

Клиническая фармакогенетика блокаторов рецепторов ангиотензина II: новые возможности индивидуализации фармакотерапии?

Д.А. Сычев^{1,2}, Г.С. Аникин^{1,2}, В.Г. Белолипецкая³, И.В. Игнатъев^{1,2}, В.Г. Кукес^{1,2}

¹Институт клинической фармакологии НЦ «ЭСМП» Росздравнадзора, ²Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, ³ФГУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава», Москва, Россия.

Clinical pharmacogenetics of angiotensin II receptor blockers: new perspectives of pharmacotherapy individualization

D.A. Sychev^{1,2}, G.S. Anikin^{1,2}, V.G. Belolipetskaya³, I.B. Ignatyev^{1,2}, V.G. Kukes^{1,2}

¹Clinical Pharmacology Institute, Scientific Center for Medical Agents Expertise, Federal Supervising Service in Health and Social Development; ²I.M. Sechenov Moscow Medical Academy; ³State Research Center for Preventive Medicine, Russian Federal Agency of Health and Social Development. Moscow, Russia

Обзор посвящен перспективам применения фармакогенетических исследований блокаторов рецептора ангиотензина II (БРА) в клинической практике. Рассмотрены результаты исследований влияния полиморфизма генов системы биотрансформации (CYP2C9) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на фармакокинетику и фармакодинамику БРА. Рассматриваемые фармакогенетические исследования были выполнены не только у здоровых добровольцев, но и у больных артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: фармакогенетика, фармакокинетику, блокаторы рецептора ангиотензина II, CYP2C9, I/D полиморфизм ангиотензин-превращающего фермента.

The review focuses on clinical practice perspectives for angiotensin II receptor blockers (ARB). The authors discuss the results of the trials on biotransformation genes (CYP2C9) polymorphism and renin-angiotensin-aldosterone system influence on ARB pharmacokinetics and pharmacodynamics. Pharmacogenetic studies have been performed not only in healthy volunteers, but also in patients with arterial hypertension or chronic heart failure.

Key words: Pharmacogenetics, pharmacokinetics, angiotensin II receptor blockers, CYP2C9, I/D ACE polymorphism.

Разработка методов, позволяющих индивидуализировать фармакотерапию, является одной из важных задач клинической фармакологии [1]. Это прежде всего связано с недостаточной эффективностью и безопасностью даже современных лекарственных средств (ЛС). По данным разных авторов, у 10-40% пациентов применение ЛС оказывается неэффективным [1,2,20]; только в США ежегодно умирают ~ 100 тыс. человек и > 2 млн. госпитализируют по поводу нежелательных лекарственных реакций (НЛР) [20]. Сейчас известно множество причин, которые могут лежать в основе межиндивидуальных различий фармакологического ответа — всей совокупности реакций организма пациента на введение ЛС: пол, воз-

раст, функциональное состояние органов и систем — прежде всего желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), печени, почек, крови; характер течения заболевания и его этиология; сопутствующая терапия, в т.ч. медикаментозная, и др. [1]. Генетические особенности являются причиной 20-95% всех неблагоприятных ответов (неэффективность и/или НЛР) организма человека на ЛС. Отличительной чертой генетических особенностей является их постоянство в течение всей жизни. Выявление этих генетических особенностей у больных позволяет прогнозировать фармакологический ответ [3-5,20], а значит повысить эффективность и безопасность применения ЛС, т.к. идентификация соответствующего аллельного варианта, приводяще-

го к изменениям фармакокинетики и/или фармакодинамики у больного, требует коррекции терапии — дозы, кратности введения, пути введения, замены ЛС и т.д. Поэтому использование подобного подхода в клинической практике позволяет индивидуализировать фармакотерапию.

Сравнительно недавно значительное распространение получили блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА). Они хорошо зарекомендовали себя в лечении артериальной гипертензии (АГ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [13]. Однако при лечении этой группой ЛС они не у всех больных в одинаковой степени эффективны, а в некоторых случаях вызывают НЛР.

С позиций фармакогенетики очевидно, что на эффективность и безопасность БРА могут влиять как полиморфизмы генов, кодирующих ферменты их биотрансформации (СYP2C9), так и генов, кодирующих компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). При этом в первом случае изменение фармакологического ответа на БРА будет связано с изменением фармакокинетики ЛС, а во втором — с непосредственным влиянием на фармакодинамику БРА.

С этих позиций, целесообразно рассмотреть влияние полиморфизма генов, кодирующих, СYP2C9, ангиотензиноген, рецептор ангиотензина II (AT₁), альдостеронсинтазу, полиморфизм ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) на фармакокинетику и фармакодинамику БРА.

Полиморфизм гена, кодирующего изофермент цитохрома P-450 2C9 (СYP2C9)

Изофермент цитохрома P-450 2C9 (СYP2C9) представляет собой белок, состоящий из 490 аминокислотных остатков, имеющий молекулярную массу 55 кДальтон. Ген, кодирующий СYP2C9, локализован на 10 хромосоме (10q24,1-24,3). СYP2C9 обнаруживают в основном в печени. СYP2C9 отсутствует в фетальной печени, он начинает появляться в печени через 1 месяц после рождения, и его активность не меняется в течение всей жизни [1].

СYP2C9 является главным ферментом метаболизма многих нестероидных противовоспалительных средств, в т.ч. селективных ингибиторов циклооксигеназы-2, пероральных гипогликемических ЛС (производных сульфонилмочевины), фенитоина непрямым антикоагулянтам (варфарина, аценокумарола), флувастатина, а также ингибиторов ангиотензиновых рецепторов. Следует отметить, что СYP2C9 метаболизирует лозартан до его активного метаболита E-3174, а ирбесартан до неактивных метаболитов [1,24].

Ген СYP2C9 полиморфен. Давно замечено, что при применении ЛС-субстратов СYP2C9 у части пациентов («медленные» метаболизаторы) снижен клиренс этих препаратов и, соответственно, у них чаще наблюдались НЛР. У «медленных» метаболиза-

торов по СYP2C9 чаще наблюдается гипогликемия при применении толбутамида и глипизида, геморрагические осложнения при назначении варфарина. Генетические исследования последних лет показали, что «медленные» метаболизаторы являются носителями аллельных вариантов — СYP2C9*2 и СYP2C9*3. Недавно были найдены еще 2 аллельных варианта СYP2C9*5 и СYP2C9*6 [6]. Аллельный вариант СYP2C9*2 представляет собой замену в нуклеотидной последовательности в положении 430 цитозинового нуклеотида на тимидиновый, что приводит к замене в аминокислотной последовательности СYP2C9 в положении 144 аргинина на цистеин; при этом образуется белок СYP2C9.2, со сниженной активностью. Аллельный вариант СYP2C9*3 представляет собой замену в нуклеотидной последовательности в положении 1075 аденинового нуклеотида на цитозиновый, что приводит к замене в аминокислотной последовательности СYP2C9 в положении 359 изолейцина на лейцин; при этом образуется белок СYP2C9.3, также обладающий сниженной активностью. Распространенность гомозигот по аллельным вариантам СYP2C9*2 и СYP2C9*3 среди европейского населения колеблется от 7% до 10%, частота гетерозигот — значительно выше и составляет 15-18%. Была изучена частота «медленных» аллельных вариантов СYP2C9*2 и СYP2C9*3 в этнических группах детей Чукотского АО — у чукчей, эвенов и русских. Оказалось, что частота «медленных» аллельных вариантов СYP2C9*2 и СYP2C9*3 у чукчей составляет 3% и 9%, эвенов — 3% и 7%, у русских — 7,4% и 6,6%, соответственно. Индивидуумы — «медленные» метаболизаторы по СYP2C9 для снижения риска НЛР требуют назначения меньшей дозировки ЛС, метаболизирующихся СYP2C9. В настоящее время выполнено небольшое число исследований, посвященных изучению влияния полиморфизма гена СYP2C9 на фармакокинетику БРА.

Показано, что у гетерозиготных и гомозиготных носителей аллельных вариантов СYP2C9*2 и СYP2C9*3: генотипы СYP2C9*1/*3 — 5 человек, СYP2C9*1/*2 — 3, СYP2C9*2/*2 — 3, СYP2C9*3/*3 — 1 человек, после перорального приема лозартана максимальная концентрация E-3174 достоверно ниже, чем у лиц, не несущих данные аллельные варианты — генотип СYP2C9*1/*1 — 6 человек [25,26]. Именно у гетерозиготных и гомозиготных носителей аллельные варианты СYP2C9*2 и СYP2C9*3 количество E-3174 в моче, собранной в течение 8 часов после приема лозартана, оказалось гораздо ниже, чем у лиц не несущих данные аллели. Сделан вывод о том, что носительство аллельных вариантов СYP2C9*2 и СYP2C9*3 приводит к нарушению образования его активного метаболита E-3174 за счет снижения активности СYP2C9. В небольшом фармакокинетическом исследовании [22] показано, что у здоровых добровольцев с генотипом СYP2C9*1/*3 отношение концентрации E-3174 к концентрации лозартана (метаболическое отноше-

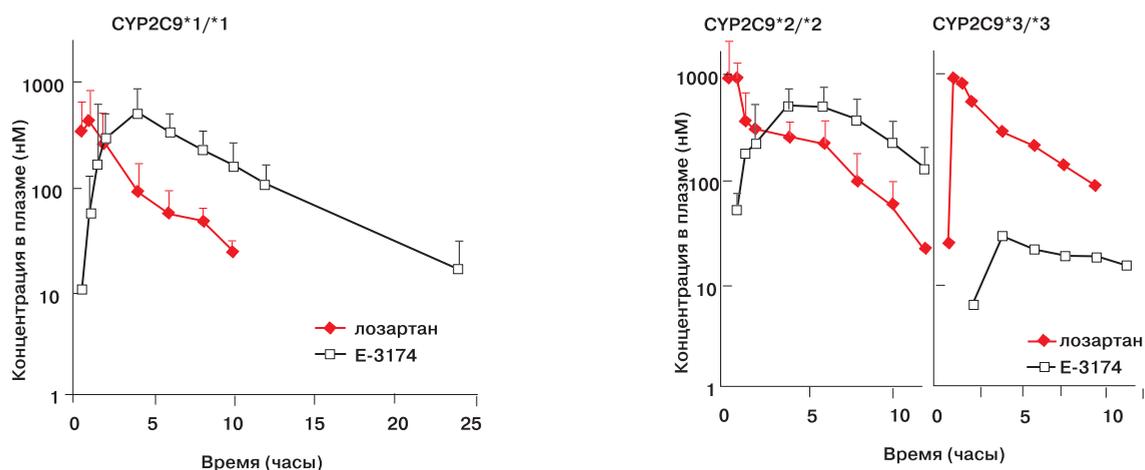


Рис. 1. Фармакокинетика лозартана и E-3174 у лиц с генотипами CYP2C9*1/*1 (6 человек), CYP2C9*2/*2 (3 человека) и CYP2C9*3/*3 (1 человек) [26].

ние) через 6 часов после приема лозартана 25 мг per os, было достоверно меньше, по сравнению с лицами имеющими генотип CYP2C9*1/*3. Изученная авторами фармакокинетика лозартана и E-3174 у лиц с генотипами CYP2C9*1/*1 (6 человек), CYP2C9*2/*2 (3 человека) и CYP2C9*3/*3 (1 человек) представлена на рисунке 1. Продемонстрировано, что и у носителей «новых» аллельных вариантов CYP2C9*5 и CYP2C9*6 был замедлен метаболизм лозартана [6,8]. В то же время, в одном исследовании вообще не обнаружены различия в фармакокинетике лозартана и E-3174 у здоровых добровольцев с генотипами CYP2C9*1/*1, CYP2C9*1/*2 и CYP2C9*1/*3 [18]. Недостатком этих исследований, прежде всего, служит то, что в них участвовали здоровые добровольцы, поэтому не удалось определить четкую связь между выявленными различиями в метаболизме лозартана и антигипертензивным действием препарата. Клиническое значение влияния генетического полиморфизма CYP2C9 на фармакокинетику и фармакодинамику лозартана может быть продемонстрировано только в исследовании с участием больных АГ. Пока таких исследований нет.

Иная ситуация с ирбесартаном. У больных АГ с генотипом CYP2C9*1/*2 диастолическое артериальное давление (ДАД) снижалось на 14,4%, в то время как у пациентов с генотипом CYP2C9*1/*1 только на 7,1%. Это можно объяснить замедленным метаболизмом ирбесартана у больных — носителей аллельного варианта CYP2C9*2, что создает более высокие концентрации препарата в плазме крови [10]. Это предположение было подтверждено в исследовании [12], в которое были включены 1087 больных АГ. Показано, что при применении ирбесартана в дозе 150 мг/сут. у пациентов с генотипом CYP2C9*1/*3 и CYP2C9*3/*3 зафиксированы более высокие значения минимальной и максимальной равновесных концентраций ирбесартана в плазме крови. Однако, клинических последствий указанных различий в фармакокинетике

ирбесартана у больных, несущих аллельный вариант CYP2C9*3 и не несущих таковой, не выявлено — антигипертензивный эффект ирбесартана не различался.

Полиморфизм гена, кодирующего ангиотензиноген

Ген ангиотензиногена (АТГ) находится в коротком плече 1-й хромосомы в локусе 1q42. Продукт данного гена — АТГ, синтезируется в печени и секретируется в плазму крови, где является субстратом для ренина и, отщепляя дипептид, образует АТ-I.

АТ-I под действием АПФ образует АТ-II, который взаимодействует с мембранными рецепторами почек, головного мозга, гипофиза, коры надпочечников, стенок кровеносных сосудов и сердца. Благодаря выраженному сосудосуживающему действию он повышает АД, в почках способствует уменьшению экскреции натрия и воды. В головном мозге и нервных окончаниях симпатического отдела вегетативной нервной системы АТ-II вызывает увеличение секреции норадреналина. Он повышает активность центра жажды. В гипофизе он стимулирует секрецию вазопрессина и кортикотропина. В коре надпочечников АТ-II стимулирует биосинтез и секрецию альдостерона, который в почках способствует снижению экскреции натрия и воды. Разнообразное действие АТ-II прямо или косвенно ведет к повышению АД и уменьшению выведения из организма натрия и воды. Период полувыведения АТ-II составляет 1 мин. Уровень АТ-II в крови определяется скоростью секреции ренина почками.

В настоящее время описано несколько структурных полиморфизмов этого гена, среди которых клинически значимыми являются мутации в 235 кодоне, приводящие к замене в аминокислотной последовательности метионина на треонин (M235T-полиморфизм или T1166C, замена тимидина на цитозин в положении 1166), и в 174 кодоне с соответствующей

заменой треонина на метионин (T174M-полиморфизм или C1015T), а также мутация в промоторной зоне гена АТГ G-6A. Наличие одного или двух мутантных T-аллелей по 235 позиции приводит к существенному повышению уровня АТГ в плазме, это ведет к увеличению содержания АТ-II, гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и ишемической болезни сердца (ИБС). В настоящее время доказана роль полиморфизмов гена АТГ в развитии АГ и атеросклероза коронарных сосудов. Достоверные данные о роли этого гена в развитии в ГЛЖ отсутствуют.

Недавно завершено, двойное слепое исследование SILVHIA (Swedish Irbesertan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol) [15], в котором у 97 больных АГ с ГЛЖ определяли полиморфизмы генов АТГ M235T, G-6A, а также I/D полиморфизм АПФ, -344C/T альдостеронсинтазы и A1166C рецептора к АТ-II 1-го типа. Все больные были разделены на 2 группы, одна из которых принимала ирбесартан в дозе 150 мг/сут. за один прием, вторая ателолол в 50 мг/сут. в таком же режиме. У больных с полиморфизмом M235T (ТТ и МТ по сравнению с ММ) и G-6A (АА и АГ по сравнению с GG) эффективнее в снижении систолического АД (САД) оказался ателолол. Ирбесартан был эффективнее лишь в снижении ДАД у больных с СТ полиморфизмом. Он более интенсивно уменьшал ГЛЖ у данной категории пациентов.

Это исследование является единственным крупным исследованием, в котором изучалась связь между полиморфизмом гена АТГ и эффективностью терапии БРА.

Полиморфизм гена, кодирующего альдостеронсинтазу (CYP11B2)

Ген альдостеронсинтазы (АСС) находится в длинном плече 8-ой хромосомы в локусе 8q21-q22. Альдостерон (АС) участвует в регуляции обмена натрия и объема циркулирующей крови, а также стимулирует клеточную гипертрофию и фиброз в сердечно-сосудистой системе.

АСС главный фермент, участвующий в последней стадии образования АС. T-344C (замена тимидина на цитозин в зоне промотера) полиморфизм АСС ассоциирован с АГ, и в повышении уровня АС в плазме крови. По многочисленным данным лица с генотипом СС и СТ имеют повышенную массу миокарда (ММ) ЛЖ. Определенный интерес представляет чешское исследование [11], проведенное на 113 здоровых добровольцах, которым наряду с генотипированием полиморфизма T-344C измерялась активность ренина плазмы. Оказалось, что лица с генотипом ТТ имеют более высокую активность ренина; у больных с высокой активностью ренина, генотип ТТ обуславливал более высокий индекс ММ ЛЖ (ИММЛЖ).

В уже упомянутом исследовании SILVHIA в группе с -344 ТТ генотипом снижение САД в группе ирбесартана было наиболее отчетливым по сравне-

нию с СС и СТ генотипами. Снижение ДАД недостоверно [14].

При исследовании влияния полиморфизма альдостеронсинтазы (CYP11B2) на эффективность кандесартана у 116 больных АГ (ДАД > 95 мм рт.ст.) в дозе 8 мг/сут. или 16 мг/сут. эффективность терапии оценивали по достижению ДАД ≤ 85 мм рт.ст. В результате наибольший антигипертензивный эффект кандесартана был зафиксирован у больных с генотипом ТТ [19].

Полиморфизм гена, кодирующего рецептор АТ-II 1 типа

Ген АТ₁ локализуется в 3-й хромосоме (3q21-3q25). Стоит отметить, что ген, кодирующий 2 тип рецептора к АТ-II, находится в X хромосоме. Стимуляция рецептора активизирует G-белки и приводит не только к сокращению гладкомышечных клеток, но к увеличению продукции и секреции вазоконстрикторных соединений: АС, вазопрессина, катехоламинов и эндотелина.

Для данного гена известен A1166C-полиморфизм, который влияет на функциональную активность рецептора и проявление эффектов АТ-II в клетке. Данный полиморфизм связывают с более неблагоприятным течением АГ, и отчасти с резистентностью к терапии антигипертензивными ЛС.

При исследовании фармакодинамических эффектов лозартана у 15 больных АГ с АА и у 14 – с СС генотипами по истечении 7 дней, в течение которых больные принимали лозартан, у больных с АА генотипом отмечалось достоверно большее снижение среднего АД ($p < 0,05$), увеличение эффективного почечного плазматочка (effective renal plasma flow) ($p = 0,08$), -снижение фракции фильтрации (filtration fraction) ($p = 0,05$), сопротивления сосудов почек ($p = 0,06$), по сравнению с больными имеющими СС генотип [24].

В исследовании с участием 206 больных АГ, в течение года принимавших телмисартан в дозе 80 мг/сут., продемонстрировано, что у больных с АА генотипом, САД снижалось больше, чем у обладателей АС и СС генотипов, но различия оказались недостоверными ($p = 0,6051$) [21]. В исследовании SILVHIA было отмечено, что наряду с T174M, M235T полиморфизмами, A1166C полиморфизм также сочетался с более выраженной регрессией ГЛЖ на фоне терапии БРА ($p = 0,02$) [16]. Есть сообщение, что существует взаимосвязь между A1166C полиморфизмом и терапевтическим эффектом лозартана в дозе 25 мг/сут. у больных с циррозом печени [23].

Полиморфизм гена, кодирующего АПФ

Ген АПФ локализуется в q23 локусе 17-й хромосомы и содержит 26 экзонов. В 16-м интроне возможно выпадения (делеция) определенной ДНК-последовательности (287 пар нуклеотидов). Структурный полиморфизм по данному локусу носит инсерционно-делеционный (I/D) характер, который соответс-

твует менделевскому типу наследования. Наличие D-аллеля ассоциировано с более высоким уровнем циркулирующего АПФ (от 14% до 50%) и более высокой активностью тканевого фермента [27].

К настоящему моменту накоплено множество данных об ассоциации полиморфизма гена АПФ с развитием инфаркта миокарда, АГ, ГЛЖ, заболеваниями почек и сосудистыми осложнениями сахарного диабета.

В исследовании GenHAT (Genetics of Hypertension-Associated Treatment study) [7] была предпринята попытка выяснить, является ли I/D полиморфизм АПФ предиктором эффективности антигипертензивных ЛС. В исследовании приняли участие 37939 больных АГ. Сравнивали эффективность хлорталидона, амлодипина, лизиноприла и доксазозина. Выяснилось, что данный полиморфизм не оказал влияния на эффективность терапии данными препаратами. Однако в исследовании SILVHIA было показано, что больные – носители I аллеля отвечали на терапию ирбесартаном в 89% случаев, при этом ДАД снижалось на > 10 мм рт.ст. (p=0,0096); у носителей D аллеля терапия оказалась эффективной лишь в 42% случаев [17].

Влияние I/D полиморфизма гена АПФ на эффективность телмисартана у больных АГ с ГЛЖ продемонстрирована в небольшом отечественном исследовании с участием 35 больных [9]. Телмисартан назначали в течение 24 недель в дозе 40-80 мг/сут. Завершили исследование 29 больных. Среди них наибольшее снижение ИММЛЖ, по которому оценивали эффективность терапии, отмечено в большей степени у гетерозигот (ID) по данному полиморфизму в сравнении с монозиготами (II и DD).

Несомненно, что многое остается неясным во влиянии I/D полиморфизма гена АПФ на эффектив-

ность БРА. Однако можно отметить тенденцию к низкой их эффективности у обладателей D аллеля. Также неясно, почему данный полиморфизм «индифферентен» к терапии антигипертензивными средствами других групп.

Заключение

В настоящее время полагают, что полиморфизм различных генов вносит существенный вклад в формирование индивидуального фармакологического ответа и является генетической особенностью пациента.

Имеющиеся данные позволяют предположить, что выявление аллельных вариантов гена CYP2C9 может способствовать дифференцированному подходу к выбору отдельных БРА. Так, по-видимому, при носительстве аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 можно прогнозировать низкую эффективность лозартана и в то же время высокую эффективность ирбесартана у больных АГ.

Однако следует констатировать, что данные по влиянию полиморфизма генов, кодирующих компоненты РААС, на фармакодинамику БРА противоречивы. Необходимо получить результаты большего количества исследований для уточнения их клинического значения для оптимизации фармакотерапии БРА.

Таким образом, существует реальная перспектива индивидуализированного подхода к выбору БРА на основе генотипа пациента, что, безусловно, должно повысить эффективность и безопасность проводимой терапии. Однако, для подтверждения этого предположения необходимы клинические исследования, в которых сравнивались бы эффективность и безопасность БРА при традиционном подходе и с учетом генотипа. Важным аспектом является изучение фармакоэкономического преимущества применения БРА с учетом генотипа пациента.

Литература

1. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. Москва «Реафарм» 2004; 18-27, 40-7.
2. Лильин Е.Т., Богомазов Е.А., Гофман-Кадошников П.Б. Генетика для врача. Москва «Медицина» 1990; 176-87.
3. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. Москва «МИА» 2004; 303 с.
4. Соради И. Основы и педиатрические аспекты фармакогенетики. Будапешт. Изд-во Академии наук Венгрии 1984; 248 с.
5. Сычев Д.А. Клиническая фармакогенетика. Клиническая фармакология под ред. Академика РАМН, проф. Кукеса В.Г. Москва «ГЕОТАР-МЕД» 2004.
6. Allabi AC, Gala JL, Horsmans Y, et al. Functional impact of CYP2C95, CYP2C96, CYP2C98, and CYP2C911 in vivo among black Africans. Clin Pharmacol Ther 2004; 76(2): 113-8.
7. Arnett DK, Davis BR, Ford CE, et al. Pharmacogenetic association of the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism on blood pressure and cardiovascular risk in relation to antihypertensive treatment: the Genetics of Hypertension-Associated Treatment (GenHAT) study. Circulation 2005; 111(25): 3374-83. Epub 2005 Jun 20.
8. Babaoglu MO, Yasar U, Sandberg M, et al. CYP2C9 genetic variants and losartan oxidation in a Turkish population. Eur J Clin Pharmacol 2004; 60(5): 337-42. Epub 2004 Jun 10.
9. Conrady AO, Kiselev IO, Usachev NI, et al. Effect of 24-week treatment with telmisartan on myocardial structure and function: relationship to insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene. J Int Med Res 2005; 33(Suppl 1): 30A-8.
10. Hallberg P, Karlsson J, Kurland L, et al. The CYP2C9 genotype predicts the blood pressure response to irbesartan: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA) trial. J Hypertens 2002; 20(10): 2089-93.
11. Heller S, Linhart A, Jindra A, et al. Association of -344/T/C aldosterone synthase polymorphism (CYP11B2) with left ventricular structure and humoral parameters in young normotensive men. Blood Press 2004; 13(3): 158-63.
12. Hong X, Zhang S, Mao G, et al. CYP2C9*3 allelic variant is associated with metabolism of irbesartan in Chinese population. Eur J Clin Pharmacol 2005; 61(9): 627-34.
13. Rodgers JE, Patterson JH. Angiotensin II-Receptor Blockers: Clinical Relevance and Therapeutic Role. Am J Health-Syst Pharm 2001; 58(8): 671-83.

14. 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.
15. Kurland L, Liljedahl U, Karlsson J, et al. Angiotensinogen gene polymorphisms: relationship to blood pressure response to antihypertensive treatment. *AJH* 2004; 17: 8-13.
16. Kurland L, Melhus H, Karlsson J, et al. Polymorphisms in the angiotensinogen and angiotensin II type 1 receptor gene are related to change in left ventricular mass during antihypertensive treatment: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) trial. *J Hypertens* 2002; 20(4): 657-63.
17. 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 Hypertens* 2001; 19(10): 1783-7.
18. Lee CR, Pieper JA, Hinderliter AL, et al. Losartan and E3174 pharmacokinetics in cytochrome P450 2C9*1/*1, *1/*2, and *1/*3 individuals. *Pharmacotherapy* 2003; 23(6): 720-5.
19. Ortlepp JR, Hanrath P, Mevissen V, et al. Variants of the CYP11B2 gene predict response to therapy with candesartan. *Eur J Pharmacol* 2002; 445(1-2): 151-2.
20. Pharmacogenomics/ edited by Rothstein M.A. Wiley-liss. New Jersey 2003; 368 p.
21. Redon J, Luque-Otero M, Martell N, Chaves FJ; POLPRI Investigators. Renin-angiotensin system gene polymorphisms: relationship with blood pressure and microalbuminuria in telmisartan-treated hypertensive patients. *Pharmacogenomics J* 2005; 5(1): 14-20.
22. Sekino K, Kubota T, Okada Y, et al. Effect of the single CYP2C9*3 allele on pharmacokinetics and pharmacodynamics of losartan in healthy Japanese subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59(8-9): 589-92.
23. Sookoian S, Castano G, Garcia SI, et al. A1166C angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism may predict hemodynamic response to losartan in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(3): 636-42.
24. Spiering W, Kroon AA, Fuss-Lejeune MJ, de Leeuw PW. Genetic contribution to the acute effects of angiotensin II type 1 receptor blockade. *J Hypertens* 2005; 23(4): 753-8.
25. Yasar U, Eliasson E, Forslund-Bergengren C, et al. The role of CYP2C9 genotype in the metabolism of diclofenac in vivo and in vitro. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57(10): 729-35.
26. Yasar U, Forslund-Bergengren C, Tybring G, et al. Pharmacokinetics of losartan and its metabolite E-3174 in relation to the CYP2C9 genotype. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71: 89-98.
27. Weekers L, Bouhanick B, Hadjadj S, et al. Modulation of the Renal Response to ACE Inhibition by ACE Insertion/Deletion Polymorphism During Hyperglycemia in Normotensive, Normoalbuminuric Type 1 Diabetic Patients. *Diabetes* 2005; 54(10): 2961-7.

Поступила 23/01-2006