

Д.Р. Курбанова, ... Фармакогенетические аспекты терапии эпросартаном у узбеков, больных АГ...

Фармакогенетические аспекты терапии эпросартаном у больных эссенциальной гипертонией узбекской национальности с учетом полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Д.Р. Курбанова*, Н.З. Срождинова, Н.Б. Турсунова, М.Р.Елисеева

Республиканский специализированный центр кардиологии. Ташкент, Узбекистан

Pharmacogenetic aspects of eprosartan therapy and polymorphic markers of renin-angiotensin-aldosterone system genes in Uzbek patients with essential arterial hypertension

D.R. Kurbanova*, N.Z. Srozhidinova, N.B. Tursunova, M.R. Eliseeva

Republican Specialized Cardiology Centre. Tashkent, Uzbek Republic

Цель. Изучить антигипертензивную и антиремоделирующую эффективность эпросартана у больных эссенциальной артериальной гипертонией (АГ) узбекской национальности с учетом полиморфизмов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Материал и методы. В исследование были включены 48 мужчин-узбеков с АГ I-II степенями. Массу миокарда левого желудочка (ЛЖ) оценивали с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ), его диастолическую функцию – с использованием доплер-ЭхоКГ. Геномную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) выделяли из лимфоцитов периферической крови по стандартному протоколу с использованием набора реагентов Diatom™ DNA Prep 200. Изучение полиморфизмов генов AGT, ACE, AT1R, CYP11B2 проводилось путем амплификации соответствующих участков генов методом полимеразной цепной реакции с соответствующими праймерами. Больным была назначена монотерапия эпросартаном на протяжении 12 недель.

Результаты. На фоне 12-недельной терапии эпросартаном отмечены высокая антигипертензивная эффективность препарата и возможность регрессии гипертрофии миокарда ЛЖ (ГЛЖ) с позитивной динамикой его диастолических свойств независимо от носительства I/D полиморфизма гена ACE, M235T полиморфизма гена AGT, A1166C полиморфизма гена AT1R, C344T полиморфизма гена CYP11B2.

Заключение. Антигипертензивная эффективность эпросартана не зависит от носительства полиморфных маркеров генов AGT, ACE, AT1R и CYP11B2. Возможность регрессии ГЛЖ на фоне терапии эпросартаном в большей степени ассоциируется с носительством DD-генотипа I/D полиморфного маркера гена ACE, TT-генотипом M235T полиморфного маркера гена AGT, AA-генотипом A1166C полиморфного маркера гена AT1R и CT-генотипом C344T полиморфного маркера гена CYP11B2.

Ключевые слова: эссенциальная артериальная гипертония, эпросартан, гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Aim. To investigate antihypertensive and anti-remodeling effects of eprosartan in Uzbek patients with essential arterial hypertension (AH), taking into consideration renin-angiotensin-aldosterone system genetic polymorphism.

Material and methods. The study included 48 Uzbek men with Stage I-II AH. Left ventricular (LV) myocardial mass was assessed by echocardiography (EchoCG), LV diastolic function – by Doppler EchoCG. Genomic DNA was extracted from peripheral blood leukocytes according to standard protocol, using the Diatom™ DNA Prep 200 kit. AGT, ACE, AT1R, and CYP11B2 gene polymorphism was investigated by gene amplification and primer PCR method. Eprosartan monotherapy lasted for 12 weeks.

Results. Twelve-week eprosartan therapy was associated with a good antihypertensive effect, LV hypertrophy regression, and LV diastolic function improvement, regardless of ACE gene I/D polymorphism, AGT gene M235T polymorphism, AT1R gene A1166C polymorphism, or CYP11B2 gene C344T polymorphism.

© Коллектив авторов, 2009
e-mail: cardio@sarkor.uz;
mari.5858@mail.ru
Тел.: +998931723309

[Курбанова Д.Р. (*контактное лицо) – научный сотрудник лаборатории артериальной гипертонии; Срождинова Н.З. – научный сотрудник лаборатории; Турсунова Н.Б. – младший научный сотрудник лаборатории; Елисеева М.Р. – заведующая лабораторией].

Conclusion. Antihypertensive effectiveness of eprosartan was independent of AGT, ACE, AT1R, or CYP11B2 gene polymorphic markers. LV hypertrophy regression during eprosartan treatment was associated with DD genotype of ACE gene I/D polymorphism, TT genotype of AGT gene M235T polymorphism, AA genotype of AT1R gene A1166C polymorphism, and CT genotype of CYP11B2 gene C344T polymorphism.

Key words: Essential arterial hypertension, eprosartan, renin-angiotensin-aldosterone system genes.

Артериальная гипертония (АГ) является широко распространенным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний во всем мире, определяя высокую заболеваемость и смертность. У пациентов с АГ общая смертность в 2–5 раз, а смертность от ССЗ в 2–3 раза выше, чем у людей без АГ [16]. В настоящее время роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в развитии АГ хорошо известна. Компоненты РААС участвуют в регуляции тонуса кровеносных сосудов, поддержании водно-солевого гомеостаза, стимуляции пролиферации клеток гладкой мускулатуры сосудов и миокарда. Повышенная активность РААС служит фактором, способствующим гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) независимо от уровня АД [11].

Внедрение молекулярно-генетических методов в кардиологию определило концепцию существенной роли генетических факторов не только в развитии самой АГ, но и в процессах ремоделирования сердца и сосудов. Изучение роли отдельных генов в сердечно-сосудистом ремоделировании привело к определению так называемых генов-кандидатов, т. е. тех генов, чей функционально значимый структурный полиморфизм может послужить причиной развития поражения органов-мишеней при АГ.

Таблица 1

Изменение параметров системной и внутрисердечной гемодинамики в процессе 12-недельной терапии эпросартаном

Параметры	До лечения (n=48)	p	После лечения (n=48)
САД, мм рт.ст.	155,83±16,09	0,000	127,29±8,18
ДАД, мм рт.ст.	99,17±8,46	0,000	80,21±3,85
АДср. мм рт.ст.	118,06±10,54	0,000	95,83±4,37
ЧСС, уд./мин	74,46±12,66	нд	73,21±9,84
ТМЖП, см	1,21±0,17	0,000	1,17±0,17
ТЗСЛЖ, см	1,26±0,15	0,000	1,23±0,15
КДР, см	5,15±0,40	0,000	5,04±0,40
КСР, см	3,17±0,35	0,013	3,09±0,40
ОТС, %	48,26±6,50	нд	47,94±6,64
ММЛЖ, г	310,61±75,61	0,000	285,71±72,33
ИММЛЖ, г/м ²	154,73±34,77	0,000	142,35±30,81
КДО/ММЛЖ	0,42±0,07	0,000	0,44±0,08
ГЛЖ (% лиц)	75%	нд	54,2%
E, м/сек	0,63±0,15	0,029	0,68±0,13
A, м/сек	0,56±0,12	нд	0,59±0,13
E/A, усл.ед.	1,15±0,31	нд	1,18±0,23
E/A<1,0 (% лиц)	43,7%	0,015	18,7%
ВИР, мс	110,00±30,00	0,000	100,00±30,00

Примечание: p – достоверность различий между группами; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ; КДР – конечно-диастолический размер; КСР – конечно-систолический размер; ОТС – относительная толщина стенок.

В качестве генов-кандидатов АГ могут рассматриваться гены, кодирующие основные компоненты РААС, т. к. изменение активности РААС является важным звеном в патогенезе АГ.

В настоящее время на фармацевтическом рынке существует более ста препаратов, способных бороться с “эпидемией” АГ; разработано множество рекомендаций по ее контролю. Однако окончательный выбор терапии остается эмпирическим. Снижение АД до целевых уровней достигается только у четверти больных, получающих антигипертензивную терапию (АГТ). Это частично можно объяснить гетерогенностью реакции на АГТ и спектром нежелательных побочных эффектов, которые способствуют снижению приверженности больных терапии. Разновидность реакции на АГТ вызывает большой интерес к фармакогенетическим исследованиям, изучающим широко применяемые классы антигипертензивных препаратов (АГП): диуретики, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БАР) и антагонисты кальция (АК).

Целью настоящего исследования явилось изучение антигипертензивной и антиремоделирующей эффективности эпросартана у больных эссенциальной АГ узбекской национальности с учетом полиморфизмов генов РААС: ген ангиотензиногена (AGT), ген ангиотензин-превращающего фермента (ACE), ген рецепторов ангиотензина II типа 1 (AT1R), ген альдостерон-синтазы (CYP11B2).

Материал и методы

В исследование были включены 48 больных АГ I-II степеней (ст.) согласно классификации ESH/ESC 2003; средний возраст пациентов – 47,1±8,2 лет; средняя длительность АГ – 5,9±3,8 лет.

Больным была назначена монотерапия эпросартаном продолжительностью 12 недель. Начальная доза эпросартана составила 600 мг/сут. В последующем дозу титровали каждые 2 недели до достижения целевых значений систолического (САД) < 140 мм рт.ст. и диастолического артериального давления (ДАД) < 90 мм рт.ст., либо снижения АДср. на ≥10%. Максимальная доза эпросартана составила 1200 мг/сут. в два приема: утром и вечером с 12-часовым интервалом. Обследование проводилось до и после 12-недельной терапии.

Параметры центральной гемодинамики и масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) оценивались, используя M-режим эхокардиографии (ЭхоКГ) по методу Американской ассоциации эхокардиографии. ГЛЖ определяли на основании расчета ММЛЖ по методу Penn convention [4] и ее индексированной к площади поверхности тела величины – индекса ММЛЖ

(ИММЛЖ). Для оценки систолической функции ЛЖ определены следующие показатели: конечно-диастолический, конечно-систолический объемы (КДО и КСО) по формуле Teicholtz LE, et al. [15], фракция выброса (ФВ). Диастолическая функция сердца оценивалась по доплер ЭхоКГ индексам: время изоволюмического расслабления (ВИР), пиковые скорости раннего (РЕ) и предсердного (РА) наполнения и их соотношение (РЕ/РА).

Геномную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) выделяли из лимфоцитов периферической крови по стандартному протоколу с использованием набора реагентов Diatom™ DNA Prep 200 (производство ООО “Лаборатория ИзоГен”).

Изучение полиморфизмов генов AGT, ACE, AT1R, CYP11B2 проводили путем амплификации соответствующих участков генов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с соответствующими праймерами.

M235T полиморфные сегменты гена AGT были амплифицированы с учетом следующей последовательности праймеров:

5' – CCG TTT GTG CFG GGC CTG GCT CTCT-3'
5' – CAG GGT GCT GTC CAC ACT GGA CCCC-3'

Для идентификации аллелей применялась рестриктаза Tth 111I (1 ед/мкл). Номенклатура аллелей: 235M – 303 п.н., 235T – 279 п.н. [14].

Для оценки I/D-полиморфизма гена использовалась следующая последовательность праймеров:

5' – CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TC-3'
5' – GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T-3'

Номенклатура аллелей была следующей: аллель I (490 п.н.) – наличие (инсерция) Alu – повтора, аллель D (190 п.н.) – его отсутствие (делеция) [3].

Для оценки A1166C полиморфизма гена AT1R последовательность праймеров была следующей:

5' – CCTGCACCAT-GTTTGTGAGGTTGAGT GAC-3'
5' – AAAATAACAGGACA-AAAGCAGGCTAGG GAG -3'

Для идентификации аллелей использовали рестриктазу BstDEI.

Номенклатура аллелей: 1166A – 352 п.н., 1166C – фрагменты из 114 п.н. и 238 п.н. [1].

C344T полиморфные сегменты гена CYP11B2 были амплифицированы с учетом следующей последовательности праймеров:

5' – CAG GAG GAG ACC CCA TGT GAC-3'
5' – CCT CCA CCC TGT TCA GCCC-3'

Номенклатура аллелей: 344T аллель – 273 п.н., 344C аллель – 202 п.н. и маленькие фрагменты в обоих случаях [5].

При статистической обработке полученных результатов использовали стандартные программы из пакета “Microsoft Office Excel-2003” и “Biostatistics” для Windows (версия 4.03). Оценивалось соответствие числовых данных нормальному закону распределения. Определяли: выборочное среднее арифметическое \bar{X} ; выборочное среднее квадратичное (стандартное) отклонение – SD; результаты представлены $\bar{X} \pm SD$. При нормальном распределении для оценки различий между сравниваемыми средними значениями независимых параметров использовали t-критерий Стьюдента (2 группы) или однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с вычислением критерия F (> 2 группы); для оценки зависимых параметров, использовали парный критерий Стьюдента. При малых объемах выборки и несоответствии числовых данных нормальному закону распределения применяли критерии Манна-Уитни и Уилкоксона. Для анализа достоверности различий между качественными признаками принимали критерий χ^2 .

Результаты

В процессе исследования оценена антигипертензивная эффективность эпросартана, а также возможность регрессии ГЛЖ, его диастолической дисфункции (ДД) на фоне 12-недельной терапии у 48 больных. Побочные эффекты терапии во всех случаях отсутствовали. В целом по группе среднесуточная доза эпросартана составила $693,75 \pm 232,84$ мг (таблица 1). Целевые уровни САД были достигнуты у 81,2%, ДАД – 93,7%, САД и ДАД одновременно – 79,17%. Степень снижения САД составила $18,09 \pm 7,24\%$, ДАД – $18,65 \pm 6,82\%$, АДср. – $18,47 \pm 6,23\%$. Частота сердечных сокращений

Таблица 2

Изменение параметров системной и внутрисердечной гемодинамики в процессе терапии эпросартаном с учетом I/D полиморфизма гена ACE

Параметры	DD-генотип (n=12)	ID-генотип (n=24)	I-генотип (n=12)	I-аллель (n=48)	D-аллель (n=48)
САД, мм рт.ст.	<u>155,0±13,1</u> 129,1±7,9*	<u>155,8±17,9</u> 125,8±8,8*	<u>156,6±16,1</u> 128,3±7,1*	<u>156,2±16,7</u> 127,1±7,9*	<u>155,4±15,4</u> 127,5±8,3*
ДАД, мм рт.ст.	<u>98,3±8,3</u> 80,8±2,9*	<u>99,1±8,8</u> 79,1±4,0*	<u>100,0±8,5</u> 81,7±3,9*	<u>99,5±8,6</u> 80,4±4,1*	<u>98,7±8,4</u> 80,1±3,5*
Δ САД, %	-16,2±6,8	-18,6±6,6	-17,5±7,1	-18,1±6,7	-17,4±6,7
Δ ДАД, %	-17,3±6,2	-19,7±6,2	-17,7±8,6	-18,7±7,4	-18,5±6,2
ММЛЖ, г	<u>330,9±48,3</u> 299,2±53,4^	<u>308,7±94,8</u> 284,9±88,1*	<u>294,1±50,4</u> 273,7±53,8	<u>301,4±75,1</u> 279,3±72,0*	<u>319,8±74,9</u> 292,1±72,*
ИММЛЖ, кг/м ²	<u>160,4±23,8</u> 145,2±26,7^	<u>153,5±38,8</u> 141,7±36,3*	<u>151,4±23,2</u> 140,7±23,8^	<u>152,5±31,5</u> 141,2±30,2*	<u>156,9±31,9</u> 143,5±31,3°
ДИММЛЖ, %	-9,8±4,9	-7,4±7,0	-7,0±6,8	-7,22±6,8	-8,6±6,1
ВИР, м/с	<u>121,0±33,5</u> 102,0±17,5*	<u>110,8±32,0</u> 96,1±29,9^	<u>115,5±35,0</u> 100,0±41,8^	<u>112,9±32,9</u> 98,8±34,6*	<u>115,6±32,3</u> 98,8±24,7*
Е/А, усл.ед.	<u>1,22±0,36</u> 1,18±0,31	<u>1,19±0,33</u> 1,24±0,18	<u>1,10±0,24</u> 1,06±0,19	<u>1,15±0,29</u> 1,15±0,20	<u>1,16±0,34</u> 1,21±0,25

Примечания: в числителе представлены значения параметров до лечения, в знаменателе – после лечения; * – $p=0,000$, ^ – $p<0,02$, ° – $p=0,04$ – достоверность различий до и после лечения внутри каждой группы; Δ – изменение показателя.

Таблица 3

Изменение параметров системной и внутрисердечной гемодинамики в процессе терапии эпросартаном с учетом M235T полиморфизма гена AGT

Параметры	MM-генотип (n=8)	MT-генотип (n=35)	TT-генотип (n=6)	M-аллель (n=51)	T-аллель (n=45)
САД, мм рт.ст.	162,5±17,5	155,4±16,1	148,0±10,9	157,6±16,5	153,8±15,2
ДАД, мм рт.ст.	130,0±9,2 [^]	127,1±8,2*	124,0±5,5 [°]	128,0±8,5*	126,4±7,7*
Δ САД, %	-19,5±6,4	-17,6±6,9	-15,9±6,5	-18,2±6,7	-17,3±6,7
Δ ДАД, %	-19,1±6,1	-18,8±7,3	-16,4±4,8	-18,9±6,8	-18,3±6,8
ММЛЖ, г	275,9±51,9	322,6±81,6	282,2±34,2	307,9±75,9	313,6±75,1
ИММЛЖ, г/м ²	255,4±39,6 [^]	296,7±79,7 [^]	256,7±27,3 [^]	283,7±71,7*	287,9±73*
Δ ИММЛЖ, %	140,9±21,9	160,0±34,2	139,7±13,0	154,0±31,8	166,4±37,1
ВИР, м/с	130,6±16,4 [^]	147,1±33,8 [^]	127,6±14,9 [^]	141,9±30,2*	155,7±34*
Δ ВИР, %	- 6,8±4,8	- 8,0±7,0	- 8,6±5,9	- 7,7±6,3	- 8,2±6,6
Е/А, усл.ед.	121,4±21,1	115,8±34,0	90,0±31,6	117,5±30,3	110,5±34,4
	107,1±19,8 [^]	99,0±32,1 [^]	77,5±20,6 [^]	101,6±28,7*	94,6±30,6*
	1,18±0,35	1,14±0,29	1,21±0,44	1,15±0,30	1,15±0,32
	1,25±0,20	1,15±0,23	1,26±0,29	1,186±0,22	1,20±0,15

Примечания: в числителе представлены значения параметров до лечения, в знаменателе – после лечения; * – p=0,000, ^ – p<0,02, ° – p<0,062 – достоверность различий до и после лечения внутри каждой группы; Δ – изменение показателя.

(ЧСС) достоверно не менялась: от 74,46±12,66 уд./мин. до 73,21±9,84 уд./мин. В целом отмечено достоверное уменьшение ММЛЖ на 24,9±21,11 г, что соответствовало снижению ИММЛЖ на 7,91±6,49%. Такая динамика ассоциировалась с достоверным уменьшением степени концентрической трансформации ЛЖ, оцениваемой по динамике КДО/ММЛЖ, от 0,42±0,07 до 0,44±0,08 (p=0,0002). Анализ динамики диастолического спектра ЛЖ указывал на увеличение РЕ (пик Е) от 0,63±0,15 до 0,68±0,13 м/с (p=0,029), при этом средние значения соотношения Е/А оставались без существенной динамики, однако имело место уменьшение более чем в 2 раза количества больных с гипертрофическим типом ДД ЛЖ. Отмечено улучшение релаксационных свойств ЛЖ по динамике ВИР от 110,0±30,0 мс до 100,0±30,0 мс (p=0,000).

Оценивались возможные особенности антигипертензивной и органопротективной эффективности

эпросартана с учетом исследуемых полиморфизмов генов AGT, ACE, AT1R, CYP11B2.

Следует отметить, что исходные значения параметров системной и внутрисердечной гемодинамики достоверно не различались по группам больных с носительством различных генотипов и аллелей (таблицы 2–5).

Отмечено, что у больных АГ антигипертензивная эффективность эпросартана не ассоциировалась с тем или иным генотипом I/D полиморфного маркера гена ACE: ΔСАД – -16,2% у носителей II-генотипа; -18,6% у носителей ID-генотипа; -17,5% у носителей DD-генотипа; ΔДАД: -17,3%; -19,7%; -17,7%, соответственно (таблица 2). Возможность регрессии ГЛЖ на фоне терапии эпросартаном была несколько большей у носителей DD-генотипа (-9,8%) по сравнению с носителями II-генотипа (-7,0%). Во всех случаях было отмечено улучшение релаксационных свойств

Таблица 4

Изменение параметров системной и внутрисердечной гемодинамики в процессе терапии эпросартаном с учетом A1166C полиморфизма гена AT1R

Параметры	AA-генотип (n=31)	AC+CC-генотип (n=17)	A-аллель (n=77)	C-аллель (n=19)
САД, мм рт.ст.	155,5±17,3	156,5±14,1	155,4±16,4	157,4±14,5
ДАД, мм рт.ст.	126,8±8,3*	128,2±8,1*	127,0±8,3*	128,4±7,6*
Δ САД, %	99,7±9,1	98,2±7,3	99,3±8,6	98,4±7,6
Δ ДАД, %	80,0±4,5*	80,6±2,4*	80,1±4,1*	80,5±2,3*
ММЛЖ, г	-17,8±7,7	-17,7±4,8	-17,7±7,1	-18,0±5,2
ИММЛЖ, кг/м ²	-19,2±7,5	-17,6±5,5	-18,8±7,0	-17,8±5,9
Δ ИММЛЖ, %	306,3±65,4	318,5±93,2	308,9±71,9	317,3±89,1
ВИР, м/с	280,1±61,9*	295,9±89,4*	282,9±68,5*	296,9±85,5*
Δ ВИР, %	150,7±28,7	162,1±36,5	152,7±30,2	162,8±36,4
Е/А, усл.ед.	137,7±27,2*	150,7±35,8*	139,8±28,9*	152,4±35,9*
	-8,3±7,0	-7,1±5,4	-8,3±6,6	-6,4±5,5
	110,0±20,0	120,0±40,0	125,0±48,0	112,0±28,0
	90,0±30,0*	110,0±40,0*	113,0±47,0*	94,1±32,0*
	1,15±0,34	1,16±0,27	1,17±0,27	1,152±0,32
	1,17±0,23	1,20±0,23	1,20±0,24	1,18±0,23

Примечания: в числителе представлены значения параметров до лечения, в знаменателе – после лечения; * – p=0,000 – достоверность различий до и после лечения внутри каждой группы; – изменение показателя.

Таблица 5

Изменение параметров системной и внутрисердечной гемодинамики в процессе терапии эпросартаном с учетом С344Т полиморфизма гена СYP11В2

Параметры	ТТ-генотип (n=23)	СТ-генотип (n=18)	СС-генотип (n=7)	Т-аллель (n=64)	С-аллель (n=32)
САД, мм рт.ст.	159,6±17,7	153,3±15,7	150,0±8,1	157,8±17,1	151,9±12,8
мм рт.ст.	129,1±7,9*	125,0±8,6*	127,1±7,5#	127,9±8,2*	125,9±7,9*
ДАД, мм рт.ст.	100,9±9,4	98,3±7,8	95,7±5,3	100,1±8,9	97,2±6,8
мм рт.ст.	80,4±3,7*	80,5±4,1*	78,6±3,8*	80,4±3,7*	79,7±4,0*
Δ САД, %	-18,5±6,9	-17,9±7,3	-15,1±4,6	-18,3±6,9	-16,7±6,3
Δ ДАД, %	-19,6±7,9	-17,7±6,2	-17,8±4,6	-19,1±7,4	-17,7±5,4
ММЛЖ, г	311,8±51,2	310,0±99,2	308,1±85,3	311,3±66,9	309,2±90,6
	289,1±50,5*	280,6±94,9*	287,9±77,1^	286,7±65,0~	283,8±85,2
ИММЛЖ, кг/м ²	157,5±25,6	149,8±37,5	158,3±37,3	155,3±29,1	153,5±36,4
	146,2±26,5*	135,3±35,1*	147,9±33,5^	143,1±29,1†	140,8±33,9
ДИММЛЖ, %	-7,38±5,8	-9,3±8,0	-6,4±3,3	-7,8±6,5	-8,0±6,5
ВИР, м/с	120,0±40,0	110,0±30,0	100,0±30,0	105,1±27,7	119,1±33,7
	110,0±40,0*	100,0±20,0*	90,0±20,0§	91,0±19,1*	102,2±33,6*
Е/А, усл.ед.	1,08±0,26	1,33±0,32	0,96±0,28	1,16±0,34	1,15±0,30
	1,09±0,22	1,31±0,22	1,13±0,15	1,23±0,21	1,16±0,24

Примечания: в числителе представлены значения параметров до лечения, в знаменателе – после лечения; * – p=0,000, ^ – p=0,009, # – p=0,008, ° – p=0,007, ~ – p=0,037, † – p=0,019, § – p=0,013 – достоверность различий до и после лечения внутри каждой группы; Δ – изменение показателя.

ЛЖ по динамике ВИР. При этом следует отметить, что все анализируемые параметры на протяжении лечения не имели достоверных межгрупповых различий.

Анализ антигипертензивной эффективности эпросартана с учетом M235T-полиморфного маркера гена AGT показал что, препарат был высоко эффективным независимо от носительства различных генотипов M235T-полиморфного маркера гена AGT (таблица 3): ΔСАД – -17,1% у носителей ММ-генотипа; -17,7% у носителей МТ-генотипа; -15,9% у носителей ТТ-генотипа; ΔДАД – -17,9%, -18,8% и -16,4%, соответственно. При этом отмечена возможность заметного снижения ММЛЖ/ИММЛЖ у носителей так называемого “повреждающего” ТТ-генотипа. Во всех случаях улучшились релаксационные свойства ЛЖ по динамике ВИР. Следует отметить, что все анализируемые параметры на протяжении лечения не имели достоверных межгрупповых различий.

Антигипертензивная эффективность эпросартана также не зависела от носительства A1166C полиморфного маркера гена AT1R (таблица 4). У больных с AA-генотипом A1166C полиморфного маркера гена AT1R отмечена достоверная регрессия ГЛЖ со снижением ИММЛЖ на 8,3%, что было несколько более существенным по сравнению с динамикой ИММЛЖ (-7,1%) у носителей AC+CC-генотипов. Во всех случаях наблюдали улучшение релаксационных свойств ЛЖ по динамике ВИР. Следует отметить, что все анализируемые параметры на протяжении лечения не имели достоверных межгрупповых различий.

Наблюдалась высокая антигипертензивная эффективность эпросартана в течение 12-недельной терапии у всех носителей генотипов С344Т полиморфного маркера гена СYP11В2 (таблица 5). Анализ регрессии ГЛЖ на фоне терапии эпросартаном с учетом С344Т полиморфизма гена СYP11В2 показал возможность достоверного снижения ИММЛЖ

у носителей как Т, так и С-аллелей, при этом наибольшая степень регрессии ГЛЖ (-9,3%) была достигнута у СТ-гетерозигот. Именно у СТ-гетерозигот отмечено значительное снижение числа больных с исходной ГЛЖ почти в 2 раза с нормализацией диастолического наполнения. Малочисленность носителей СС-гомозигот затрудняет сделать четкие выводы по антиремоделлирующему эффекту эпросартана в данном случае. По всем генотипам и аллелям отмечено улучшение релаксационных свойств ЛЖ по динамике ВИР. Следует отметить, что все анализируемые параметры на протяжении лечения не имели достоверных межгрупповых различий.

Обсуждение

До настоящего времени выбор терапии во многом остается эмпирическим. В соответствии с новыми Европейскими рекомендациями по АГ 2007 ингибиторы РААС рассматриваются в качестве ведущих классов АГП по контролю АД, органопroteкции и позитивным метаболическим воздействиям [2]. Аспекты фармакогенетики, в частности БАР, нашли отражение в ряде исследований, среди которых наиболее часто анализируется исследование SILVHIA (Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol).

В исследовании SILVHIA [7] было показано, что ответ на терапию ирбесартаном меняется в зависимости от генотипов I/D полиморфизма гена ACE и С344Т полиморфизма гена СYP11В2, но не зависит от полиморфизмов (M235T, G-6A, T174M) гена AGT и A1166C полиморфизма гена AT1R [6,8]. У лиц, гомозиготных по I-аллелю I/D полиморфизма гена ACE, частота ответа на ирбесартан составила 89% (снижение ДАД ≥ 10 мм рт.ст.), тогда как у лиц с D-аллелем – 42%. Различия в ответе ДАД были статистически достоверными (p=0,0096) [8]. В другом исследовании приводятся результаты иного рода

[13]. Среди 116 больных АГ, принимавших кандесартан в течение 4 недель, лица, гомозиготные по D-аллелю, имели тенденцию к повышению ответа по достижению ДАД \leq 85 мм рт.ст.: DD-45%, ID-33%, II-16% (p=0,113). Однако различия не носили достоверный характер, и они не подтверждают результаты исследования SILVHIA.

Полученные данные по ответу на БАР в зависимости от C344T полиморфизма гена CYP11B2 также разноречивые. В исследовании SILVHIA T-аллель ассоциировался с высоким ответом САД на прием ирбесартана в дозе 150 мг/сут. – ТТ: -21 ± 18 мм рт.ст.; ТС: -17 ± 19 мм рт.ст.; СС: -0 ± 19 мм рт.ст. (p=0,02), однако по ответу ДАД различия отсутствовали [6]. В противоположность этому пациенты с СС-генотипом имели более выраженный ответ – достижение ДАД \leq 85 мм рт.ст. – 65%, чем пациенты с ТС (34%) или ТТ (21%) генотипами (p=0,005). В исследовании SILVHIA изучали влияние полиморфизмов на снижение ММЛЖ. Пациенты с ТМ генотипом T174M полиморфного маркера гена AGT ответили большим снижением ММЛЖ на прием ирбесартана – ТМ: -23 ± 31 г/м² и ТТ: $+0,5\pm 18$ г/м² (p=0,005) независимо от снижения АД. Носители T-аллеля M235T полиморфного маркера гена AGT и AC-генотипа A1166C полиморфного маркера гена AT1R отреагировали большим снижением ММЛЖ на терапию ирбесартаном – АА: $-0,1\pm 19$ г/м²; АС: -18 ± 30 г/м² (p=0,02) независимо от снижения АД. Эти полиморфизмы не ассоции-

ровались с изменением ММЛЖ во время лечения ателололом [10]. К настоящему моменту исследование SILVHIA остается самым широким проспективным исследованием, в котором прослежена ассоциация реакции на терапию БАР с носительством полиморфных маркеров генов РААС [9]. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой антигипертензивной эффективности эпросаратана и возможности кардиопротекции независимо от носительства полиморфных маркеров основных генов РААС.

Несмотря на то, что гены, контролирующие функционирование РААС, вселяют некоторую надежду на разъяснение variability ответа на фармакотерапию, однако к настоящему времени ни один из исследованных их полиморфизмов не отличается четкой корреляцией с эффектами БАР [12].

Выводы

Высокая антигипертензивная эффективность эпросаратана не зависит от носительства полиморфных маркеров генов AGT, ACE, AT1R и CYP11B2.

В процессе 12-недельной терапии эпросартаном отмечается возможность снижения ММЛЖ с достоверным улучшением релаксационных свойств ЛЖ, независимо от носительства I/D полиморфизма гена ACE, M235T полиморфизма гена AGT, A1166C полиморфизма гена AT1R, C344T полиморфизма гена CYP11B2.

Литература

1. Минушкина Л.О., Затеишиков Д.А., Кудряшова О.Ю., и др. Дисфункция эндотелия: связь с полиморфизмом гена рецептора (тип 1) ангиотензина II у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2000; 1: 20–4.
2. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. Eur Heart J 2007; 28: 1462–536.
3. Cambian F, Poirier O, Lecerc F, et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin converting enzyme in a potent risk factor for myocardial infarction. Nature 1992; 359: 641–4.
4. Devereux RB, Reichek N. Echocardiography determination of left ventricular mass in man; anatomic validation of the method. Circulation 1977; 55: 613–8.
5. Kupari M, Hautanen A, Lankinen L, et al. Association between human aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphisms and left ventricular size, mass, and function. Circulation 1998; 97: 569–75.
6. Kurland L, Liljedahl U, Karlsson J, et al. Angiotensinogen gene polymorphisms: relationship to blood pressure response to antihypertensive treatment. Results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA) trial. Am J Hypertens 2004; 17(1): 8–13.
7. Kurland L, Melhus H, Karlsson J, et al. Aldosterone synthase (CYP11B2) -344 C/T polymorphism is related to antihypertensive response: result from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) trial. Am J Hypertens 2002; 15(5): 389–93.
8. Kurland L, Melhus H, Karlsson J, et al; Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) Trial. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism predicts blood pressure response to angiotensin II receptor type 1 antagonist treatment in hypertensive patients. J Hypertens 2001; 19(10): 1783–7.
9. Liljedahl U, Karisson J, Melhus H, et al. A microarray minisequencing system for pharmacogenetic profiling of antihypertensive drug response. Pharmacogenetics 2003; 13: 7–17.
10. Malmqvist K, Kahan T, Edner M, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan. J Hypertens 2001; 19(6): 1167–76.
11. Mazzolai L, Nesselberger J, Anbert J, et al. Blood pressure independent cardiac hypertrophy induced by locally activated renin-angiotensin system. Hypertension 1998; 6: 1324–30.
12. Mellen PB, Herrington DM. Pharmacogenomics of blood pressure response to antihypertensive treatment. J Hypertens 2005; 23: 1311–25.
13. Ortlepp JR, Hanrath P, Mevissen V, et al. Variants of the CYP11B2 gene predict response to therapy with candesartan. Eur J Pharmacol 2002; 445: 151–2.
14. Russ AP, Maez W, Ruzicka V, et al. Rapid detection of the hypertension associated Met235Agt; Thr allele of the human angiotensinogen gene. Hum Mol Genet 1993; 2: 609–10.
15. Teichholtz LE, Krueken T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determination. Am J Cardiol 1976; 37: 7–11.
16. Yusuf S, Reddy S, Ounpun S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases. Part 1: General considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. Circulation 2001; 104: 2746–53.

Поступила 28/01–2009