

Клінічна медицина

УДК 616.12-008.331.1-92

К.М.Амосова¹, Л.П.Сидорчук², О.В.Кушнір³

ЗМІНИ ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ ПІД ВПЛИВОМ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

¹Кафедра внутрішньої медицини №2 (зав. – проф. К.М.Амосова)
Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ.

²Кафедра сімейної медицини (зав. – проф. С.В.Білецький),

³кафедра гігієни та екології (зав. – проф. Л.І.Власик)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. Проаналізовано вплив фармакогенетично детермінованого лікування хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію на ендотелій залежну вазодилатацію плечової артерії (ЕЗВДПА) і товщину "інтима-медіа" (ТІМ) залежно від поліморфізму п'яти генів: ангіотензин-перетворювального ферменту (АСЕ, I/D), рецептора ангіотензину II 1-го типу (AGTR1, A1166C), ендотеліальної NO-синтази (eNOS, T894G), рецептора-g2

активатора проліфератора пероксисом (PPAR-g2, Pro12Ala), β_1 -адренорецептора (ADR β_1 , Arg389Gly). Встановлено, що фармакогенетично детерміноване комбіноване лікування впродовж 9-12 місяців сприяє нормалізації ТІМ (<0,9 мм) та ЕЗВДПА (>10,0 %) у 15,9 % і 29,3 % пацієнтів відповідно.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, фармакогенетичне лікування, функція ендотелію.

Вступ. Велика поширеність артеріальної гіпертензії (АГ), недостатня діагностика ранніх уражень органів-мішеней, низька медична культура населення та низький контроль артеріального тиску (АТ) призвели до того, що Україна на сьогоднішній день посідає одне з перших місць в Європі за рівнем смертності від хвороб системи кровообігу та мозкових інсультів. Така ситуація свідчить, що лікування АГ є актуальною соціальною проблемою в Україні та світі [5, 9].

На сьогоднішній день недостатньо вивченими залишаються питання успадкування даної недуги. У т.ч. характер однонуклеотидних точкових полігенних мутацій, асоційованих із АГ чи метаболічними процесами, котрі можуть визначати не тільки клінічний перебіг захворювання, але і раннє ураження органів-мішеней. Відповідно до Європейських рекомендацій товариств кардіології та гіпертензії (ESC, ESH), а також ряду досліджень, саме рівень ризику пацієнта визначає інтенсивність пропонованих лікувальних заходів [9]. Однак навіть за таких умов прихильність хворих до лікування бажає бути кращою. Ефективність антигіпертензивної терапії щодо запобігання ураженням органів-мішеней, зокрема артерій і міокарда, позитивного впливу на прогноз, вагомим чином залежить і від індивідуальної фармакогенетики антигіпертензивних препаратів [10].

Подібних досліджень в Україні проводиться сьогодні мало, і стосуються вони поліморфізмів I/D гена ангіотензин-конвертуючого ферменту (АСЕ), A1166C гена ангіотензину II рецептор 1-го типу (AGTR1) та гена ендотеліальної NO-синтази (eNOS) [1-3, 7]. У зв'язку з цим великий інтерес викликає пошук можливих генетичних предикторів як раннього ураження органів-мішеней, розвитку дисфункції ендотелію (ДЕ) і появи серцево-судинних ускладнень (ССУ) у хворих на АГ, так і ефективності засобів запобігання

їхньому розвитку за допомогою антигіпертензивної терапії.

Мета дослідження. Проаналізувати вплив фармакогенетично детермінованого лікування тривалістю 9-12 місяців на функцію ендотелію і товщину "інтима-медіа" (ТІМ) сонних артерій у хворих на есенціальну АГ (ЕАГ) залежно від поліморфізму I/D у гені АСЕ, A1166C у гені AGTR1, T894G у гені eNOS, Arg389Gly у гені β_1 -адренорецептора (ADR β_1), Pro12Ala у гені нуклеарного рецептора-g2 активатора проліфератора пероксисом (PPAR-g2), асоційованого з інсулінорезистентністю.

Матеріал і методи. У дослідження включили 249 хворих на ЕАГ I-III стадій тяжкості (BOO3, 1999), у котрих через 7 днів після відміни антигіпертензивних препаратів середнє значення офісного АТ, виміряного відповідно до вимог ESH, ESC [11], перевищувало 140/90 мм рт.ст. Серед пацієнтів – 48,4 % жінок і 51,6 % чоловіків, їх середній вік – 50,5±10,4 року. Контрольну групу склали 50 практично здорових осіб, зіставних за віком та статтю.

Офісний середній систолічний АТ (САТ) та діастолічний АТ (ДАТ), ЧСС вимірювали згідно з рекомендаціями ESC, ESH після відміни антигіпертензивної терапії на 7-й день [11]. Дослідження ТІМ сонних артерій проводили за допомогою ультразвукової системи "EnVisor HD" ("Philips", США) та SonoAce8000 SE ("Medison", Корея) за методикою P.Pignoli et al. За нормальну вважали ТІМ загальної сонної артерії (ЗСА) менше 0,9 мм; про наявність атеросклеротичної бляшки свідчило локальне потовщення ТІМ >1,3-1,5 мм, чи фокальне потовщення ТІМ \geq 50 % [9].

Ендотелійзалежну вазодилатацію плечової артерії (ЕЗДПА) оцінювали у пробі з реактивною гіперемією за методикою D. Celermajer на діагностичному комплексі SonoAce8000 SE ("Medison",

Корея). За адекватну ендотеліальну відповідь на ішемію вважали збільшення діаметра плечової артерії $\geq 10\%$ від вихідної величини.

Алелі поліморфних ділянок визначали шляхом виділення геномної ДНК із лейкоцитів периферичної крові з подальшою ампліфікацією за допомогою полімеразної ланцюгової реакції на ампліфікаторі "Amplify" (Москва). Фрагменти ампліфікованої ДНК розділяли методом гель-електрофорезу, візуалізували за допомогою транслюмінатора.

Після проведення пробного емпіричного антигіпертензивного лікування препаратами першої лінії впродовж 2-3 тижнів, проаналізували результати монотерапії залежно генотипу аналізованих генів [6]. За досягненням адекватного "рівня відповіді" АТ ("responder rate"), відповідно до рекомендацій ESC, ESH [9], чи "цільового рівня" АТ $< 140/90$ мм рт.ст. виконали фармакогенетично детерміновану корекцію лікування залежно від I/D поліморфізму гена ACE шляхом призначення фіксованих низькодозових комбінацій аналізованих препаратів, рекомендованих ESC, ESH [9]. Першу групу склали пацієнти із ЕАГ носії ІІ- (n=42) та І/D-генотипу (n=18), котрим призначали комбінацію гідрохлоротіазиду (ГДХТ) і блокатора ангіотензину ІІ (БРА ІІ) телмісартан; 2-у групу – пацієнти з І/D-генотипом (n=34), які отримували ГДХТ і бета1-адреноблокатор (β 1-АБ) метопролол, небіволол, бісопролол чи атенолол (сюди не входили пацієнти із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД 2) і метаболічним синдромом (МС); 3-ю групу – пацієнти з І/D-генотипом (n=50), котрим призначали ГДХТ та інгібітор ангіотензин-перетворювального ферменту (ІАПФ) раміприл, еналаприл чи периндоприл; 4-у групу – носії DD-генотипу (n=15), які отримували блокатор кальцієвих каналів (БКК) нормодипін, амлодипін-S чи амлодипін і БРА ІІ; 5-у групу – носії DD-генотипу (n=15), котрим призначали БКК і β 1-АБ; 6-у групу – носії DD-генотипу (n=27), які отримували БКК і ІАПФ. Пацієнтам рекомендували прийом препаратів один, чи два рази на добу в індивідуально підібраних дозах. Корекцію доз і кратності прийому, за необхідності, проводили через тиждень застосування комбінацій препаратів. Додатково до базової антигіпертензивної терапії 22 хворим на ЕАГ ІІ ст., 2-го ступеня із загальним холестерином плазми (ЗХС) $> 5,0$ ммоль/л, холестерином ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) $> 3,0$ ммоль/л, ТІМ $> 0,9$ мм призначили гіполіпемічний засіб аторвастатин у дозі 10 мг/добу. Загальна тривалість терапії склала 9-12 місяців. Упродовж періоду лікування здійснювали контроль офісного АТ і ЧСС, скарг, оцінювали ефективність терапії, випадки побічних реакцій препаратів. Закінчили лікування 201 пацієнт, 48 осіб "вийшли" з дослідження на етапі терапії з різних причин.

Оцінку ефективності терапії проводили відповідно до критеріїв вітчизняних та Європейських товариств кардіології та гіпертензії [5, 9]: терапію вважали ефективною при досягненні до кінця спостереження "цільового" офісного АТ $< 140/90$ мм рт.ст.

Вторинну ефективність оцінювали за часткою осіб, в яких до кінця лікування досягнуто "цільового" офісного АТ чи "адекватного рівня" зниження офісного систолічного АТ (САТ) > 20 мм рт.ст. і/чи діастолічного АТ (ДАТ) > 10 мм рт.ст. Крім того, визначали частку осіб, у котрих вдалося зменшити ТІМ ЗСА $< 0,9$ мм [9] і збільшити ЕЗВДПА $> 10,0\%$.

Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм MS[®] Excel[®] 2003[™], Primer of Biostatistics[®] 6.05 та Statistica[®] 7.0 (StatSoft Inc., США). Достовірність середніх величин на етапі лікування вираховували методом парного тесту із застосуванням t-критерію Стьюдента (розподіл за тестом Колмогорова-Смирнова був близьким до нормального); достовірність відмінностей частот для незалежних вибірок – 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 дослідження та їх обговорення.

Через 9-12 місяців фармакогенетично детермінованої комбінованої терапії ГДХТ і БРА ІІ (n=60) (табл.) сприяла збільшенню частки пацієнтів із "цільовою" ТІМ ЗСА ($< 0,9$ мм) до 83,3 % (50) осіб проти 70,0 % (42) до лікування ($p < 0,001$), у т.ч. у носіїв ІІ-генотипу гена ACE, А-алеля гена AGTR1, G-алеля гена eNOS, Pro-алеля гена PPAR-g2 та Arg-алеля гена ADR β 1 ($p \leq 0,046$). Зростання частоти виявлення ЕЗВДПА $> 10,0\%$ після лікування ГДХТ і БРА ІІ виявили у 63,3 % (38) осіб проти 40,0 % (24) до лікування ($p < 0,001$) у т.ч. вірогідно у носіїв ІІ-генотипу гена ACE, G-алеля гена eNOS, Pro-алеля гена PPAR-g2 та Arg-алеля гена ADR β 1 ($p \leq 0,018$) із пограничним значенням у пацієнтів із А-алелем гена AGTR1 ($p \leq 0,052$).

Лікування ГДХТ і β 1-АБ (n=34) (табл.) призвело до досягнення ТІМ $< 0,9$ мм у 44,1 % (15) осіб проти 35,3 % (12) до лікування ($p < 0,05$) у т.ч. вірогідно у носіїв І/D-генотипу гена ACE і TG-генотипу гена eNOS ($p \leq 0,045$). ЕЗВДПА після лікування ГДХТ і β 1-АБ досягла "цільового" значення ($> 10,0\%$) у 26,5 % (9) осіб проти 11,8 % (4) до лікування ($p > 0,05$).

Комбінована терапія ГДХТ і ІАПФ (n=50) упродовж 9-12 місяців (табл.) сприяла збільшенню частки пацієнтів із "цільовою" ТІМ ЗСА ($< 0,9$ мм) до 50,0 % (25) осіб проти 32,0 % (16) до лікування ($p < 0,001$) у т.ч. вірогідно в носіїв І/D-генотипу гена ACE, AA-генотипу гена AGTR1, G-алеля гена eNOS, Pro-алеля гена PPAR-g2 та Arg-алеля гена ADR β 1 ($p \leq 0,046$). ЕЗВДПА після лікування ГДХТ та ІАПФ досягла "цільового" значення ($> 10,0\%$) у 50,0 % (25) осіб проти 14,0 % (7) до лікування ($p < 0,001$) у т.ч. вірогідно в носіїв І/D-генотипу гена ACE, А-алеля гена AGTR1, G-алеля гена eNOS, Pro-алеля гена PPAR-g2 та Arg-алеля гена ADR β 1 ($p \leq 0,039$).

Лікування БКК і БРА ІІ (n=15) (табл.) призвело до досягнення "цільової" ТІМ ($< 0,9$ мм) у 40,0 % (6) осіб проти 26,7 % (4) до лікування. ЕЗВДПА після лікування БКК і БРА ІІ стала більше $> 10,0\%$ у 40,0 % (6) осіб проти 6,7 % (1) до лікування, вірогідно в носіїв DD-генотипу гена ACE ($p < 0,001$).

Таблиця

Вплив комбінованої фармакогенетично детермінованої терапії хворих на ЕАГ терміном 9-12 місяців на динаміку змін функції ендотелію і товщини "інтима-медіа" залежно від виду лікування

Комбінації препаратів, n=201 (%)	ТІМ ЗСА <0,90 мм, n (%)		ЕЗВДПА >10,0 %, n (%)	
	до	після	до	після
ГДХТ + БРА II, n=60 (%)	42 (70,0)	50 (83,3)	24 (40,0)	38 (63,3)
ГДХТ + β_1 -АБ, n=34 (%)	12 (35,3)	15 (44,1)	4 (11,8)	9 (26,5)
ГДХТ + ІАПФ, n=50 (%)	16 (32,0)	25 (50,0)	7 (14,0)	25 (50,0)
БКК + БРА II, n=15 (%)	4 (26,7)	6 (40,0)	1 (6,7)	6 (40,0)
БКК + β_1 -АБ, n=15 (%)	3 (20,0)	6 (40,0)	1 (6,7)	9 (60,0)
БКК + ІАПФ, n=27 (%)	5 (18,5)	12 (44,4)	3 (11,1)	12 (44,4)
Всього, n (%)	82 (40,8)	114 (56,7)	40 (19,9)	99 (49,2)

Комбінована терапія БКК і β_1 -АБ (n=15) упродовж 9-12 місяців хворих на ЕАГ призвела до збільшення (табл.) частки пацієнтів із "цільовою" ТІМ до 40,0 % (6) осіб проти 20,0 % (3) до лікування (p<0,05) у т.ч. вірогідно в носіїв DD-генотипу гена ACE, AA-генотипу гена AGTR1, GG-генотипу гена eNOS і ProPro-генотипу гена PPAR-g2 (p≤0,024). ЕЗВДПА після лікування БКК і β_1 -АБ досягла "цільового" значення (>10,0 %) у 60,0 % (9) осіб проти 6,7 % (1) до лікування (p<0,001), у т.ч. вірогідно в носіїв DD-генотипу гена ACE, незалежно від генотипу гена AGTR1, TG-генотипу гена eNOS, ProPro-генотипу гена PPAR-g2 і Gly-алеля гена ADR β_1 (p≤0,011).

Під впливом комбінованої терапії БКК і ІАПФ (n=27) упродовж 9-12 місяців досягнуто "цільової" ТІМ ЗСА у 44,4 % (12) осіб проти 18,5 % (5) до лікування (табл.) (p<0,001) у т.ч. вірогідно в носіїв DD-генотипу гена ACE, А-алеля гена AGTR1, G-алеля гена eNOS, Pro-алеля гена PPAR-g2 і Gly-алеля гена ADR β_1 (p≤0,046). Кількість осіб із ЕЗВДПА >10,0 % після лікування БКК та ІАПФ стала 44,4 % (12) осіб проти 11,1 % (3) до лікування (p<0,001) у т.ч. вірогідно в носіїв DD-генотипу гена ACE, А-алеля гена AGTR1, незалежно від генотипу гена eNOS (дещо краще в носіїв G-алеля), Pro-алеля гена PPAR-g2 і Gly-алеля гена ADR β_1 (p≤0,023).

Таким чином, під впливом фармакогенетично детермінованого лікування впродовж 9-12 місяців досягнуто "цільової" ТІМ ЗСА у 56,7 % (114) осіб проти 40,8 % (82) до лікування (p<0,001), переважно це були пацієнти, що додатково приймали аторвастатин (n=22), та пацієнти із середнім вихідним показником ТІМ 0,93±0,12 мм (n=10). Показник ЕЗВДПА після терапії досяг "цільового" значення у 49,2 % (99) осіб проти 19,9 % (40) до лікування (p<0,001). Вірогідні переваги щодо ефективного покращання функції ендотелію (за зростанням ЕЗВДПА) та процесів ремоделювання судинної стінки (за зменшенням ТІМ) мала комбінована терапія із БКК (за зростанням ЕЗВДПА) – дещо краще БКК та ІАПФ, ніж із ГДХТ (p<0,05); комбінація БКК і БРА II та БКК і ІАПФ є достовірно кращою за зменшенням ТІМ ЗСА, ніж ГДХТ і β_1 -АБ (p<0,05).

Вплив антигіпертензивної терапії на величину ТІМ та функцію ендотелію у хворих на ЕАГ

залежно поліморфізму п'яти генів проаналізовано нами вперше.

Суперечливими є дані щодо взаємозв'язку тяжкості дисфункції ендотелію та рівнів АТ: словацькі вчені спостерігали залежність змін ЕЗВД від добових коливань АТ у хворих на АГ зі збільшеною ТІМ сонних артерій та підвищеними рівнями трансформувального фактору росту β_1 (p<0,01), котра зростала при появі у хворих на ХСН І-ІІ ФК [11]; російські дослідники встановили, що тяжкість ремоделювання сонних артерій і ЕЗВДПА у хворих на АГ із гіпертрофією лівого шлуночка асоціюється із середньодобовими рівнями АТ та віком пацієнтів [4]. Gian Paolo Rossi et al. не встановили такої залежності І/Д поліморфізму гена ACE при м'якій та помірній АГ і в здорових осіб віком 49,3±9,1 року від змін ЕЗВД і ЕНВД у відповідь на уведення ацетилхоліну і нітропрусиду натрію відповідно [8].

Висновки

1. Тривале фармакогенетично детерміноване лікування має високу ефективність: зросла кількість осіб із "цільовою" товщиною "інтима-медіа" загальної сонної артерії та ендотелій-залежної вазодилатації плечової артерії на 15,9 % і 29,3 % відповідно.

2. Комбінована терапія із блокаторами кальцієвих каналів (дещо краще блокатор кальцієвих каналів та інгібітор ангіотензин-перетворювального ферменту) вірогідно ефективніше покращує функцію ендотелію (за зростанням ендотелій-залежної вазодилатації плечової артерії), ніж комбінації із гідрохлортиазидом (p<0,05); комбінації блокатора кальцієвих каналів і блокатора ангіотензину II та блокатора кальцієвих каналів і інгібітора ангіотензин-перетворювального ферменту є достовірно кращими за впливом на процеси ремоделювання судинної стінки (зменшення товщини "інтима-медіа" загальної сонної артерії), ніж гідрохлортиазид і β_1 -АБ (p<0,05).

Перспектива дослідження полягає в аналізі впливу фармакогенетично детермінованого лікування на метаболічний профіль хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію.

Література

1. Дзяк Г.В. Генотипические "ансамбли" полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензиновой системы у больных с гипертонической болез-

- ню / Г.В. Дзяк, Т.В. Колесник // Укр. кардіол. ж. – 2008. – № 2. – С. 37-43.
2. Поліморфізм гена рецептора ангіотензину II першого типу визначає тяжкість перебігу ренопаренхіматозної гіпертензії / І.П. Кайдашев, М.С. Расін, І.А. Нерух [та ін.] // Кровообіг та гемостаз. – 2006. – № 2. – С. 54-57.
 3. Поліморфізм T-786C промотора гена ендотеліальної NO-синтази: зв'язь з ефективністю тромболітичної терапії у пацієнтів з острым інфарктом міокарда / А.Н. Пархоменко, С.Н. Кожухов, Я.М. Лутай [и др.] // Укр. мед. часопис. – 2008. – № 4 (66). – С. 20-23.
 4. Поліморфізм гена ендотеліальної NO-синтази і структурно-функціональне состояние крупних судів у больних гіпертонічної болєзнью с гипертрофією левого желудочка / О.И. Яковлева, Н.В. Вахрамеева, В.И. Ларионова [и др.] // Артериал. гипертензия. – 2005. – Т. 11, № 3. – С. 78-85.
 5. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії // Артериал. гипертензия. – 2009. – № 1. – С. 38-75.
 6. Сидорчук Л.П. Обґрунтування призначення антигіпертензивного лікування хворим на есенціальну артеріальну гіпертензію залежно від індивідуальної фармакогенетичної чутливості / Л.П. Сидорчук, К.М. Амосова // Укр. кардіол. ж. – 2009. – № 5. – С.35-51.
 7. Целуйко В.Й. Влияние типа I/D полиморфизма гена АПФ на антигипертензивную эффективность ингибиторов АПФ и сартанов у больных с артериальной гипертензией / В.Й. Целуйко, О.В. Пелецкая // Серце і судини. – 2008. – № 4. – С. 47-52.
 8. Exclusion of the ACE D/I Gene Polymorphism as a Determinant of Endothelial Dysfunction / Gian Paolo Rossi, Stefano Taddei, Agostino Virdis [et. al.] // J. Hypertension. – 2001. – Vol.37. – P. 293-295.
 9. 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) / ESC and ESH Committee // J. Hypertension. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105-1187.
 10. Ioannidis J.P.A. Personalized Genetic Prediction: Too Limited, Too Expensive, or Too Soon? / J.P.A. Ioannidis // Ann. Intern. Med. – 2009. – Vol. 150. – P. 139-141.
 11. Skultetyova D. Relationship between growth factor-beta 1, lipid levels and ultrasound parameters of arterial wall in patients with arterial hypertension / D. Skultetyova, S. Filipova, I. Riečanský, J. Skultety // J. Hypertension – 2007. – Vol. 25. (suppl. 2). – P. 5.135.

ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПОД ВЛИЯНИЕМ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

К.М.Амосова, Л.П.Сидорчук, О.В.Кушнір

Резюме. Проанализировано влияние фармакогенетически детерминированного лечения больных с эссенциальной артериальной гипертензией на эндотелий зависимую вазодилатацию плечевой артерии (ЭЗВДПА) и толщину "интима-медиа" (ТИМ) в зависимости от полиморфизма 5 генов: ангиотензин-превращающего фермента (ACE, I/D), рецептора ангиотензина II первого типа (AGTR1, A1166C), эндотелиальной NO-синтазы (eNOS, T894G), рецептора-γ2 активатора пролифератора пероксисом (PPAR-γ2, Pro12Ala) и β₁-адренорецептора (ADRβ₁, Arg389Gly). Фармакогенетически детерминированное лечение длительностью 9-12 месяцев способствовало нормализации ТИМ (<0,9 мм) и ЭЗВДПА (>10,0 %) у 15,9 % и 29,3 % пациентов соответственно.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фармакогенетическое лечение, функция эндотелия.

CHANGES OF THE ENDOTHELIAL FUNCTION UNDER THE INFLUENCE OF COMBINED TREATMENT IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

К.М.Амосова, Л.П.Сидорчук, О.В.Кушнір

Abstract. The authors have analyzed the influence of pharmacogenetically determined treatment of patients with essential hypertension (EH) on the endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery (EDDBA) and intima-media thickness (IMT) dependent on the polymorphism of 5 genes: angiotensin-converting enzyme (ACE, I/D), first type receptor of angiotensin II (AGTR1, A1166C), endothelial NO-synthase (eNOS, T894G), nuclear receptor-γ2 of the peroxisome proliferator-activator (PPAR-γ2, Pro12Ala) and β₁-adrenergic receptor (ADRβ₁, Arg389Gly). It has been established that a pharmacogenetically determined combined cure during 9-12 months contributes to a normalization of IMT (0,9 mm) and EDDBA (>10,0 %) in 15,9 % and 29,3 % of the patients respectively.

Key words: arterial hypertension, pharmacogenetic treatment, endothelial function.

National Medical University named after O.O. Bogomolets (Kyiv)
Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – д.мед.н. І.А.Плеш

Buk. Med. Herald. – 2010. – Vol. 14, № 4 (56). – P. 3-6

Надійшла до редакції 27.07.2010 року