АР на терапію БАБ. Пацієнти, гомозиготні за алелем Arg389, ймовірно, мають високу чутливість рецепторів, можуть бути з високими базальними значеннями ЧСС і АТ і при цьому демонструвати більшу чутливість до БАБ, у той час як у гомозиготних носіїв алеля Gly389 спостерігається низька чутливість рецепторів або її відсутність [4]. Для підтвердження цих даних і оцінки їх клінічного значення потрібне проведення подальших досліджень.

Аналіз гіпотензивного ефекту метопрололу в добовій дозі від 5 до 200 мг у хворих з АГ показав, що у гомозигот алеля Arg389 відзначалося значно більше зниження АТ (у 3 рази) порівняно з носіями алеля Gly389 [11]. Дослідження, які були проведені в 2005 р., показали, що бісопролол більшою мірою блокував гемодинамічні і гуморальні ефекти агоністів β_1 -АР у гомозиготних носіїв алеля Arg389 [22]. Існують дані про те, що ефект буциндололу також спостерігався тільки у носіїв алеля Arg389, але не у Gly389. Гемодинамічний вплив пропранололу був більш вираженим при генотипі Arg389. У той же час дія карведілолу не залежала від типу поліморфізму β_1 -АР [5].

Вітчизняні дослідники встановили, що носії алеля Arg гену β_1 -АР виявляли високу чутливість до груп препаратів – інгібіторів АПФ та БАБ. Антагоністи кальцію показали високу антигіпертензивну активність у хворих із генотипом Arg389Arg. Помірну ефективність у пацієнтів з алелем Gly гену β_1 -АР мали антагоністи кальцію, а у носіїв генотипу Gly389Gly ще й інгібітори АПФ та БАБ [2].

Glu27-мутація гена β_2 -адренорецептора. У промоторній та кодуєчій ділянках гена β_2 -АР встановлено 13 однунуклеотидних видів поліморфізму. Серед клінічно найбільш значущих вважається поліморфізм Glu27, який пов'язаний з підвищенням АТ. У гомозигот Glu/Glu спостерігалися вищі значення АТ та більший ризик розвитку АГ порівняно з гомозиготами Gln27 [12]. Показано, що гомозиготи Gln27, для яких характерна знижена експресія гена порівняно з Glu27, у цілому мають гірший прогноз для життя. Застосування целіпрололу було більш ефективним у гомозигот Glu27.

Генетичні поліморфізми, що впливають на фармакокінетику антигіпертензивних засобів

Швидкість біотрансформації лікарських препаратів також генетично детермінована. Це пов'язано з поліморфізмом ферментів, які беруть участь у метаболізмі ліків, у тому числі білків системи CYP.

Поліморфізм гена CYP2D6. Усі ліпофільні БАБ (метопролол, небіволол) біотрансформуються шляхом окиснення за участю CYP2D6, причому пресистемний метаболізм цих лікарських засобів під час першого проходження через печінку становить до 80 %. Ліпофільно-гідрофільні БАБ, розчинні як у ліпідах, так і у воді (бісопролол, целіпролол), лише частково піддаються біотрансформації в печінці (40–60 %) під дією CYP2D6, решта виводиться нирками у незмінену вигляді. Носійство функціонально дефектних алельних варіантів гена CYP2D6 виявляється уповільненням біотрансформації БАБ (головним чином, це стосується ліпофільних препаратів), а це, в свою чергу, є причиною збільшення їх концентрації у біологічних рідинах і може призвести до небажаних реакцій (у першу чергу

брадикардії). При цьому 95 % усіх повільних метаболізаторів за CYP2D6 є носіями варіантів CYP2D6*3 (A2549del), CYP2D6*4 (заміна C100T) та CYP2D6*5 (делеція гена). Інші варіанти (CYP2D6*6, CYP2D6*7, CYP2D6*8, CYP2D6*9, CYP2D6*10, CYP2D6*41) трапляються набагато рідше [1]. Навпаки, дуплікація гену (CYP2D6*1, CYP2D6*2) виявляється збільшенням швидкості біотрансформації БАБ (швидкі метаболізатори) і зниженням вираженості терапевтичного ефекту.

Таким чином, виявлення зазначених поліморфізмів у пацієнтів дає змогу здійснювати індивідуальний підбір найефективніших препаратів із групи БАБ, а також знизити ризик розвитку небажаних реакцій. Так, при виявленні у хворих на артеріальну гіпертензію гомозиготного носійства алельних варіантів CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5, CYP2D6*6, CYP2D6*7, CYP2D6*8, CYP2D6*9, CYP2D6*10, CYP2D6*41 гена CYP2D6 слід віддавати перевагу бісопрололу, бо призначення метопрололу в цьому випадку пов'язане з уповільненням його метаболізму і збільшенням ризику розвитку брадикардії. Меншою мірою це стосується гетерозиготних носіїв «повільних» алелей. У той же час призначення метопрололу гомозиготним носіям алелей CYP2D6*1, CYP2D6*2 (швидкі метаболізатори) може виявитися мало ефективним, у зв'язку з чим так само слід віддати перевагу бісопрололу [3].

Поліморфізм генів CYP3A4 і CYP3A5 CYP3A4 і CYP3A5. Вони відіграють ключову роль у метаболізмі антагоністів кальцію, варіабельність експресії яких залежить від багатьох чинників, включаючи, принаймні частково, генетичні. Таким чином, швидкість біотрансформації антагоністів кальцію пов'язана, головним чином, із поліморфізмом саме цих генів. Останні дані свідчать про те, що фрагмент геному, який кодує CYP3A4, спадково варіабельний [3]. Доведено, що з носійством поліморфізму CYP3A4*2 (T664C) пов'язане збільшення швидкості біотрансформації ніфедипіну, і, відповідно, зниження його ефективності.

Носії алеля CYP3A5*1 (нормальний варіант) — як гомозиготи, так і гетеро-

зиготи — експресують відносно великі кількості CYP3A5. У той же час гомозиготне носійство «дефектних» генів CYP3A5*3 і CYP3A5*6 обумовлює відсутність CYP3A5 в тканинах у деяких індивідуумів, що призводить до уповільнення метаболізму антагоністів кальцію, підвищення їх концентрації в біологічних рідинах і подовження періоду напіввиведення, а це, у свою чергу, виявляється збільшенням частоти і вираженістю небажаних реакцій. Носієм генів CYP3A5*3 і CYP3A5*6 є кожен четвертий представник європеїдної раси. Така висока розповсюдженість «дефектних» алелей гена CYP3A5 (до 25 % в європейській популяції) визначає велику практичну значущість виявлення випадків їх носійства серед пацієнтів з АГ.

Висновки

Результати клінічних досліджень свідчать про те, що визначення поліморфізму деяких генів: АПФ, АTR1, eNOS, β_1 -АР, а також CYP2D6, CYP3A4 і CYP3A5 може бути значущим для прогнозування ефективності антигіпертензивної терапії та оптимізації вибору гіпертензивних засобів, оскільки ці варіації можуть впливати на ефективність і безпечність препаратів. Таким чином, існує реальна перспектива застосування індивідуалізованого підходу до призначення антигіпертензивних препаратів (інгібіторів АПФ, БАБ, антагоністів кальцію) на основі генотипу пацієнта, що, без сумніву, позитивно впливатиме на результати лікування. На жаль, на сьогоднішній день досягнення фармакогенетики в клінічній практиці застосовуються вкрай обмежено, але в недалекому майбутньому їх використання може стати вельми поширеним. Слід зазначити, що будь-яке генетичне тестування в рамках предиктивної медицини виправдане лише у тому випадку, коли його результати підкріплені серйозними медичними рекомендаціями. Для створення таких рекомендацій необхідне широке залучення спеціалістів із медичної генетики, компетентних у питаннях фармакотерапії, та клініцистів відповідного профілю, які володіють основами профілактичної медицини.

Список літератури

1. Кукес В. Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты / В. Г. Кукес. — М. : Реафарм, 2004. — С. 113–120.
2. Сидорчук Л. П. Обґрунтування призначення антигіпертензивного лікування хворим на есенціальну артеріальну гіпертензію залежно від індивідуальної фармакогенетичної чутливості [Електронний ресурс] / Л. П. Сидорчук, К. М. Амосова // Український кардіологічний журнал. — 2009. — № 10. — Режим доступу до журн.: http://www.rql.kiev.ua/cardio_j/2009/5/sydorchuk.htm
3. Сычев Д. А. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов. Рекомендации для практикующих врачей / Д. А. Сычев. — М., 2011. — 84 с.
4. Again-of-function polymorphism in a G-protein coupling domain of the human β_1 -adrenergic receptor / D. A. Mason, J. D. Moore, S. A. Green [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 1999. — Vol. 274. — P. 12670–12674.
5. Alanine for proline substitution in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma-2 (PPARG2) gene and the risk of incident myocardial infarction / P. M. Ridker, N. R. Cook., S. Cheng [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* — 2003. — Vol. 23, № 5. — P. 859–862.
6. An insertion/deletion polymorphism of angiotensin converting enzyme accounting for half of the variance of the serum enzyme levels. / B. Rigat, C. Hybert, F. Alhenc-Gelas [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 1990. — Vol. 86. — P. 1343–1346.
7. Angiotensin-I-converting enzyme gene polymorphism and susceptibility to cough / K. Furuya, E. Yamaguchi, T. Hirabayashi [et al.] // *Lancet.* — 1994. — Vol. 354.
8. A polymorphism within a conserved beta1-adrenergic receptor alters cardiac function and beta-blocker response in human heart failure / S. B. Ligett, J. Miale-Perez, S. Thaneemit-Chen [et al.] // *PNAS.* — 2006. — Vol. 103, № 30. — P. 11288–11293.
9. Association of the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and angiotensin-converting enzyme inhibitor cough in patients with congestive heart failure: Abstracts of the 19-th Congress of the European Society of Cardiology. — Stockholm, 1997. — P. 976.
10. Association of the Pro12Ala polymorphism in the PPAR-gamma2 gene with 3-year incidence of type 2 diabetes and body weight change in the Finnish diabetes prevention study / V. I. Lindi, M. I. Uusitupa, J. Lindstrom [et al.] // *Diabetes.* — 2002. — Vol. 51(8). — P. 2581–2585.
11. Beta1-adrenergic receptor gene polymorphism and antihypertensive response to metoprolol / J. A. Johnson, I. Zineh, B. J. Puckett [et al.] // *Clin. Pharm. Ther.* — 2003. — Vol. 74, № 4. — P. 299–302.
12. Beta2-adrenergic receptor variants affect resting blood pressure and agonist-induced vasodilation in young adult Caucasians / G. Gratze, J. Fortin, R. Labugger [et al.] // *Hypertension.* — 1999. — Vol. 33. — P. 1425–1430.
13. Cardiomyocyte-specific knockout and agonist of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma both induce cardiac hypertrophy in mice / S. Z. Duan, C. Y. Ivashchenko, M. W. Russell [et al.] // *Circulation Research.* — 2005. — Vol. 97, №4. — P. 372.
14. Cardiovascular pharmacogenetics in the SNP era / V. Mooser, D. M. Waterworth, T. Isenhour, L. Middleton // *J. Thromb. Haemost.* — 2003. — Vol. 1, Is. 7. — P. 1398–1402.
15. Humma L. M. Pharmacogenetic and cardiovascular disease: impact on drug response and application to disease management / L. M. Humma, S. Terra // *Amer. J. Health Syst. Pharm.* — 2002. — Vol. 59. — P. 1241–1252.
16. Influence of the angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism on the effects of perindopril and nitrendipine on arterial stiffness in hypertensive individuals / A. Benetos, F. Cambien, S. Gautier [et al.] // *Hypertension.* — 1996. — Vol. 28. — P. 1081–1084.
17. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma Pro12Ala polymorphism and the association with blood pressure in type 2 diabetes: Skaraborg hypertension and diabetes project / C. J. Ostgren, U. Lindblad, O. Melander. [et al.] // *J. of Hypertension.* — 2003. — Vol. 21, № 9. — P. 1657–1661.
18. PPAR-s in the Cardiovascular System / Sheng Zhong Duan, Christine Y. Ivashchenko, Michael G. Usher, Richard M. Mortensen. // *PPAR Res.* — 2008. — Vol. 10. — P. 745–856.
19. Prediction of patient response to antihypertensive drugs using genetic polymorphism: investigation of the renin-angiotensin system genes. / C. Dudley, B. Kavnevy, B. Casadei [et al.] // *J. of Hypertension.* — 1996. — Vol. 14. — P. 259–262.
20. Renin-angiotensin system gene polymorphism influence blood pressure and the response to angiotensin converting enzyme inhibition / A. Hingorani, H. Jia, P. Stevens [et al.] // *J. of Hypertension.* — 1995. — Vol. 3. — P. 1602–1609.
21. Rigat B. Soubrier FPCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin-converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl 1 carboxypeptidase 1) / B. Rigat, C. Hubert, P. Corvill // *Nucl. Acids Res.* — 1992. — Vol. 20. — P. 1433.
22. The Arg389Gly beta1-adrenoceptor polymorphism and catecholamine effects on plasmarenin activity / H. Bruck, K. Leineweber, T. Temme [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — Vol. 646, № 11. — P. 2111–2115.
23. Three candidate genes and angiotensin converting enzyme inhibitor-related cough. / R. Zee, V. Rao, R. Paster [et al.] // *Hypertension.* — 1998. — № 31. — P. 925–928.

Резюме

Фармакогенетичні аспекти застосування антигіпертензивних засобів

*Г. В. Зайченко,
Ю. С. Рудик,
О. В. Файзуллін,
Є. М. Коваленко*

Роботу присвячено аналізу літературних даних щодо впливу окремих генотипів на ефективність та безпечність застосування основних груп антигіпертензивних засобів. Проаналізовані дані свідчать про тісний зв'язок поліморфізму деяких генів (АПФ, ATR1, eNOS, β 1-АР, а також CYP2D6, CYP3A4 і CYP3A5) із фармакодинамікою та фармакокінетикою антигіпертензивних засобів (інгібіторів АПФ, β -адреноблокаторів, антагоністів кальцію). Вони можуть бути використані з метою оптимізації лікування хворих на гіпертонію, індивідуалізованого призначення та вибору доз гіпотензивних препаратів.

Ключові слова: фармакогенетика, генетичний поліморфізм, інгібітори АПФ, β -адреноблокатори, антагоністи кальцію, ренін-ангіотензин-альдостеронова система.

Pharmacogenetics Aspects of the Application of Antihypertensive Drugs

*A.V. Zaichenko,
Yu. S. Rudik,
A.V. Faizullin,
Ye. N. Kovalenko*

The work is devoted to the analysis of literary data on the study of the influence of individual genotypes on the effectiveness and safety of major groups antihypertensive drugs. The analyzed data show a close connection variation of some genes (ACE, ATR1, eNOS, β 1-ar, as well as CYP2D6, CYP3A4 and CYP3A5) with pharmacodynamics and pharmacokinetics of antihypertensive drugs (ACE inhibitors, β -blockers, calcium antagonists). These data can be used with the purpose of optimization of treatment of patients with hypertension, personalization appointment of hypotensive drugs and personal selection of doses.

Key words: pharmacogenetics, genetic variation, ACE inhibitors, β -blockers, calcium antagonists, renin-angiotensin-aldosterone system.

Summary

Фармакогенетические аспекты применения антигипертензивных средств

*Г. В. Зайченко,
Ю.С. Рудик,
А. В. Файзуллин,
Е. М. Коваленко*

Работа посвящена анализу литературных данных о влиянии отдельных генотипов на эффективность и безопасность применения основных групп антигипертензивных средств. Проанализированные данные свидетельствуют о тесной связи полиморфизма некоторых генов (АПФ, ATR1, eNOS, β 1-АР, а также CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5) с фармакодинамикой и фармакокинетикой антигипертензивных средств (ингибиторов АПФ, β -адреноблокаторов, антагонистов кальция). Они могут быть использованы с целью оптимизации лечения больных гипертонией, индивидуализированного назначения и выбора доз гипотензивных препаратов.

Ключевые слова: фармакогенетика, генетический полиморфизм, ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, ренин-ангиотензин-альдостероновая система.