

Л.П. Сидорчук

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

ВПЛИВ ТРИВАЛОГО ФАРМАКОГЕНЕТИЧНО ДЕТЕРМІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ НА ПОКАЗНИКИ ДОБОВОГО МОНІТОРУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Ключові слова: фармакогенетика, артеріальна гіпертензія, добове моніторування артеріального тиску.

Лікування артеріальної гіпертензії (АГ) — одна з найактуальніших проблем сучасної медичної науки, що вже давно вийшла за рамки кардіологічної патології і стала нагальною у практиці дільничних терапевтів і сімейних лікарів. В Україні, за даними активного звертання, майже 10 млн людей мають підвищений артеріальний тиск (АТ). За результатами епідеміологічних досліджень Національного наукового центру «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска», у 35 % дорослого населення діагностують АГ [8]. Пандемічний характер АГ останніми роками істотно зумовлений способом життя населення. Однак вплив чинників навколишнього середовища реалізується в зв'язку з генотипом окремого індивідуума. Незважаючи на численні дослідження, присвячені проблемі виявлення потенційних генів АГ чи ішемічної хвороби серця (ІХС), відомостей про генетичне їх походження ще недостатньо [1, 13, 23, 28]. На сьогодні відомо кілька десятків генів, які кодують синтез певних ферментів в умовах активації РААС чи eNO-систем, регулюють тонус судин, функцію ендотелію, сольовий, вуглеводневий, ліпідний метаболізм [15, 19]. Однак в Україні таких досліджень проводять поки що мало [2—4, 9—11], тоді як захворюваність населення на АГ доволі висока, а ефективність лікування не перевищує 18,7 % серед мешканців міста і 8 % серед селян [8]. У зв'язку з низькою ефективністю існуючих методів терапії АГ виникає потреба вдосконалення і розроблення нових підходів з урахуванням індивідуальної фармакогенетики та фармакогеноміки препаратів [1, 13].

Мета роботи — вивчити зміни показників добового моніторування артеріального тиску (АТ) (ДМАТ) у хворих на есенційну АГ (ЕАГ) під впливом фармакогенетично детермінованого лікування залежно від поліморфізму п'яти генів: ангіотен-

зинперетворювального ферменту (АСЕ, I/D), ангіотензину II рецептора першого типу (AGTR₁, A1166C), β₁-адренорецептора (ADRβ₁, Arg389Gly), нуклеарного рецептора-γ₂ активатора проліфератора пероксисом (PPAR-γ₂, Pro12Ala) і ендотеліальної NO-синтази (eNOS, T894G).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У проспективному дослідженні взяли участь 370 хворих на ЕАГ I—III стадій тяжкості (ВООЗ, 1999), у котрих через 7 днів після припинення вживання антигіпертензивних препаратів середнє значення офісного АТ, вимірюного відповідно до вимог ESH і ESC (2007), перевищувало 140/90 мм рт. ст. [14]. У результаті скринінгу (відповідно до критеріїв включення та виключення [6]) для подальшого обстеження відібрано 249 осіб. Жінок було 48,2 %, чоловіків — 51,8 %, вік становив у середньому (50,5 ± 10,4) року. ЕАГ I стадії мали 66 (26,5 %) пацієнтів, ЕАГ II стадії — 114 (45,8 %), ЕАГ III стадії — 69 (27,7 %). Підвищення АТ 1-го ступеня виявлено в 66 (26,5 %) хворих, 2-го ступеня — у 105 (42,2 %), 3-го ступеня — у 78 (31,3 %). Контрольну групу становили 50 практично здорових осіб, порівнюваних за віком та статтю (p > 0,05).

Офісний систолічний АТ (САТ) та діастолічний АТ (ДАТ), частоту серцевих скорочень (ЧСС) вимірювали за вимогами ESC, ESH (2007) [15]. ДМАТ виконували на портативних апаратах АВРЕ-02 (SOLVAIG, Україна—Франція) та АВРМ (Meditech, Угорщина) за стандартним протоколом (40—55 вимірювань на добу). Показники аналізували за допомогою програмного забезпечення цього апарата.

Алелі поліморфних ділянок I/D у гені АСЕ, A1166C в гені AGTR₁, T894G в гені eNOS, Pro12Ala в гені PPAR-γ₂, Arg389Gly в гені ADRβ₁ вивчали шляхом виділення геномної ДНК із лейкоцитів периферійної крові з подальшою ампліфікацією поліморфної ділянки за допомогою полімеразної

Стаття надійшла до редакції 5 травня 2010 р.

ланцюгової реакції (ПАР) на ампліфікаторі Amply (Москва). Дискримінацію алелів генів $AGTR_1$, $eNOS$, $PPAR-\gamma_2$ та $ADR\beta_1$ проводили за допомогою ендонуклеаз рестрикції DdeI, BanII, CseI та FaeI, відповідно. Фрагменти ампліфікованої ДНК розділяли методом гель-електрофорезу, забарвлювали бромистим етидієм, візуалізували за допомогою транслюмінатора у присутності маркера молекулярних мас (100—1000 bp) [6].

Після пробного емпіричного антигіпертензивного лікування препаратами першої лінії протягом 2—3 тиж проведено поглиблений аналіз результатів терапії залежно від генотипу аналізованих генів [7] і за досягненням адекватного «рівня відповіді» АТ (responder rate), відповідно до рекомендацій ESC, ESH (2007) [14], чи «цільового рівня» офісного АТ < 140/90 мм рт. ст. [5, 14] здійснено фармакогенетично детерміновану корекцію лікування залежно від I/D поліморфізму гена ACE шляхом призначення фіксованих низькодозових комбінацій аналізованих препаратів, рекомендованих ESC, ESH (2007) [14]. Першу групу становили пацієнти з ЕАГ носії ІІ (n = 42) та I/D-генотипу (n = 18), котрим призначали комбінацію гідрохлортиазиду (ГДХТ) і блокатора ангіотензину ІІ (БРА ІІ — телмісартан); другу групу — хворі з I/D-генотипом (n = 34), які отримували ГДХТ і бета₁-адреноблокатор (β_1 -АБ — метопролол, небіволол, бісопролол чи атенолол); 3-тю групу — хворі з I/D-генотипом (n = 50), котрим призначали ГДХТ та інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ — раміприл, еналаприл чи периндоприл); 4-ту групу — носії DD-генотипу (n = 15), які вживали блокатор кальцієвих каналів (БКК — нормодипін, амлодипін-S чи амлодипін) і БРА ІІ; 5-ту групу — носії DD-генотипу (n = 15), котрим призначали БКК і β_1 -АБ; 6-ту групу — носії DD-генотипу (n = 27), яких лікували БКК і ІАПФ. Пацієнтам рекомендували приймати препарати один чи два рази на добу в індивідуальних дозах. Дози і кратність прийому в разі потреби коригували через тиждень застосування комбінацій препаратів. Загальний курс терапії становив 9—12 міс, період спостереження — 24—30 міс. Під час лікування контролювали офісний АТ і ЧСС, враховували скарги, ефективність терапії, випадки побічних реакцій препаратів. На початку і наприкінці лікування проводили ДМАТ та комплекс інструментально-лабораторних обстежень, вказаних вище. Закінчив лікування 201 пацієнт, 48 осіб вийшли з дослідження на етапі терапії з різних причин (міграція, відмова від пропонованого лікування, не з'явилися на повторні обстеження).

Ефективність фармакогенетично детермінованої терапії оцінювали відповідно до вітчизняних і європейських критеріїв товариств кардіології та гіпертензії (2007) [5, 14]. Терапію вважали ефективною за досягнення до кінця спостереження цільового офісного АТ < 140/90 мм рт. ст. Вторинну ефективність оцінювали за часткою осіб, у яких до кінця лікування було досягнуто цільового

офісного АТ < 140/90 мм рт. ст. чи адекватного рівня зниження офісного систолічного АТ (САТ) і 20 мм рт. ст. і/чи діастолічного АТ (ДАТ) і 10 мм рт. ст.; зниження середньодобового АТ (АТ₂₄) < 125—130/80 мм рт. ст., середньоденного АТ (АТ_д) < 130—135/80 мм рт. ст., середньонічного АТ (АТ_н) < 120/70 мм рт. ст. [14].

Статистичну обробку результатів виконували за допомогою прикладних програм MS[®] Excel[®] 2003[™], Primer of Biostatistics[®] 6.05 та Statistica[®] 7.0 (StatSoft Inc., США). Вірогідність отриманих даних на етапі лікування визначали методом парного тесту із застосуванням t-критерію Стьюдента (розподіл за тестом Колмогорова—Смирнова був близьким до нормального); аналіз якісних ознак — за критерієм χ^2 (при частотах менше 5 — точний тест Фішера), на етапі лікування — за критерієм Мак-Німара. Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Показники ДМАТ у хворих на АГ до лікування залежно від поліморфізму аналізованих генів наведено у табл. 1. Лінійні Ехо-КГ показники ТЗСАЩ і ТМШПД у хворих на АГ І—ІІ перевищували аналогічні у пацієнтів з АГ І на 10,6 і 18,0 % ($p < 0,05$) та 25,0 і 39,0 % ($0,005 = p < 0,03$), відповідно з вірогідною різницею ($p < 0,05$). ММЛШ у хворих на АГ ІІ становила ($264,90 \pm 20,58$) г, у пацієнтів з АГ ІІІ — ($325,60 \pm 27,30$) г, що було більшим, ніж при АГ І на 24,9 % ($p < 0,04$) і на 53,6 % ($p = 0,005$), відповідно з вірогідною міжгруповою різницею на 22,9 % ($p < 0,05$).

Комбіноване фармакогенетично детерміноване лікування ГДХТ і БРА ІІ протягом 9—12 міс сприяло вірогідному зниженню САТ₂₄ і ДАТ₂₄ у носіїв ІІ генотипу гена ACE на 11,0 і 12,7 % ($p < 0,04$) відповідно, у носіїв I/D-генотипу — на 12,7 % ($p < 0,01$). За геном $AGTR_1$ САТ₂₄ і ДАТ₂₄ знизився у хворих із АА-генотипом — на 15,9 і 23,2 % ($p < 0,05$), у пацієнтів з АС-генотипом — на 16,3 і 14,3 % ($p < 0,01$), у носіїв СС-генотипу — на 18,8 і 16,4 % ($p < 0,01$) відповідно. У хворих з GG-генотипом гена $eNOS$ САТ₂₄ і ДАТ₂₄ зменшилися на 13,9 і 25,0 % ($p < 0,01$), у носіїв TG-генотипу — на 14,6 і 16,9 % ($p < 0,01$), у носіїв TT-генотипу — на 13,5 і 14,1 % ($p < 0,01$) відповідно. У пацієнтів з AlaAla-генотипом гена $PPAR-\gamma_2$ САТ₂₄ і ДАТ₂₄ знизився на 13,1 і 14,1 % ($p < 0,01$), у носіїв ProAla-генотипу — на 19,9 і 19,8 % ($p < 0,01$), у носіїв ProPro-генотипу — на 19,3 і 18,7 % ($p \leq 0,003$) відповідно. У пацієнтів із GlyGly-генотипом гена $ADR\beta_1$ під впливом лікування САТ₂₄ і ДАТ₂₄ зменшилися на 16,7 і 25,0 % ($p < 0,001$), у носіїв ArgGly-генотипу — на 16,8 і 19,4 % ($p < 0,01$), у носіїв ArgArg-генотипу — на 19,3 і 18,8 % ($p < 0,01$) відповідно. Вірогідне зниження середньодобового пульсового АТ (ПАТ₂₄) під впливом лікування спостерігали у носіїв С-алеля гена $AGTR_1$, ProPro-генотипу гена $PPAR-\gamma_2$ і ArgGly-генотипу гена $ADR\beta_1$ ($p < 0,05$). Комбінацію препаратів ГДХТ і БРА ІІ краще переносили пацієнти з І-алелем гена ACE. Згідно з клінічною симптоматикою, вірогідно зменшилася частота скарг на головний біль, запаморо-

Таблиця 1. Показники добового моніторингу артеріального тиску (ДАТ) та частоти серцевих скорочень (ЧСС) у хворих на есенційну АГ до лікування залежно від поліморфізму генів ACE (I/D), AGTR1 (A1166C), ADR β_1 (Arg389Gly), eNOS (T894G) та PPAR- γ_2 (Pro12Ala)

Ген	Алель (n = 249) %	Генотип (n = 249) %	САТ ₂₄ , мм рт. ст.	ДАТ ₂₄ , мм рт. ст.	ПАТ ₂₄ , мм рт. ст.	ЧСС ₂₄ , уА.
Контроль, практично здорові, (n = 20)			111,06 ± 4,88	68,33 ± 4,06	42,73 ± 2,18	78,57 ± 3,64
ACE	I, (n = 115) 46,18 %	II, (n = 50) 20,08%	134,60 ± 3,70 p	78,55 ± 3,25 p	47,45 ± 3,05	74,90 ± 1,50
		I/D, (n = 130) 52,21%	141,90 ± 3,57 p	85,81 ± 3,16 p	54,70 ± 3,01 p*	76,93 ± 3,28
	D, (n = 134) 53,82 %	DD, (n = 69) 27,71%	155,64 ± 6,25 p* #	96,70 ± 4,20 p* #	64,90 ± 4,75 p* #	89,55 ± 1,95 p* #
AGTR1	A, (n = 171) 68,67 %	AA, (n = 123) 49,40%	141,90 ± 8,09 p	88,80 ± 5,49 p	48,97 ± 5,03	93,57 ± 4,33 p
		AC, (n = 96) 38,55%	139,80 ± 5,03 p	87,68 ± 3,74 p	53,57 ± 3,19 p	73,59 ± 4,66*
	C, (n = 78) 31,33 %	CC, (n = 30) 12,05%	160,62 ± 9,43 p* #	93,30 ± 6,24 p	68,57 ± 2,12 p* #	81,03 ± 7,58
eNOS	G, (n = 161) 64,66%	GG, (n = 94) 37,75%	138,80 ± 4,34 p	92,50 ± 4,39 p	46,0 ± 5,42	65,80 ± 5,97 p
		TG, (n = 134) 53,82%	143,0 ± 4,06 p	86,02 ± 4,34 p	55,29 ± 4,89 p	76,60 ± 6,61
	T, (n = 88) 35,34 %	TT, (n = 21) 8,43%	144,50 ± 5,04 p	88,97 ± 5,56 p	56,67 ± 4,58 p	79,21 ± 6,17*
PPAR- γ_2	Ala, (n = 153) 61,45 %	12Ala, (n = 72) 28,92%	142,50 ± 5,60 p	82,30 ± 2,49 p	57,33 ± 7,85 p	78,25 ± 1,85
		Pro12Ala (n = 162) 65,06%	149,70 ± 6,64 p	88,65 ± 4,24 p	58,56 ± 4,61 p	78,02 ± 3,07
	Pro, (n = 96) 38,55 %	Pro12, (n = 15) 6,02%	161,50 ± 4,32 p* #	90,56 ± 1,98 p	72,24 ± 6,14 p*	76,52 ± 3,17
ADR β_1	Gly, (n = 76) 30,5 %	389Gly, (n = 25) 10,0%	142,46 ± 5,07 p	90,14 ± 2,49 p	52,80 ± 3,72 p	67,75 ± 4,95 p
		Arg389Gly, (n = 102) 41,0%	147,59 ± 5,28 p	90,49 ± 2,16 p	57,34 ± 2,50 p	74,93 ± 5,91
	Arg, (n = 173) 69,5 %	Arg389, (n = 122) 49,0%	153,45 ± 7,0 p	91,25 ± 2,95 p	61,70 ± 9,80 p	83,11 ± 6,05*

Примітка. САТ₂₄, ДАТ₂₄, ПАТ₂₄ — середньодобовий систолічний, діастолічний, пульсовий артеріальний тиск; p — вірогідність різниць показників відносно контролю (0,001 < p < 0,05); * — вірогідність різниць показників за окремим геном відносно гомозигот (II, AA, GG, 12Ala, 389Gly) 0,001 < p < 0,05; # — вірогідність різниць показників за окремим геном відносно гетерозигот (I/D, AC, GT, Pro12Ala, Arg389Gly) 0,001 < p < 0,05; n — кількість спостережень; % — відсоток спостережень за кожним генотипом.

чення, шум у вухах, біль у ділянці серця, задишку під час звичайного навантаження, слабкість, периферійні набряки, розлади травлення (p < 0,001).

Терапія ГДХТ і β_1 -АБ сприяла зниженню САТ₂₄ і ДАТ₂₄ у хворих із I/D-генотипом гена ACE на 11,7 і 13,1 % (p < 0,02) відповідно, що не відрізнялося істотно від терапії аналогічних хворих комбінацією препаратів ГДХТ та БРА II. У носіїв AA-генотипу гена AGTR₁ САТ₂₄ і ДАТ₂₄ зменшилися на 15,4

і 18,9 % (p < 0,01), у носіїв AC-генотипу — на 9,1 і 13,4 % (p < 0,02) відповідно. Аналогічне зниження САТ₂₄ і ДАТ₂₄ виявили у хворих за генами eNOS (дещо краще у носіїв TT-генотипу — на 16,0 і 17,2 % відповідно, p < 0,01), PPAR- γ_2 (дещо краще у носіїв Pro-алеля — на 17,8 % (p < 0,01) та 17,4 і 16,3 % відповідно, p < 0,001) та ADR β_1 (дещо краще у носіїв Arg-алеля — на 16,0 і 19,1 % (p < 0,001) та 16,6 і 16,8 % (p < 0,01) відповідно), що не відрізня-

Таблиця 2. Досягнення цільових значень АТ за даними ДМАТ у хворих на ЕАГ під впливом комбінованої фармакогенетично детермінованої терапії терміном 9—12 міс залежно від тяжкості АГ та виду лікування

Комбінації препаратів	Цільовий АТ за ДМАТ	Досягнуто показників АТ нижче порогових за даними ДМАТ			
		ЕАГ I, n = 60 (%)	ЕАГ II, n = 82 (%)	ЕАГ III, n = 59 (%)	Загалом n (%)
ГДХТ + БРА n = 60 (%)	1АТ ₂₄	29 (48,3)	20 (33,3)	6 (10,0)	55 (91,7)
	2АТ _Δ	29 (48,3)	20 (33,3)	6 (10,0)	55 (91,7)
	3АТ _н	29 (48,3)	19 (31,7)	7 (11,7)	55 (91,7)
ГДХТ + β ₁ -АБ n = 34 (%)	1АТ ₂₄	10 (29,4)	10 (29,4)	5 (14,7)	25 (73,5)
	2АТ _Δ	10 (29,4)	9 (26,5)	5 (14,7)	24 (70,6)
	3АТ _н	9 (26,5)	10 (29,4)	5 (14,7)	24 (70,6)
ГДХТ + ІАПФ n = 50 (%)	1АТ ₂₄	10 (20,0)	15 (30,0)	8 (16,0)	33 (66,0)
	2АТ _Δ	10 (20,0)	15 (30,0)	8 (16,0)	33 (66,0)
	3АТ _н	9 (18,0)	15 (30,0)	7 (14,0)	31 (62,0)
БКК + БРА n = 15 (%)	1АТ ₂₄	4 (26,7)	4 (26,7)	3 (20,0)	11 (73,3)
	2АТ _Δ	4 (26,7)	4 (26,7)	3 (20,0)	11 (73,3)
	3АТ _н	4 (26,7)	4 (26,7)	3 (20,0)	11 (73,3)
БКК + β ₁ -АБ n = 15 (%)	1АТ ₂₄	3 (20,0)	4 (26,7)	4 (26,7)	11 (73,3)
	2АТ _Δ	3 (20,0)	5 (33,3)	4 (26,7)	12 (80,0)
	3АТ _н	3 (20,0)	5 (33,3)	5 (33,3)	13 (86,7)
БКК + ІАПФ n = 27 (%)	1АТ ₂₄	4 (14,8)	9 (33,3)	6 (22,2)	19 (70,4)
	2АТ _Δ	4 (14,8)	9 (33,3)	6 (22,2)	19 (70,4)
	3АТ _н	4 (14,8)	10 (37,0)	6 (22,2)	20 (74,1)
Загалом, n (%)	1АТ ₂₄	60 (100,0)	62 (75,6)	32 (54,2)	154 (76,6)
	2АТ _Δ	60 (100,0)	62 (75,6)	32 (54,2)	154 (76,6)
	3АТ _н	58 (96,7)	63 (76,8)	33 (55,9)	154 (76,6)

Примітка. 1. Пороговий АТ₂₄ за даними ДМАТ — середньогобовий САТ і ДАТ < 125—130 і 80 мм рт. ст., відповідно [15]. 2. Пороговий АТ_Δ — середній САТ і ДАТ у денний період за даними ДМАТ < 130—135 і 85 мм рт. ст., відповідно [15]. 3. Пороговий АТ_н — середній САТ і ДАТ у нічний період за даними ДМАТ < 120 і 70 мм рт. ст., відповідно [15]. 4. ГДХТ — гідрохлорид; БРА II — блокатор ангіотензину II рецептора 1-го типу; β₁-АБ — β₁-адреноблокатори; ІАПФ — інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; БКК — блокатори кальцієвих каналів. 5. n (%) — кількість (відсоток) спостережень.

лося вірогідно від результатів терапії хворих на ЕАГ комбінацією препаратів ГДХТ і БРА II. Вірогідне зниження ПАТ₂₄ під впливом лікування спостерігали у носіїв ТТ-генотипу гена eNOS, Пролера гена PPAR-γ₂ і всіх генотипів гена ADRβ₁ (p < 0,05). Цю комбінацію препаратів добре переносили хворі, спостерігали вірогідну позитивну динаміку клінічної симптоматики та зменшення скарг хворих, у 3 пацієнтів розвинулася брадикардія у межах 50—55 уд., яка не стала причиною припинення цього лікування.

Під впливом комбінованої терапії ГДХТ і ІАПФ протягом 9—12 міс САТ₂₄, ДАТ₂₄ і ПАТ₂₄ у носіїв I/D-генотипу гена ACE зменшилися на 11,1; 12,6 % (p < 0,02) і 6,5 % відповідно. В інших генотипів аналізованих генів зниження САТ₂₄ і ДАТ₂₄ під впливом лікування ГДХТ і ІАПФ було вірогідним, дещо слабшим від такого під впливом ГДХТ і β₁-АБ, однак суттєво не відрізнялося, а також при терапії ГДХТ і БРА II (p > 0,05). Комбінацію препаратів ГДХТ і ІАПФ хворі добре переносили, в одного

пацієнта з'явився сухий кашель, який не став причиною відміни препаратів, за іншими клінічними ознаками спостерігали вірогідну позитивну динаміку та зменшення скарг обстежуваних.

Під впливом тривалої комбінованої терапії БКК і БРА II у носіїв DD-генотипу гена ACE САТ₂₄, ДАТ₂₄ і ПАТ₂₄ знизилися на 18,3; 22,0 % (p < 0,001) і 20,5 % (p < 0,05) відповідно, що відрізнялося суттєво від випадків терапії хворих за цим геном комбінаціями препаратів із ГДХТ (p < 0,05). Зниження САТ₂₄ і ДАТ₂₄ під впливом лікування БКК і БРА II було вірогідним, однак суттєво не відрізнялося від комбінацій препаратів із ГДХТ за генотипами генів AGTR1 (p < 0,04), eNOS (p < 0,03), PPAR-γ₂ (p < 0,03) та ADRβ₁ (p < 0,01). Комбінацію препаратів БКК і БРА II добре переносили хворі. Вірогідно зменшилася кількість скарг на задишку, втомлюваність, периферійні набряки, головний біль та в ділянці серця.

Вплив комбінованої терапії БКК і β₁-АБ протягом 9—12 міс у носіїв DD-генотипу гена ACE

САТ₂₄, ДАТ₂₄ і ПАТ₂₄ знизилися на 18,8 та 23,4 % ($p < 0,001$) і 18,4 % ($p < 0,05$) відповідно, що істотніше, ніж при терапії хворих за цим геном комбінаціями препаратів з ГДХТ ($p < 0,05$), однак не відрізнялося від комбінації БКК і БРА II. Аналогічну картину спостерігали за іншими аналізованими генами, де зниження САТ₂₄, ДАТ₂₄ і ПАТ₂₄ під впливом терапії БКК і β_1 -АБ було сильнішим, ніж за лікування комбінаціями з ГДХТ, однак вірогідно не відрізнялося за генотипами генів AGTR1, eNOS, PPAR- γ_2 та ADR β_1 . Комбінацію препаратів БКК і β_1 -АБ добре переносили пацієнти.

Зміни середньодобових показників АТ під впливом комбінованої терапії БКК і ІАПФ протягом 9—12 міс засвідчили зниження САТ₂₄, ДАТ₂₄ і ПАТ₂₄ у носіїв DD-генотипу гена ACE на 17,8 та 22,0 % ($p < 0,001$) і 19,2 % ($p < 0,03$) відповідно, що було істотніше, ніж при терапії хворих за цим геном комбінаціями препаратів із ГДХТ ($p < 0,05$), однак показники не відрізнялися суттєво від таких у випадках комбінації препаратів із БКК. Зниження САТ₂₄, ДАТ₂₄ і ПАТ₂₄ під впливом лікування БКК і ІАПФ було вагомим за генотипами генів AGTR1 (краще CC-генотипу — на 19,7; 18,3 і 23,1 %, $p < 0,02$ відповідно), eNOS, PPAR- γ_2 та ADR β_1 , однак показники невірогідно відрізнялися від таких у хворих, яких лікували комбінаціями препаратів із ГДХТ. Вірогідно зменшилася кількість скарг на головний біль, запаморочення, шум у вухах, кардіалгії, задишку, загальну слабкість, периферійні набряки, порушення сну ($p < 0,05$), це лікування пацієнти переносили добре.

Після комбінованого фармакогенетично детермінованого лікування (табл. 2) досягли показників ДМАТ нижче порогових за середньодобовим, денним і нічним АТ 154 (76,6 %) пацієнти, що вірогідно не відрізнялося від частоти досягнення цільового офісного АТ — 149 (74,1 %) осіб. За видом лікування цільового АТ₂₄ (за ДМАТ), досягнуто: за терапії ГДХТ і БРА II у 55 (91,7 %) хворих (краще у носіїв II генотипу гена ACE, $p = 0,019$, CC-генотипу гена AGTR1, $p < 0,001$, G-алеля гена eNOS, $p = 0,002$, Ala-алеля гена PPAR- γ_2 і GlyGly-генотипу гена ADR β_1 , $p < 0,001$); після терапії ГДХТ і β_1 -АБ — у 25 (73,5 %) осіб (краще у носіїв T-алеля гена eNOS, $p < 0,001$, AlaAla-генотипу гена PPAR- γ_2 і GlyGly-генотипу гена ADR β_1 , $p < 0,001$); після терапії ГДХТ та ІАПФ — у 33 (66,0 %) пацієнтів (краще у носіїв TG-генотипу гена eNOS, $p = 0,016$, Ala-алеля гена PPAR- γ_2 і GlyGly-генотипу гена ADR β_1 , $p < 0,001$); після терапії БКК і БРА II — у 11 (73,3 %) осіб, без вірогідної різниці між генотипами; після БКК і β_1 -АБ — у 11 (73,3 %) хворих (легше у носіїв Ala-алеля гена PPAR- γ_2 , $p = 0,002$); після БКК та ІАПФ — у 19 (70,4 %) пацієнтів (легше у носіїв AlaAla-генотипу гена PPAR- γ_2 , $p = 0,007$). Отримані результати вірогідно не відрізнялися від показників частоти досягнення цільового офісного АТ ($p > 0,05$).

Комбінована фармакогенетично детермінована терапія сприяла зростанню частки осіб з добовим профілем АТ *dipper* до 75,6 % проти 65,5 % па-

цієнтів до лікування, $p < 0,001$: серед носіїв CC-генотипу гена AGTR1 на 13,1 % ($p = 0,005$), TT-генотипу гена eNOS на 12,3 % ($p < 0,001$), AlaAla- і ProPro-генотипів гена PPAR- γ_2 на 20,0 % ($p < 0,001$) і 13,75 % ($p = 0,047$) відповідно, GlyGly-генотипу гена ADR β_1 на 25,8 % ($p < 0,001$). Зменшилася частка осіб із добовим профілем АТ *non-dipper* до 19,9 %, проти 26,5 % до лікування, $p < 0,001$: серед носіїв D-алеля гена ACE на 7,9 % ($p = 0,049$) і 8,7 % ($p = 0,005$) відповідно, CC-генотипу гена AGTR1 на 6,7 % ($p < 0,001$), T-алеля гена eNOS на 7,0 % ($p = 0,035$) і 9,8 % ($p < 0,001$) відповідно, Ala-алеля гена PPAR- γ_2 на 13,3 % ($p < 0,001$) і 8,0 % ($p = 0,017$) відповідно, та GlyGly-генотипу гена ADR β_1 на 6,4 % ($p < 0,001$). Зменшилася частка осіб з добовим профілем *night-peaker* до 4,0 проти 7,2 % до лікування, $p = 0,006$: вірогідно лише серед носіїв TT-генотипу гена eNOS, $p = 0,039$.

Думки щодо ефективності впливу ІАПФ у лікуванні хворих на ЕАГ залежно від I/D поліморфізму гена ACE дуже суперечливі. У Rotterdam Study виявлено вищу смертність (загальну і серцево-судинну) у хворих на ЕАГ носіїв D-алеля гена ACE, але саме ці пацієнти давали кращу відповідь на терапію ІАПФ [12]; G.A. Stavroulakis et al. [27] теж спостерігали вірогідно ліпше зниження САТ і ДАТ у носіїв саме DD-генотипу після застосування фозиноприлу в дозі 20 мг/добу протягом 6 міс. Однак наші результати не узгоджуються з даними окремих авторів, які не виявили змін гемодинаміки під впливом ІАПФ залежно від I/D поліморфізму гена ACE [26] чи встановили вагоміше зниження АТ при ЕАГ із II-генотипом на тлі лікування ІАПФ чи БРА II, ніж у таких із DD-генотипом ($p < 0,05$) [10, 21, 24], переважно це були пацієнти з м'якою чи помірною ЕАГ без ускладнень.

Результати ліпшого впливу ГДХТ на зниження САТ і ДАТ у носіїв II генотипу гена ACE із сумнівною чутливістю пацієнтів з DD-генотипом узгоджуються з даними M.T. Sciarone і співавт. [26] та частково корелюють з результатами проспективного двічі сліпого перехресного фармакогенетичного дослідження GENERIS (Фінляндія, $n = 233$ чоловіків, 35—60 років з помірною ЕАГ), де не виявлено чіткої залежності змін АТ (офісного та ДМАТ) від поліморфізму генів α -адучину (G460W), AGT (M235T), ACE (I/D), AGTR1 (1166 A/C) під впливом 4-тижневого курсу терапії тiazидним діуретиком ГДХТ (25 мг), амлодипіном (5 мг), бісопрололом (5 мг) чи лосартаном (50 мг) [16].

У 60 % пацієнтів з АГ застосування β -АБ у монотерапії не викликає адекватної антигіпертензивної відповіді [17, 22], що узгоджується з нашими результатами до проведення фармакогенетичної корекції. D.A. Mason [22] висунув припущення, що причиною цього є генетичний поліморфізм β -адренергічних рецепторів: Arg389 мутація гена ADR β_1 супроводжується більшою базальною і опосередкованою агоністами активністю аденілатциклази порівняно з носіями Gly-алеля. Ймовірно, тому, хворі на ЕАГ саме з Arg389-алелем у 3 рази краще (за даними ДМАТ) відповідали на терапію мето-

прололом протягом 4 тиж, особливо з ArgArg-генотипом (зниження АТ було на $(13,3 \pm 8,4)$ %), ніж такі з GlyGly-генотипом (на $(4,5 \pm 8,2)$ %) відповідно, $p = 0,018$ [20], що узгоджується з нашими даними. Ці показники не збігалися з результатами дослідження К.М. О'Shaughnessy et al. [25], де зв'язку зменшення АТ та розмірів серця у відповідь на прийом атенололу чи бісопрололу залежно від Arg389Gly поліморфізму гена ADR β_1 не виявлено. Ми встановили ліпшу відповідь носіїв D-алеля гена ACE на монотерапію β_1 -АБ, що корелює з результатами J. Karlsson et al. [20], які обґрунтовують це зростанням концентрації ангіотензину II і відповідно активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи, особливо в носіїв DD-генотипу, але зниження ДАТ було ліпшим у гомозигот по інсерції гена ACE.

Таким чином, фармакогенетичні підходи в лікуванні хворих на ЕАГ дають змогу індивідуалізувати терапію, підвищити її ефективність і зменшити кількість побічних ефектів препаратів [1, 13, 18].

ВИСНОВКИ

1. Комбінована фармакогенетично детермінована терапія протягом 9—12 міс сприяє зниженню середньодобового, денного і нічного АТ ДМАТ нижче порогових у 154 (76,6 %) осіб, що вірогідно не відрізнялося від частоти досягнення цільового

офісного АТ — 149 (74,1 %) осіб; вірогідно зростає частка осіб з добовим профілем АТ dipper ($p < 0,001$), зменшилася кількість хворих з добовим профілем АТ non-dipper і night-peaker ($p \leq 0,006$).

2. Цільового середньодобового АТ₂₄ (за ДМАТ) під впливом тривалої комбінованої терапії досягнуто: після ГДХТ і БРА II у 55 (91,7 %) хворих; після ГДХТ і β_1 -АБ — у 25 (73,5 %) осіб; після ГДХТ та ІАПФ — у 33 (66,0 %) пацієнтів; після БКК і БРА II — у 11 (73,3 %) осіб, без вірогідної різниці між генотипами; після БКК і β_1 -АБ — у 11 (73,3 %) хворих (легше у носіїв Ala-алеля гена PPAR- γ_2 , $p = 0,002$); після БКК та ІАПФ — у 19 (70,4 %) пацієнтів (легше у носіїв AlaAla-генотипу гена PPAR- γ_2 , $p = 0,007$).

3. У хворих на ЕАГ носіїв I-алеля гена ACE ефективнішою є комбінація ГДХТ і БРА II, ніж ГДХТ і β_1 -АБ чи ГДХТ та ІАПФ — 91,7 % проти 66,0—73,5 % відповідно ($p < 0,001$), у носіїв DD-генотипу ефективнішим є поєднання БКК і БРА II та БКК і β_1 -АБ, ніж БКК та ІАПФ — 73,3 % проти 70,4 % відповідно.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Перспектива дослідження полягає в аналізі впливу фармакогенетично детермінованого лікування на структурно-функціональні показники міокарда лівого шлуночка у хворих на ЕАГ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабак О.Я., Кравченко Н.А., Виноградова С.В. Генетическі аспекти ефективності фармакотерапії при серцево-сосудистій патології // Укр. терапевт. журн. — 2006. — № 2. — С. 92—99.
2. Дзяк Г.В., Колесник Т.В. Генотипические «ансамбли» полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензиновой системы у больных с гипертонической болезнью // Укр. кардіол. журн. — 2008. — № 2. — С. 37—43.
3. Кайдашев І.П., Расін М.С., Нерух І.А. та ін. Поліморфізм гена рецептора ангіотензину II першого типу визначає тяжкість перебігу ренопаренхіматозної гіпертензії // Кровообіг та гемостаз. — 2006. — № 2. — С. 54—57.
4. Пархоменко А.Н. Поліморфізм T-786C промотора гена ендотеліальної NO-синтази: зв'язь з ефективністю тромболітичної терапії у пацієнтів з острым інфарктом міокарда // Укр. мед. часопис. — 2008. — № 4 (66). — С. 20—23.
5. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії // Артеріальна гіпертензія. — 2009. — № 1. — С. 38—75.
6. Сигорчук А.П. Інсулінорезистентність і поліморфізм генів ACE, AGTR1, ADR 1, eNOS та PPAR- γ_2 у хворих на артеріальну гіпертензію // Кровообіг та гемостаз. — 2008. — № 3. — С. 27—33.
7. Сигорчук А.П., Амосова К.М. Обґрунтування призначення антигіпертензивного лікування хворим на есенціальну артеріальну гіпертензію залежно від індивідуальної фармакогенетичної чутливості // Укр. кардіол. журн. — 2009. — № 5. — С. 35—51.

8. Сіренко Ю.М., Горбась І.М., Смирнова І.П. Динаміка статистико-епідеміологічних показників реалізації Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні // Укр. кардіол. журн. — 2006. — № 1. — С. 9—13.
9. Тихонова С.А. Поліморфізм генів рецептора ангіотензину II 1-го типу и синтазы альдостерона у молодых мужчин с разными уровнями артериального давления и наследственным анамнезом по гипертонической болезни // Укр. терапевт. журн. — 2008. — № 3. — С. 61—65.
10. Целуйко В.Й., Пелецкая О.В. Влияние типа I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента на клиническое течение гипертонической болезни // Укр. кардіол. журн. — 2008. — № 1. — С. 33—36.
11. Целуйко В.Й., Пелецкая О.В. Влияние типа I/D полиморфизма гена АПФ на антигипертензивную эффективность ингибиторов АПФ и сартанов у больных с артериальной гипертонией // Серце і судини. — 2008. — № 4. — С. 47—52.
12. Bleumink G.S., Schut A.F., Sturkenboom M.C. et al. Mortality in patients with hypertension on angiotensin-I converting enzyme (ACE)-inhibitor treatment is influenced by the ACE insertion/deletion polymorphism // Pharmacogenet. Genomics. — 2005. — Vol. 15, N 2. — P. 75—81.
13. Cadman P.E., O'Connor D.T. Pharmacogenomics of hypertension // Current Opin. Nephrol. Hypertension. — 2003. — Vol. 12. — P. 61—70.
14. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension 2007. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertension. — 2007. — Vol. 25. — P. 1105—1187.
15. Headley A.P., Li Y., Li L.H. et al. Left ventricular hypertrophy in relation to systolic blood pressure and the

angiotensin converting enzyme I/D polymorphism in Chinese // *J. Hypertension*. — 2007. — Vol. 25 (suppl 2). — P. 39.253.

16. *Hiltunen T.P., Suonsyrja T., Hannila-Handelberg S.* et al. Alpha-adducin, AGT, ACE and AGTR1 gene polymorphisms as predictors of antihypertensive effects of amlodipine, bisoprolol, hydrochlorothiazide and losartan in hypertensive males // *J. Hypertension*. — 2006. — Vol. 24 (Suppl 4). — S. 86.

17. *Humma L.M.* Pharmacogenetic and cardiovascular disease: impact on drug response and application to disease management / L.M. Humma, S. Terra // *Am. J. Health Syst. Pharm.* — 2002. — Vol. 59. — P. 1241—1252.

18. *Ioannidis J.P.A.* Personalized Genetic Prediction: Too Limited, Too Expensive, or Too Soon? // *Ann. Intern. Med.* — 2009. — Vol. 150. — P. 139—141.

19. *Jankowska K., Niklas A., Gluszek J.* Link between carbohydrate metabolism, hypotensive response and I/D polymorphism of ACE gene in patients with essential hypertension treated with ACEI // *J. Hypertension*. — 2007. — Vol. 25 (suppl 2). — P. 15.400.

20. *Karlsson J., Lind L., Hallberg P.* et al. Beta-1 adrenergic receptor gene polymorphism and response to beta-1 adrenergic receptor blockade in patients with essential hypertension // *Clin. Cardiol.* — 2004. — Vol. 27. — P. 347—350.

21. *Kurland L., Melhus H., Karlsson J.* et al. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism predicts blood pressure response to angiotensin II receptor type 1 antagonist treatment in hypertensive patients // *J. Hypertension* — 2001. — Vol. 19. — P. 1783—1787.

22. *Mason D.A., Moore J.D., Green S.A.* et al. A gain-of-

function polymorphism in a G-protein coupling domain of the human 1-adrenergic receptor // *J. Biol. Chem.* — 1999. — Vol. 274. — P. 12670—12674.

23. *Mooser V., Waterworth D.M., Isenhour T., Middleton L.* Cardiovascular pharmacogenetics in the SNP era // *J. Thromb. Haemost.* — 2003. — Vol. 1, Is. 7. — P. 1398—1402.

24. *Ohmichi N., Iwai N., Uchida Y.* et al. Relationship between the response to the angiotensin converting enzyme inhibitor imidapril and angiotensin-converting enzyme genotype // *Am. J. Hypertens.* — 1997. — Vol. 10. — P. 951—955.

25. *O'Shaughnessy K.M., Fu B., Dickerson C.* et al. The gain-of-function G389R variant of the 1-adrenoreceptor does not influence blood pressure or the heart rate response to α -blockade in hypertensive subject // *Clin. Sci. (Colch.)* — 2000. — Vol. 99. — P. 233—238.

26. *Sciarrone M.T., Stella P., Barlassina C.* ACE and Adducin polymorphism as marker of individual response to diuretic therapy // *J. Hypertension*. — 2003. — Vol. 41. — P. 398.

27. *Stavroulakis G.A., Markis T.K., Krespi P.G.* et al. Predicting response to chronic antihypertensive treatment with fosinopril: the role of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism // *Cardiovasc. Drugs Ther.* — 2000. — Vol. 14. — P. 427—432.

28. *Tiret L., Blanc H., Ruidavets J.B.* et al. Gene polymorphism of the renin-angiotensin system in relation to hypertension and parental history of myocardial infarction and stroke: the PEGASE Study // *J. Hypertension*. — 1998. — Vol. 16. — P. 37—44.

А.П. Сидорчук

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ НА ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Изучены изменения показателей суточного мониторирования артериального давления (СМАТ) у больных с эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ) под влиянием фармакогенетически детерминированного лечения в зависимости от полиморфизма пяти генов: ангиотензинпревращающего фермента (ACE, I/D), ангиотензина II рецептора первого типа (AGTR1, A1166C), эндотелиальной NO-синтазы (eNOS, T894G), β_1 -адренорецептора (ADRB1, Arg389Gly), нуклеарного рецептора- γ_2 активатора пролифератора пероксисом (PPAR γ_2 , Pro12Ala).

Комбинированная фармакогенетически детерминированная терапия в течение 9—12 мес способствует снижению среднесуточного, дневного и ночного АД ниже пороговых значений у 154 (76,6 %) пациентов, что достоверно не отличается от частоты достижения целевого офисного АД — 149 (74,1 %) лиц; достоверно увеличилось количество пациентов с суточным профилем АД dipper ($p < 0,001$), уменьшилось — с суточным профилем АД non-dipper и night-peaker ($p \leq 0,006$). Целевого среднесуточного АД₂₄ (СМАТ) под влиянием терапии достигнуто: после ГДХТ+БРА II у 55 (91,7 %) пациентов; после ГДХТ+ β_1 -АБ — у 25 (73,5 %) лиц; после ГДХТ+ИАПФ — у 33 (66,0 %) больных; после БКК + БРА II — у 11 (73,3 %) лиц, без достоверной разницы между генотипами; после БКК+ β_1 -АБ — у 11 (73,3 %) больных (легче у носителей Ala-аллеля гена PPAR- γ_2 , $p = 0,002$); после БКК+ИАПФ — у 19 (70,4 %) пациентов (легче у носителей AlaAla-генотипа гена PPAR- γ_2 , $p = 0,007$).

Для лечения больных с ЭАГ носителей I-аллеля гена ACE более эффективна комбинация ГДХТ+БРА II, чем ГДХТ+ β_1 -АБ или ГДХТ+ИАПФ — 91,7 % против 66,0—73,5 % соответственно ($p < 0,001$), для носителей DD-генотипа эффективнее есть комбинация БКК+БРА II и БКК+ β_1 -АБ, чем БКК+ИАПФ — 73,3 % против 70,4 % соответственно.

L.P. Sydorчук

INFLUENCE THE LONG PHARMACOGENETICALLY DETERMINED TREATMENT ON DAILY BLOOD PRESSURE MONITORING DATA IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

To evaluate the daily blood pressure monitoring (DBPM) data changes in patients with essential arterial hypertension (EAH) under influence of pharmacogenetically determined treatment dependently on genes polymorphisms of angiotensin-converting enzyme (ACE, I/D), in the, first type receptor of angiotensin II (AGTR1, A1166C), β_1 -adrenergic receptor (ADRB1, Arg389Gly), Peroxisome proliferators-activated receptor- γ_2 (PPAR- γ_2 , Pro12Ala), endothelial NO-synthase (eNOS, T894G).

Pharmacogenetically determined treatment of EAH patients during 9—12 months course daily, day and night BP decreasing lower than thresholds level in 154 (76,6 %) patients. That's not differ from target BP rate achievement — 149 (74,1 %) persons. The amount of patients with daily BP profile dipper was increased reliable ($p < 0,001$), with rate decreasing of non-dipper and night-peaker patients ($p \leq 0,006$). Target daily BP₂₄ (DBPM) under treatment was achieved: after HCTZ + ARB II in 55 (91,7 %) patients; after HCTZ + β_1 -AB — in 25 (73,5 %) subjects; after HCTZ + ACEI — in 33 (66,0 %) patients; after CCB + ARB II — in 11 (73,3 %) patients, without reliable differences between genotypes; after CCB + β_1 -AB — in 11 (73,3 %) patients (easier in Ala-allele carriers of PPAR- γ_2 gene, $p = 0,002$); after CCB + ACEI — in 19 (70,4 %) patients (easier in AlaAla-genotype carriers of PPAR- γ_2 gene, $p = 0,007$).

The prescription of drugs combination of HCTZ + ARB II is more effective for EAH patients I-allele carriers of ACE gene treatment, than HCTZ + β_1 -AB or HCTZ + ACEI — 91,7 vs 66,0—73,5 % accordingly ($p < 0,001$); for DD-genotype EAH patients more effective is combination of CCB + ARB II and CCB + β_1 -AB, than CCB + ACEI — 3,3 vs 70,4 % accordingly.