

УДК616. 2. 004.12.253

*І.П.Кайдашев, М.С.Расін, О.А.Шликова, Л.Г.Савченко, Л.І.Якимішина В. М. Васильєв***ФАРМАКОГЕНЕТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ В ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ**Кафедра внутрішніх хвороб (зав. – проф. І.П.Кайдашев)
Української медичної стоматологічної академії, м. Полтава

Резюме. Сімейний лікар повинен знати генетичні особливості кожної родини та використовувати сучасні фармакогенетичні дослідження для визначення раціональної фармакотерапії. На прикладі дослідження особливостей реакції осіб з різними поліморфними варіантами гена рецептора ангіотензину II першого типу

(АТ2Р) на блокатор цих рецепторів кандесартан пояснюються переваги диференційованого застосування фармакотерапії артеріальної гіпертензії (АГ).

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, рецептор ангіотензину II, кандесартан, сімейна медицина.

Вступ. Статус сімейного лікаря передбачає глибоке вивчення особливостей кожної родини. Останнім часом з'ясовано, що існує значна кількість поліморфних варіантів тих білкових структур, на які направлена дія багатьох лікарських препаратів. Фармакогенетика стає все більш важливим аспектом лікарської терапії [5]. Ідентифікація спадкових особливостей людини, які можуть передбачити її реакцію на ліки – новий засіб оптимізації терапії. Деякі дослідження вказують на значні розбіжності в ефективності ліків в осіб з різними генотипами [3,4].

Мета дослідження. З'ясувати значення розповсюдженого в Європейській популяції поліморфізму гена АТ2Р – А1166С на ефективність дії блокатора цього рецептора – кандесартана (КС).

Матеріал і методи. Обстежено 41 здорову людину 21-56 років, у середньому $48 \pm 0,6$ року, із систолічним артеріальним тиском (АТ) 118 ± 4 (САТ) і діастолічним АТ 72 ± 2 мм (ДАТ) і 86 чоловіків 22-59 років із стійкою артеріальною гіпертензією (АГ) (середній вік 48 ± 2 роки). Для визначення генотипу брали 2 мл крові з ліктьової вени. Як стабілізатор використовували гепарин. ДНК виділяли методом фенол-хлороформної екстракції. Поліморфну ділянку ДНК ампліфікували за допомогою полімеразної ланцюгової реакції на ампліфікаторі «Терція» (Москва). Поліморфні варіанти ідентифікували за допомогою подальшого рестрикційного аналізу. Результати оброблені статистично із визначенням вірогідності точним методом Фішера.

Кандесартан (Кандесар, Ranbaxy) призначали в дозі 4-16 мг на добу, одноразово вранці як монотерапію або в поєднанні з блокатором β -адренорецепторів метопрололом у дозі 25-100 мг і/або гіпотіазидом 25- 50 мг.

Результати дослідження та їх обговорення. У здорових із нормальним артеріальним тиском нами визначена частота алеля А 68% та алеля С 32%, генотипи АА, АС і СС відповідно, 51-34 та 15%. Привертає увагу відносно більша (у 2-2,5 раза) кількість осіб із генотипом СС в Полтавській популяції, ніж в інших ($p < 0,001$) [2]. У хворих на АГ спостерігався значно більший відсоток алеля С – 56% та генотипів СС –

25% і АС – 52% ($P < 0,01$). При цьому найбільший відсоток алеля С (61-63%) був у групі тяжкої АГ III стадії.

Вивчена динаміка змін АТ та клініко-лабораторних показників у хворих з різними генотипами при лікуванні їх блокатором АТ1Р КС. КС (цилексетил), на відміну від лозартану, епросартану і телмісартану є неконкурентним інгібітором цих рецепторів. КС у наших спостереженнях виявився високоефективним антигіпертензивним засобом, що дозволяє монотерапію або поєднання з бета-адреноблокаторами (метопролол 25-100 мг) і/або діуретиками (гіпотіазид 25 мг) знизити АТ у всіх пацієнтів. Ефект монотерапії КС виявлявся вже через 2 тижні у всіх пацієнтів. З 35 хворих, що одержували КС протягом 3 міс., монотерапія була ефективною у 20 осіб. У цілому, результати наших спостережень відповідають [1], які застосовували КС у групі пацієнтів з „м'якою” і „помірною” АГ. Нами обстежена група переважно «тяжкої» АГ. У групі з генотипом АА за допомогою монотерапії КС в дозі 16 ± 4 мг досягти кінцевої точки протягом трьох місяців спостереження вдалося у 50% хворих. У двох пацієнтів потрібно було додати метопролол – 100 мг і ще у двох – метопролол 100 мг і гіпотіазид 25 мг. У групі з генотипом АС і СС позитивний ефект монотерапії КС меншою дозою (8 ± 2 мг) виявлений у відносно більшій кількості пацієнтів 68%, а в інших була необхідність у додатковому призначенні метопрололу (25-50 мг) і лише в п'ятьох пацієнтів було додано гіпотіазид. При корекції цих показників з урахуванням дози й індивідуальної величини падіння АТ, відмінність між ефектом КС в осіб з алелем „С” досягає статистичної значущості ($p < 0,05$). Побічних дій і ускладнень при застосуванні КС ми не спостерігали. Лише один хворий не зміг приймати КС через біль, що з'являвся після прийому препарату, у ділянці серця.

Висновки

1. Серед здорових мешканців Полтавського регіону переважає алель А гена рецептора ангіотензину II I типу (68%) і генотип АА (51%). У хворих на АГ, на відміну від нормотоніків, пере-

важає алель С (56%) і генотипи АС і СС (53% і 29%).

2. Кандесартан є ефективним гіпотензивним засобом як монотерапія та в поєднанні з β-блокаторами і діуретиками.

3. Монотерапія кандесартаном більш ефективна в осіб, що мають алель С АТ2Р.

4. Визначення поліморфізму генів білків, які беруть участь у патогенезі АГ та особливостей впливу гіпотензивних препаратів у осіб з різними поліморфними варіантами є засобами оптимізації лікування пацієнтів сімейними лікарями.

Перспективи подальших досліджень. Визначення інших поліморфних генів у патогенезі АГ у подальшому дозволить визначати групи ризику цієї хвороби ще в дитинстві та індивідуалізувати фармакотерапію.

Література

1. Дзяк Г.В., Колесник Т.В., Н. Абу Шихаб. Опыт длительного применения кандесара в лечении артериальной гипертензии // Укр. терапевт. ж. – 2000. – №1 – С. 45-48.

2. Чистяков Д.А., Кабалова Ж.Д., Терещенко С.Н. и др. Полиморфизм гена сосудистого рецептора ангиотензина и сердечно-сосудистые заболевания // Терапевт. арх. – 2000. – №4. – С. 27-29.
3. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Напалков Д.А. Генетические аспекты в патогенезе и лечении артериальной гипертензии // Терапевт. арх. – 1999. – Т.71, № 4. – С. 68-71.
4. Lichter JB, Kurth JH: The impact of pharmacogenetics on the future of healthcare // Curt Opin Biotechnol. – 1997. – №8. – P.692-695.
5. Roses AD. Pharmacogenetics and the practice of medicine // Nature. – 2000. – № 405. – P. 857-865.

PHARMACOGENETIC RESEARCH IN THE PRACTICE OF A FAMILY PHYSICIAN

I.P.Kaidashev, M.S.Rasin, O.A.Shlykova, L.G.Savchenko, L.I.Jakymishyna, V.M.Vasyliiev

Abstract. A family physician must know the genetic features of every family and make use of modern pharmacogenetic research to determine rational pharmacotherapy. The advantages of using pharmacotherapy of arterial hypertension (AH) are explained by means of investigating the specific characteristics of the reaction of persons with different polymorphic variants of the gene of the receptor of angiotensin II of type I (AT1R) on the blocker of these receptors – candesartan.

Key words: arterial hypertension, candesartan, receptors of angiotensin II, Family Medicine.

Ukrainian Medical Stomatological Academy (Poltava)

Buk. Med. Herald. 2005. Vol.9, №3.- P.46-47

Надійшла до редакції 5.04.2005 року

УДК 616: 857

О.Е.Дубенко, Л.А.Кадырова, И.А.Ракова

ПРОФИЛАКТИКА ПЕРВИЧНЫХ ФОРМ ГОЛОВНОЙ БОЛИ В ПРАКТИКЕ СЕМЕЙНОГО ВРАЧА

Кафедра невропатологии и нейрохирургии (зав. – проф. П.В.Волошин)
Харьковской медицинской академии последипломного образования

Резюме. Первичные формы головной боли, особенно мигрень и головная боль напряжения являются одним из преобладающих неврологических расстройств в развитых странах мира. Повышение знаний среди врачей общей практики-семейной медицины вопросов

профилактики первичной головной боли является одной из важнейших задач образовательных программ.

Ключевые слова: первичная головная боль, мигрень, профилактика.

Международным обществом головной боли в 1988 году разработана классификация головных болей, согласно которой все формы головных болей разделены на 13 рубрик. Первые 4 рубрики представляют собой так называемые первичные формы головной боли, которые являются самостоятельными заболеваниями. Остальные рубрики с 5 по 13 представляют вторичные формы.

когда головная боль является симптомом различных заболеваний (сосудистых, инфекционных и др.) или патологических состояний. К первичным формам головной боли относятся:

1. Мигрень.
2. Головная боль напряжения.
3. Кластерная головная боль и хроническая пароксизмальная гемикрания.