

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР НАУКОВОЇ МЕДИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ
ТА ПАТЕНТНО-ЛІЦЕНЗІЙНОЇ РОБОТИ

ФАРМАКОГЕНЕТИЧНИЙ ПІДХІД
ДО ВИКОРИСТАННЯ КАНДЕСАРТАНУ
ПРИ ЛІКУВАННІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ
(методичні рекомендації)

ПОЛТАВА-2006

УСТАНОВА-РОЗРОБНИК:

Вищий державний навчальний заклад України
„Українська медична стоматологічна академія” МОЗ України

УКЛАДАЧІ:

д.мед.наук, професор	І.П.КАЙДАШЕВ	0532-67-62-69
д.мед.наук, професор	М.С.РАСІН	0532-56-50-04
д.мед.наук, професор	Н.М.ГРИЦАЙ	
канд.мед.наук, доц.	Л.Г.САВЧЕНКО	
канд.мед.наук	О.А.ШЛИКОВА	
	Л.І.ЯКИМИШИНА	

РЕЦЕНЗЕНТ:

доктор медичних наук, професор В.М.Жебель

Заступник голови проблемної комісії «кардіологія і ревматологія»,
член - кор. АМН України, професор В.М. Коваленко

ЗМІСТ

1. Вступ.....	5
2. Епідеміологія артеріальної гіпертензії.....	6
3. Особливості лікування артеріальної гіпертензії за допомогою антагоністів рецепторів ангіотензину II 1 типу (AT1P).....	12
4. Додаткові методи дослідження.....	11
5. Динаміка артеріального тиску після прийому кандесартану в залежності від поліморфізму гена AT1P.....	15
6. Висновки.....	19
7. Література.....	20

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ГХ	гіпертонічна хвороба
АГ	артеріальна гіпертонія
АТ II	ангіотензин II
АТ1Р	рецептор ангіотензину II першого типу
САТ	систолічний артеріальний тиск
ДАТ	діастолічний артеріальний тиск
АТ	артеріальний тиск
АРА II	антагоністи рецепторів ангіотензину II
АПФ	ангіотензин перетворюючий фермент
РАС	ренін - ангіотензинова система
ЕГ	Ессенціальна гіпертензія
A і С	алелі поліморфного гена (A1 166C) АТ1Р
AA,AC, і CC	генотипи людей з поліморфним геном АТ1Р
РААС	ренін - ангіотензин-альдостеронова система

ВСТУП

Перебіг гіпертонічної хвороби, ускладнення і їх профілактика продовжують викликати інтерес серед вчених. Удосконалення методів діагностики, поява нових лікарських препаратів і способів лікування поглиблюють медичні знання. Необхідно постійне вдосконалення підходу до лікування гіпертонічної хвороби. В рекомендаціях з позиції сьогодення надані відомості про гіпертонічну хворобу та фармакогенетичний підхід до її лікування.

Методичні рекомендації адресовані лікарям-кардіологам, терапевтам та сімейним лікарям.

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Гіпертонічна хвороба одне із найбільш поширених захворювань серцево-судинної системи, становить 90-95% усіх випадків артеріальної гіпертензії. За статистичними даними МОЗ України в 2003 році зареєстровано понад 9,8 млн. людей з АГ, що складає 24,3% дорослого населення. Але існують розбіжності між даними офіційної статистики і результатами епідеміологічних досліджень, вони показують, що значна частина хворих з підвищеним тиском залишається не виявленою. Дослідження проведені інститутом кардіології ім.акад.М.Д.Стражеско АМН України, показують, що підвищенням артеріального тиску (більше або дорівнює 140/90 мм рт.ст.) страждає майже 44% дорослого населення України. Така ж приблизно кількість гіпертензивних хворих реєструється. В інших країнах світу. Крім того, як свідчать обстеження більше 1/3 хворих не знають про наявність у них захворювання, 15% знають, але не лікуються, 32% лікуються, проте недостатньо.

На Україні серед осіб з підвищеним АТ знають про наявність захворювання 37,1%, лікуються 21,6%, лікуються ефективно 5,7%. Серед всіх хворих 61% складають чоловіки. Якщо взяти їх розподілити між сільськими і міськими мешканцями, то він складає 46,9% сільських і 85% міських мешканців, лікуються відповідно 12,4 та 61,2%, ефективність лікування складає 6,2% та 20,5% .

Стандартизований за віком показник поширеності АГ серед працездатного населення України складає 34,1%, серед чоловіків - 34,7%; серед жінок — 33,4% .

Поширеність ГХ по Україні в 2003 році на 10000 дорослого населення складала 2581,1, по Полтавській області 3128,4, по Полтаві - 2901,1. Смертність від серцево-судинних захворювань працездатного населення на 100000 дорослого населення по Україні складає 1001,7, по Полтавській області 1392,5, що ставить питання про особливості розповсюдженості та факторів ризику в цій популяції.

Внаслідок впровадження інтенсивних освітніх програм за останні 20-30 років в Західній Європі та США значно зменшилась кількість нерозпізнаних і нелікованих хворих, що призвело до різкого зниження смертності від серцево-судинних захворювань (приблизно на 50%).

Наказом Президента України від 4 лютого 1999 року № 117/99 затверджено Національну Програму профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні.

Мета програми зниження захворюваності населення на артеріальну гіпертензію і її основні ускладнення: ішемічну хворобу серця, судинні ураження мозку, а також підвищення тривалості і якості життя хворих на серцево-судинні захворювання.

Координує роботу за цією програмою координаційна рада МОЗ та АМН України. В 2001 році Українська медична стоматологічна академія приєдналась до виконання програми в межах проведення досліджень за двома НДР -

1. Рання клініко-лабораторна діагностика (особливості патогенезу) та розробка методів лікування і профілактики дисциркуляторної енцефалопатії у хворих з гіпертонічною хворобою, розвинутої у віддаленому періоді після впливу малих доз іонізуючого випромінювання з урахуванням окремих генетичних факторів НДР 010U005504.

2. Дослідження молекулярно-генетичних аспектів патогенезу артеріальної гіпертензії у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію для розробки нових методів діагностики та диференційованого лікування НДР 0104U05763.

Виникнення і перебіг АГ у кожного хворого тісно пов'язані з наявністю у нього факторів ризику .

До них насамперед відносяться:

- **Вік** - відмічено позитивну залежність між АГ і віком хворого;
- **Стать** - децю частіше хворіють чоловіки молодшого і середнього віку. Пізніше ця залежність зрівнюється;
- **Спадковість** - виявляється тісна кореляція між АГ у найближчих родичів;
- **Маса тіла** - існує пряма, значна і стійка залежність між масою тіла і рівнем АГ;
- **Аліментарні фактори** - надлишок вживання кухонної солі, позитивно корелює з рівнем АГ; обмеження вживання тваринних жирів, холестерину і вуглеводів, кави, сприяє зменшенню АТ. Вживання алкоголю (гостре і хронічне) прямо корелює з рівнем АТ;
- **Паління** - нікотин сигарет різко підвищує АТ;
- **Психосоціальні фактори** - стрес сприяє підвищенню АТ.
- **Фізична активність** - гіподинамія - сприяє підвищенню АТ на 20-50%, ризик виникнення ГХ вищий.

За даними ВООЗ профілактика вищезазначених факторів, боротьба з ними, зміна способу життя, сприяє зменшенню випадків ГХ на 50%.

2. КЛАСИФІКАЦІЯ ГХ.

Артеріальна гіпертензія за визначенням ВООЗ - це постійно підвищений систолічний та /чи діастолічний артеріальний тиск.

Есенціальна гіпертензія (первинна гіпертензія, або ГХ) - це підвищений АТ при відсутності очевидної причини його підвищення.

Відповідно до останніх рекомендацій Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (2003р.) виділяють декілька рівнів АТ (табл. 1).

Таблиця 1

**КЛАСИФІКАЦІЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ЗА РІВНЕМ АТ
(ступінь АГ)**

Категорії	САТ мм рт.ст.	1 ДАТ мм рт.ст.
Оптимальний	<120	<80
Нормальний Високий нормальний	<130 130-139	<85 85-89
ГІПЕРТЕНЗІЯ:		
1 ступінь (м'яка ГБ) 2 ступінь (помірна ГБ) 3 ступінь (тяжка АГ)	140-159 160-179 ≥180	90-99 100-109 ≥110
Ізольована систолічна гіпертензія	≥140	≤90

Виходячи з вищевикладеного, артеріальною гіпертензією є підвищення САТ до 140 мм рт.ст. і вище або ДАТ до 90 мм рт.ст. і вище, якщо таке підвищення АТ підтверджується не менш ніж 2-3 рази у різні дні протягом одного місяця.

Стадію ГХ встановлюють за ураженням органів-мішеней.

Відповідна класифікація прийнята в Україні в 1992 році (Наказ МОЗ України № 206 від 30.12.92р.). Вона придатна для встановлення стадії як гіпертонічної хвороби (ессенціальна гіпертензія), так і вторинної гіпертензії I (табл. 2).

Таблиця 2

**КЛАСИФІКАЦІЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ЗА УРАЖЕННЯМ
ОРГАНІВ МІШЕНЕЙ**

Стадія I	Об'єктивні ознаки органічних ушкоджень органів - мішеней відсутні.
Стадія II	Є об'єктивні ознаки ушкодження органів-мішеней без симптомів з їх боку чи порушення функції. Гіпертрофія лівого шлуночка (за даними ЕКГ, ЕХОКГ, рентгенографії), або генералізоване звуження артерій сітківки, або мікроальбумінурія чи протеїнурія, та/або невелике збільшення концентрації креатиніну в плазмі (у чоловіків 1 15-133 мкмоль/л, або 1,3-1,5 мг/дл, у жінок 107-124 мкмоль/л або 1,2-1,4 мг/дл).
Стадія III	Є об'єктивні ознаки ушкодження органів - мішеней з симптомами з їх боку та порушенням функції.
Серце	Інфаркт міокарда Серцева недостатність ІІА-ІІІ ст.
Мозок	Інсульт Транзиторна ішемічна атака Хронічна гіпертензивна енцефалопатія ІІІ стадії Судинна деменція
Очне дно	Крововиливи та ексудати в сітківці з набряком диску зорового нерва або без нього (ці ознаки патогномонічні також для зл�якісної фази артеріальної гіпертензії).
Нирки	Концентрація креатиніну в плазмі у чоловіків > 133 мкмоль/л або > 1,5 мг/дл, у жінок >124 мкмоль/л або > 1,4 мг/дл
Судини	Розшаровуюча аневризма аорти

Діагноз формується із зазначенням стадії захворювання та характеру ураження органів-мішеней.

За сучасним уявленням АГ є частиною гетерогенного стану точніше всього визначеного як атеросклеротичний синдром з генетичними і набутими структурними і метаболічними порушеннями, включаючи сюди дисліпідемію, інсулінорезистентність і погіршення толерантності до глюкози, центральне ожиріння, гіперурікемію, порушення функції нирок, росту судинної і серцевої гладкої мускулатури, транспорту кліткових катіонів, мембранопатію. Тому прогноз у хворих АГ залежить як від ступеню підвищення АГ, так і від інших факторів ризику (ФР) і асоційованих клінічних станів.

В сучасній медицині широко впроваджують нові технології ведення хворих з АГ.

Найбільш радикальні зміни при лікуванні АГ пов'язані з концепцією стратифікації (розділення) ФР розвитку серцево-судинних захворювань і ГХ в тому числі

СТРАТИФІКАЦІЯ РИЗИКУ. Максимально корисною для хворого визнана стратегія, що будується на визнанні загального ризику для конкретного хворого (або той ризик ускладнень, який має даний хворий, внаслідок підвищення АГ, та наявності супутніх серцево-судинних захворювань, ураження органів-мішеней, та наявності основних факторів ризику) (табл. 3).

Таблиця 3

НАЙВАЖЛИВІШІ СКЛАДОВІ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬ ДЛЯ ОЦІНКИ СУМАРНОГО РИЗИКУ УСКЛАДНЕНЬ

№	ОСНОВНІ ФАКТОРИ РИЗИКУ:
1	Вік (у чоловіків більше 55, у жінок більше 65 років)
2	Паління
3	Дисліпідемія, особливо, якщо вміст загального холестерину в сироватці крові складає більше 6,5 ммоль/л, або холестерин ліпопротеїдів низької щільності більше 4,0 ммоль/л (зустрічається в 40% випадків) або холестерин ліпопротеїнів високої щільності менше 1,0 ммоль/л у чоловіків і менше 1,2 ммоль/л у жінок (зустрічається в 25% випадків)
4	Серцево-судинні захворювання у молодому віці у членів сім'ї
5	Абдомінальне ожиріння (округлість талії більше 102 см у чоловіків і 88 см у жінок) зустрічається в 40% випадків
6	Концентрація С - реактивного білка більше або дорівнює 1 мг/дл

УРАЖЕННЯ ОРГАНІВ-МІШЕНЕЙ:	
1	Гіпертрофія лівого шлуночка (зустрічається в 30% випадків)
2	ЕКГ критерії: Соколова-Лайона більше 38 мм, Корнельський більше 2440 мм/мс

3	ЕХОкардіографічні критерії: індекс маси міокарда лівого шлуночка для чоловіків більше або дорівнює 125 г/м ² , для жінок більше або дорівнює 110 г/м ²
4	Ультразвукові ознаки потовщення стінок судин (товщина інтими – медії сонної артерії більше або дорівнює 0,9 мм), або наявність атеросклеротичної бляшки).
5	Невелике підвищення концентрації креатиніну (у чоловіків 115-133 мкмоль/л, у жінок - 107-124 мкмоль/л).
6	Мікроальбумінурія (30-300 мг/24 год., відношення альбумін/креатинін в сечі більше або дорівнює 22 мг/г).
СУПУТНІ ЗАХВОРЮВАННЯ	
1	Цукровий діабет (зустрічається в 15% випадків): глюкоза плазми натще більше або дорівнює 7,0 ммоль/л; глюкоза плазми через 2 години після їжі більше або дорівнює 11,0 ммоль/л.
2	Цереброваскулярні хвороби (ішемічний інсульт, крововилив в мозок, транзиторна ішемічна атака).
3	Хвороби серця: інфаркт міокарда, стенокардія, перенесена операція ревазуляризації, серцева недостатність.
4	Хвороби нирок: діабетична нефропатія, ниркова недостатність (креатинін сироватки у чоловіків більше 133 мкмоль/л, у жінок більше 124 мкмоль/л).
5	Ураження периферичних артерій: Важка ретинопатія геморагії, ексудати, набряк диску зорового нерва

Виділяють декілька груп ризику артеріальної гіпертензії (табл. 4).

Таблиця 4

СТРАТИФІКАЦІЯ РИЗИКУ ДЛЯ ОЦІНКИ ПРОГНОЗУ
ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Фактори ризику (крім АГ)	АГ 1 ступеню 140-159/90-99 (мм рт.ст)	АГ 2 ступеню 160-179/100-109 (мм рт.ст)	АГ 3 ступеню $\geq 180/\geq 110$ (мм рт.ст.)
Відсутні	Низький додатковий ризик	Помірний додатковий ризик	Високий додатковий ризик
1 -2 фактори ризику	Помірний додатковий ризик	Помірний додатковий ризик	Дуже високий додатковий ризик

3 або більше факторів ризику, або ураження органів-мішеней, або цукровий діабет	Високий додатковий ризик	Високий додатковий ризик	Дуже високий додатковий ризик
Супутні захворювання	Дуже високий додатковий ризик	Дуже високий додатковий ризик	Дуже високий додатковий ризик

До групи звичайного ризику відносять осіб з тиском меншим 140/90 мм рт.ст., без додаткових факторів ризику. Групу людей, які мають додатковий (до звичайного) ризик ускладнень, але він є порівняно невисокий, виділено як групу низького додаткового ризику. В неї входять особи з тиском 140/90 мм рт.ст., які мають 1-2 фактори ризику атеросклерозу, а також хворі з м'якою АГ (АТ 140-159/90-99 мм рт.ст.) без додаткових факторів ризику.

Підвищення АТ до 160-179/100-109 мм рт.ст. підвищує вірогідність ускладнень, і такі хворі вже складають групу помірного додаткового ризику, якщо в них відсутні ураження органів-мішеней та супутні серцево-судинні захворювання. Якщо ж ці фактори присутні -- ризик стає високим або дуже високим.

Згідно з фремінгенськими критеріями термін "низький", "помірний", "високий" та "дуже високий" ризик означає 10-річну вірогідність серцево-судинних ускладнень (фатальних та нефатальних) менше 15%, 15-20%, 20-30% та більше 30% відповідно.

Згідно рекомендацій Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії.

ПЛАН ОБСТЕЖЕННЯ ХВОРИХ З АГ ВКЛЮЧАЄ.

1. Загально-клінічне обстеження (анамнез, фізикальне обстеження).

2. Лабораторно-інструментальне обстеження:

- вимірювання АТ на обох руках;
- вимірювання АТ на ногах (до 45 років);
- аналіз крові загальний;
- аналіз сечі загальний;
- аналіз сечі по Нечипоренко;
- рівень креатинину в плазмі крові;
- рівень калію та натрію в плазмі крові, рівень цукру в плазмі крові;
- рівень холестерину та тригліцеридів в плазмі крові, спектр ліпідів;
- реєстрація ЕКГ;
- офтальмоскопію очного дна.
- ультразвукове дослідження серця та нирок.

ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ АГ ЗА ДОПОМОГОЮ АНТАГОНІСТІВ РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНА II 1 ТИПА (АТ1Р).

Мета лікування повинна полягати в зниженні смертності хворих від серцево-судинних захворювань, а не просто в зниженні підвищеного АТ.

Існує декілька груп медикаментозних засобів, що використовуються для лікування АГ; однак всі вони мають ряд протипоказань, що обмежують коло їх застосування.

Так β -адреноблокатори (пропранолол, метопролол, атенолол, бісопролол) застосовуються часто у хворих з ГХ, проте у них багато протипоказань: це декомпенсована застійна недостатність, брадикардія, порушення провідності серця, ураження периферичних судин, бронхоспазм, інсулінозалежний цукровий діабет. Крім того існують побічні ефекти цих препаратів: депресія, в тому, брадикардія, порушення провідності серця.

Тіазидові діуретики (гідрохлортиазид) є ефективним засобом лікування АГ, але їх примінення обмежене при порушенні толерантності до глюкози, цукровому діабеті, зниженні клубочкової фільтрації, подагрі, гіпокаліємії, інших електролітних порушеннях.

Антагоністи кальцію (корінфар-ретард, амлодипін, лерканідипін, ділтiazем) мають також протипоказання це тяжка дисфункція міокарда, застійна серцева недостатність, набряковий синдром, для пролонгованих форм - негативна інотропна дія (брадикардія, атріовентрикулярна блокада).

Так як ренін-ангіотензинова система (РАС) являється основною системою регуляції артеріального тиску (АТ), то ця система поряд з адренергічною традиційно є мішенню антигіпертензивних препаратів, які постійно вдосконалюються. Першою лікарською групою препаратів, яка діє на РАС, блокуючи перетворення неактивного ангіотензину I в активний ангіотензин II (АТ II), стали інгібітори АПФ.

Проте клінічне використання інгібіторів АПФ виявило цілий ряд суттєвих недоліків в їх дії. Вони не пригнічують утворення ангіотензину II альтернативним шляхом і пов'язаного з цим т.з. феномену "висковзування", а блокують позитивні ефекти АТ II, що реалізуються через його рецептори 2 типу. Крім того, в зв'язку з накопиченням брадікініну в тканинах виникає сухий кашель.

Все це висунуло необхідність пошуку та створення препаратів, які б ефективно знижували АТ, сприяли захисту органів-мішеней, не мали побічних дій, притаманних іншим антигіпертензивним препаратам.

В 90-х роках ХХ століття у клінічну практику лікування АГ були впроваджені АРА II.

Перевагами цієї групи препаратів є поступове досягнення та стійке збереження антигіпертензивного ефекту, можливість одноразового прийому, просте дозування, можливість забезпечувати потужну блокаду тканинних ефектів ангіотензину II та наближена до плацебо переносимість.

Тривалий прийом АРА II характеризується найвищою "прихильністю" хворих до лікування в порівнянні з іншими медикаментозними засобами терапії АГ

Блокатори рецепторів ангіотензину II перспективні антигіпертензивні препарати, що визнано і в рекомендаціях ВОСЗ 1999р. За своєю дією вони подібні до інгібітори АПФ, проте вони краще переносяться хворими з АГ, значно менше викликають сухий кашель, просто дозуються і ефективні при одноразовому прийомі.

Препаратам даної групи характерні органопротекторні властивості, зумовлені модуляцією активності РАС.

Через АТ1Р реалізуються такі ефекти АТ II як вазоконстрикція, стимуляція синтезу і секреції альдостерону, каналцева реабсорбція іонів натрію, зниження ниркового кровотоку, проліферація гладком'язових клітин, гіпертрофії міокарду, вивільнення норадреналіну, вазопресину, стимуляція спраги, гальмування утворення ренину. Через рецептори II типу реалізуються протективні ефекти АТ II вазодилатація, натрійурез, вивільнення NO і простагліну, антипроліферативна дія, стимуляція апоптозу.

Крім того, АРА II не викликають сухий кашель, що обумовлено відсутністю "брадикінінового" шляху реалізації вазодилатуючого ефекту цих препаратів, на відміну від інгібіторів АПФ.

Враховуючи різницю функціональних наслідків зв'язування АТ II з його рецепторами, стає зрозуміло перевага в використанні цієї групи препаратів (блокаторів рецептора АТ II).

Вивчення генетики есенціальної АГ виявило важливу роль поліморфізму генів системи ренин-ангіотензин-альдостерон (РААС). Проблема генетичної варіації (поліморфізму) генів має безпосереднє відношення до фармакотерапії.

Взаємовідношення між природою лікарського препарату та генотипом хворого, що виявляє особливості реакції організму осіб з різними генотипами на препарат все частіше зустрічається в описанні схем лікування деяких нозологій.

Так є дані про наявність зв'язку поліморфізму генів АПФ з ступенем виразності терапевтичного ефекту його інгібіторів.

Останнім часом в літературі з'являється поодинокі інформація про залежність терапевтичної активності блокаторів АТ 1Р (лозартану, ірбесартану, валсартану) від поліморфізмів гена АТ 1Р.

Заслуговує уваги один із препаратів цієї групи кандесартан, який володіє високою ефективністю і доброю переносимістю.

Кандесартан серед інших представників блокаторів АТ 1Р має позитивні фармакологічні особливості та ефекти, які покращують прогноз у різних категорій хворих. Препарат забезпечує значно вищу ступінь зв'язку першого типу рецепторів ангіотензину II в порівнянні з іншими АРА II: більш довший зв'язок з рецептором (наприклад, при порівнянні з

лозартаном, ірбесартаном, валсартаном). Суттєвою перевагою препарату є незворотність його зв'язування з рецепторами АТ, що вигідно відрізняє його від АРА II зі зворотнім характером такого зв'язування, забезпечує більш сильний, пролонгований і плавний характер дії препарату. Антигіпертензивний ефект кандесартану дозозалежний (при дозі 4-32 мг/добу), не відрізняється у осіб різної статі, віку, з наявністю або відсутністю цукрового діабету, виводиться в основному в незмінному вигляді (33% з сечею і 67% з випорожненнями).

Ступінь антигіпертензивної дії препарату не знижується при його тривалому використанні. За даними кількох досліджень (зокрема СНАМ) кандесартан забезпечує більш виражену антигіпертензивну дію і більш суттєвий сприятливий ефект на добовий профіль артеріального тиску, при порівнянні з іншими АРА II: Висока селективність препаратів-блокаторів АТ 1Р ставить проблему різної чутливості до них у людей з різними генетичними варіантами будови гена АТ 1Р.

Сьогодні відомий поліморфізм гена АТ 1Р пов'язаний з заміною аденіна (А) на цитозин (С) в положенні 1166 в 3 нетранслюючій ділянці. Таким чином А-С заміна не впливає на структуру білка рецептора. Передбачається, що ця мутація порушує регуляцію (по принципу негативного зворотнього зв'язку) синтеза рецептора. Таке інгібування в нормальних умовах захищає клітини від надлишкової дії ангіотензину II.

Описана асоціація цього поліморфізму з розвитком серцево-судинних захворювань, важливим є зв'язок поліморфізму А1166С гена АТ1Р з розвитком артеріальної гіпертензії.

Сучасні дослідження показали, що поліморфізм гена рецептора АТ 1 пов'язаний з відповіддю артерій на ангіотензин II. СС гомозиготи мали значно більш інтенсивну відповідь на ангіотензин II, ніж люди з генотипами АА і АС, зважаючи, що інгібітори АПФ не впливали на відповідь артеріальних судин на ангіотензин II.

ДОДАТКОВІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Лабораторно-інструментальніе обстеження: визначення генотипу ангіотензину II рецепторів першого типу.

Методика: термостабільну ДНК-полімеразу Tag отримали від НПО "Біотекс" (Москва), рестриктазу *Bst*DEI-от НПО "Сибензим" (Новосибірськ). Олігонуклеотидні праймери синтезовані в НПО "Сітол" (Москва). Геномну ДНК із венозної крові обстежуваних виявили за допомогою методу фенол- хлороформної екстракції. Поліморфну ділянку гена судинного рецептора ангіотензину II (АТ1R) ампліфікували за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), в 50 мкл середовища міститься 67 мМ тріс-НСІ, рН 8,8, 16,6 мМ сульфат амонія, 0,01% твін-20,

2 мМ хлорид магнію, 0,2 мМ кожного dNTP, по 66 нг праймерів AT1R-L і AT1R-R. 2,5 ОД ДНК-полімерази Tag, 50-100 нг геномної ДНК. ПЛР проводили на ампліфікаторі "Терцик" (ДНК-Технологія, Росія) по слідуєчій програмі: перший цикл-94° С/3 хв, 35 циклів - 94° С/1 хв, 65° С/1 хв, 72° С/2 хв, останній цикл-72° С/6 хв.

До 15 мкл ампліфікаційної суміші добавляли 2 мкл 10-кратного буфера G (НПО "Сибензим", Новосибірськ), що вміщує 10 мМ трис-НСІ, рН 7,5, 10 мМ хлорид магнію, 2 мкл БСА (1 мг/мл) і 1 мкл рестриктази BestDEI (2ОД/ мкл). Проби витримували протягом ночі при 60° С. Продукти розщеплення розділяли за допомогою електрофорезу в 2% агарозному, або в 6% поліакриламідному гелі. Агарозний гель фарбували бромістим етідієм, поліакриламідним-серебром.

Результати оброблені статистично з використанням непараметричних методів.

ДИНАМІКА АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ПІСЛЯ ПРИЙОМУ КАНДЕСАРТАНУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА AT1R

При проведенні обстежень здорових чоловіків (41 чол.) в м. Полтаві в віці 21-56 років (48±0,6) з офісним систолічним АТ 118±4 мм рт.ст. і діастолічним АТ 72± 2 була виявлена незвично висока частота алелю С і генотипів АС і СС в українській популяції в порівнянні з літературними даними.

У здорових людей виявився генотип АА в 51%, АС у 34%, СС у 15%, алель А у 68%, і С- у 32%. Згідно літературних даних частота генотипа СС складає 6-7%, що можливо є особливістю даного регіону України, де спостерігається висока захворюваність на ЕГ (табл.5)

Таблиця 5

РОЗПОДІЛ ЧАСТОТИ ГЕНОТИПІВ І АЛЕЛІВ ГЕНА РЕЦЕПТОРА AT 1R В РІЗНИХ ПОПУЛЯЦІЯХ (в %).

Геноти палель	Г Полтавці	Москвичі (цит. по 9)	Датчани (цит. по 9)	Французи (цит. по 9)	Корейці (цит. по 9)
АА	51	66	51	46	66
АС	34	27	42	47	28
СС	15	7,0	7,0	7,0	6,0
А	68	80	72	69	80
С	32	20	40	44	20

Приведені дані показують значну варіабельність генотипів і алелей поліморфного гена А 1166 С в різних популяціях, у всіх популяціях у здорових людей переважає алель А і генотип АА, у хворих з ЕГ (86 чол.) виявилась вдвічі більша частота генотипа СС (32%) і АС (60%) і тільки 8% з генотипом АА. В подальшому у людей з генотипом АА при ретельному обстеженні були виявлені достовірні ознаки симптоматичної артеріальної гіпертензії (3 особи)

Таблиця 6.

**ФАРМАКОГЕНЕТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ КАНДЕСАРТАНУ
ПРИ 6 МІСЯЧНОМІ ПРИЙОМІ ПРЕГІАРАТУ**

Генотип	Доза кандесартану, мг				Монотерапія кандесартаном	Кількість додаткових препаратів	
	4	8	16	24		1	2
AA n=8	1 (12,5)	3 (37,5)	3 (37,5)	1 (12,5)	4 (50)	3 (37,5)	1 (12,5)
AC n=17	3 (17,6)	10 (58,8)	2 (11,2)	2 (11,8)	9 (53)	6 (35,3)	2 (11,8)
CC n=10	2 (20)	7 (70)	-	1 (10)	7 (70)	2 (20)	1 (10)

Таблиця 7.

**ДИНАМІКА АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ПІСЛЯ ПРИЙОМУ КАНДЕСАРТАНУ
У ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ХВОРИЮТЬ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ, В
ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА АТ1Р.**

Гено тип	Вік хво рих	Стадія ГХ		Ступінь ГХ			Динаміка АТ мм рт.ст.									
		II	III	I	II		Систолічний АТ					Діастолічний АТ				
					II	III	Поча тко ве	2 нед	1 міс	3 міс	6 міс	Поча тко ве	2 нед	1 міс	3 міс	6 міс
AA n=8	41,5± 0,14	6 (75)	2 (25)	-	4 (50)	4 (50)	197 ±12	148 ±4*	148 ±4	145 ±4	143 ±5	118 ±8	93± 4*	91± 4	89± 2	89± 3
AC n=17	50,1± 0,22	12 (70,6)	5 (29,4)	2 (11,8)	10 (58,8)	5 (29,4)	186 ±6	146 ±4*	145 ±4	143 ±2	140 ±3	113 ±4	94± (20,2)	90±2 (25,6)	89± (27)	88± (28,4)
CC n=10	50,5± 0,31	7 (70)	3 (30)	-	5 (50)	5 (50)	190 ±10	148± 10*	141 ±6	141 ±6	140 ±5	114 ±4	94± 4*	93± 2	90± 2	89± 2

Примітки: в дужках вказані відносні величини в %.

*- достовірність відмін при порівнянні з початковими значеннями (p<0,05).

Подальший аналіз отриманих даних показав, що серед хворих тяжкою формою ЕГ частота алелю С була вдвічі вища, ніж в групі ЕГ легкого перебігу. Тяжка АГ в 29% випадків розвивалась у пацієнтів з генотипом СС.

Слід сказати, що групи хворих з ЕГ достовірно не відрізнялись за стадіями і ступенями важкості і початковий АТ складав у них 186-197/119-118 мм рт.ст., пацієнтам призначали кандесартан цілексетил "РАНБАКСІ", в дозах 4-24 мг на добу, одноразово, вранці у вигляді монотерапії, при недостатній ефективності в сполученні з метопрололом (50-100 мг) і/або гіпотиазидом (25- 50 мг). Хворі знаходилися під спостереженням і обстежувались за 2 тижні, 1,3,6 і 12 місяців від початку терапії. Монотерапія кандесартаном в дозі 4-16 мг на добу у більшості

АТ, залежний від дози препарату та генотипу пацієнта. Монотерапія кандесартаном була ефективною у 70% пацієнтів з генотипом СС, 53% - АС і 50% - АА.

Через 2 тижні САТ знизився у пацієнтів всіх груп на 33,1%, 27,4%, 28,4% відповідно АА, АС, СС, така ж тенденція була і для ДАТ.

Як показали подальші спостереження, час стабілізації систолічного тиску за рахунок вищезазначеної терапії ($P < 0,001$), пов'язаний з вихідним значенням артеріального систолічного тиску АТС ($P < 0,05$, $r = 0,24$). АТС знизився до цільових значень (< 140 мм рт.ст.) в строки від 1 до 3 місяців і скоріше досягав цих показників у пацієнтів з генотипом СС, потім АС і АА в строки від 1 до 3-х місяців. Середня швидкість зниження систолічного тиску під час терапії пов'язана як з генотипом, так і з тривалістю захворювання.

Відбувалась також стабілізація артеріального діастолічного тиску (АДТ) в ці ж строки і час його стабілізації був також пов'язаний з вихідним значенням АДТ ($P < 0,001$) та генотипом ($P < 0,005$) і найменш надійно з дозою гіпотиазиду. Середня швидкість зниження діастолічного тиску під час терапії кандесартаном пов'язана з генотипом СС, і найменша з генотипом АА.

Слід відмітити, що кандесартан ефективний при всіх стадіях ЕГ і знижує АТ без змін частоти серцевого ритму, і рідко дає побічну дію (2,02%). Крім того, нами не спостерігалось несприятливих взаємодій з іншими препаратами серцево-судинної дії, а також не виявлялось погіршення загального стану у хворих цукровим діабетом.

Стабілізація АТ залишалась і в строки 6 і 12 місяців. Кількість додаткових препаратів, комбінованих з кандесартаном в групі з генотипом СС була мінімальна (лише у 20% випадках) додатково давали один із вищезазначених препаратів, пацієнтам з генотипом АА 37,5% випадків призначали додатковий препарат. Згідно проведених спостережень раціональніше комбінувати кандесартан з метопрололом, ніж з гіпотиазидом, особливо у хворих з проявами тахікардії.

За даним роботи Дзяка Г.В., Колесника Т.В., Абу Шихаб Н., (2004) групи з 20 хворих ЕГ (АД більше або дорівнює 140/90 і менше ніж 180/110 мм рт.ст.) кандесартан призначали в дозі 8 мг на добу протягом 6 місяців. Не дивлячись на тривале лікування максимальний рівень АТ під кінець лікування знизився лише до 157,14/102,8 мм рт.ст. Монотерапія була ефективною лише в 42% випадків, інші потребували призначення додатково гідрохлортиазиду. Цільові значення АТ не були повністю досягнуті і монотерапія була ефективною лише у 50% хворих проти 70% в наших дослідженнях при визначенні генотипу у хворих ГХ. Визначення поліморфізму гена рецепторів ангіотензину II першого типу дозволило виявити, що у хворих на ГХ з різними генотипами гіпотензивна дія кандесартану різна. Хворі з генотипом СС більш чутливі до кандесартану, при цьому цільове зниження АТ досягається на монотерапії протягом 1-3 місяців. У людей з генотипом АА, слід призначати більші дози

кандесартану і,нерідко, комбiнувати з бета-блокаторами (метопролол), сечогiннi (гiпотиазид), при цьому цiльовi значення АТ досягаються протягом 3-6 мiсяцiв.

Всiм хворим АГ незалежно вiд генотипу проводилось ехокардiографiчне обстеження в динамiцi (на початку лiкування, в 6-12 мiсяцiв). Аналiз показникiв розмiрiв лiвого шлуночка серця, мiжшлуночкової перетинки та товщини задньої стiнки лiвого шлуночка показав, що у хворих ЕГ вiдбувається ремоделювання гiпертрофованого мiокарда, яке бiльш виражене i корелює з генотипом А ($r = -0,61$; $P < 0,001$), що вочевидь пов'язано з менш вираженою гiпертрофiєю мiокарда у людей з генотипом А, в порiвняннi з генотипом С, де переважав тяжкий перебiг хвороби.

В цiлому вищевикладенi результати вказують на необхіднiсть проведення в Украiнi фармакогенетичних дослiджень основних груп гiпотензивних препаратiв, для призначення рацiональної терапiї хворим ЕГ, а це вимагає проведення популяцiйних дослiджень розповсюдженостi полiморфiзму генiв, зокрема РАС в Украiнi.

Фармакогенетичний пiдхiд при призначеннi кандесартану є об'рунтованим в украiнськiй популяцiї, слiд виявити генотип АТ 1Р ще й тому, що серед украiнськiй популяцiї зустрiчається велика частота алеля С i генотипiв АС i СС, якi визначають тяжкiсть перебiгу ГХ i проявлення її ознак в бiльш молодому вiцi.

Крiм того, визначення генотипу АТ 1Р сприяє рацiональному призначенню кандесартану та вибору дози хворим на ГХ.

Кандесартан є ефективним дозозалежним гiпотензивним препаратом у людей з алелем С i генотипом СС в дозах (4 мг — 16 мг).

Пацiєнтiв з генотипом АА спочатку слiд ретельно обстежити i виключити симптоматичну гiпертензiю, а кандесартан призначати їм в бiльших дозах (16- 24 мг), та в комбiнацiї з метопрололом (50-100 мг) або гiпотиазидом (25-50 мг) щоб досягнути цiльового зниження АТ.

Визначенням генотипу рецепторiв ангiотензину II першого типу (наявнiсть алелю С) можна прогнозувати виникнення i тяжкий перебiг АГ в майбутньому, що дає можливiсть своєчасно провести профiлактичнi заходи i лiкування цих пацiєнтiв та зменшити кiлькiсть серцево-судинних ускладнень у них в подальшому.

Крiм того, необхідно скласти групи пацiєнтiв (серед пiдлiткiв з обтяженою спадковiстю i наявнiстю алеля С) для проведення превентивних заходiв i зменшення захворюваностi та ускладнень АГ в майбутньому.

ВИСНОВКИ

1. Кандесартан є ефективним дозозалежним гіпотензивним засобом при АГ. Для раціонального призначення терапії кандесартаном у хворих з АГ особливо молодого і середнього віку, слід попередньо визначити поліморфізм гена рецепторів ангіотензину II першого типу.

2. У людей з АГ і генотипом AA кандесартан слід призначати в дозах 16- 24 мг на добу у вигляді монотерапії при недостатній ефективності слід комбінувати його з бетаблокатором (метопролол 50-100 мг), цільові значення АТ досягаються протягом 3-6 місяців.

3. У людей з АГ і генотипом AC кандесартан слід призначати у вигляді монотерапії в початковій дозі 8 мг.

4. Найбільш ефективним є застосування кандесартану у вигляді монотерапії у хворих АГ з генотипом CC, в дозі 4-16 мг на добу, цільові значення АТ досягаються протягом 1-3 місяців.

5. Кандесартан є ефективним засобом за всіх стадій ЕГ і зменшує АТ без змін частоти серцевого ритму і рідко виявляє побічну дію (до 2%), не взаємодіє негативно з метопрололом та гіпотиазидом, зберігає свою дію протягом доби.

6. Лікування кандесартаном призводить до ремоделювання гіпертрофованого міокарда, більш виразного у хворих АГ з алелем А (через 12 місяців), ніж з алелем С.

7. У пацієнтів з АГ і генотипом AA насамперед слід виключити симптоматичну гіпертензію.

8. Наявність алелю С у хворих з АГ спричиняє більш тяжкий перебіг АГ, яка проявляється частіше в молодому віці та характеризується швидким ураженням органів -мішеней.

9. Визначенням генотипу рецепторів ангіотензину II першого типу (наявність алелю С) можна прогнозувати тяжкий перебіг АГ в майбутньому, що дасть можливість своєчасно провести профілактичні заходи, створивши групи ризику, в тому числі і серед підлітків.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бобров В.О., Жарінов О.Й., Давидова І.В., Орицин Н.Д., Шевченко Т.І., Децик О.Б., Телех Н.В., Цьома Л.М. Артеріальна гіпертензія у осіб літнього віку: особливості діагностики, диференціювання, лікування (методичні рекомендації) // Київ, -2000. –С 16.
2. Демин А.А. Современные принципы лечения артериальной гипертензии // Клиническая медицина. 2003.-№5.-С.4-9.
3. Дзяк Г.В., Колесник Т.В., Абу Шихаб Н. Опыт длительного применения кандесара в лечении артериальной гипертензии // Укр. терапевт. журн.-2004.- №1.-С. 45-48.
4. Доценко Н.Я., Шеховцева Т.Г., Багрий А.Э., Березин А.Е., Кляцкая Л.И. Рациональная нефрология // Запорожье, "Лана-Друк", -2004.-С104.
5. Жарінов О.Й. Сучасне клінічне застосування блокаторів рецепторів ангіотензину II // Медицина світу. -2003.-т.XV. –С 164-177.
6. Жарінов О.Й., Левчук Н.П., Зайцева В.І., Куць В.О., Бобров В.О. Динаміка добового моніторингу артеріального тиску у хворих з есенціальною гіпертензією на фоні застосування кандесару // Мистецтво лікування. - 2005. - №4, -С.20 -23.
7. Кайдашев І.П., Расін М.С., Савченко Л.Г., Ножинова О.А., Якімішина Л.І. Есенціальна гіпертензія як наслідок ендотеліальної дисфункції: роль поліморфізму гена рецептора ангіотензину II // Буковинський медичний вісник. -2004. т.8 №3- 4.-С. 32-34.
8. Леонова М.В. Клиническая фармакология антагонистов рецепторов ангиотензина II //Фарматека.2003.№12.-С. 42-47.
9. Свищенко Е.П. Артеріальна гіпертензія із супутніми захворюваннями. Оцінка загального ризику, профілактика ускладнень в кн. Стратифікація ризику та упередження ускладнень основних серцево-судинних захворювань. // -Київ. 2004.-С4-2.
10. Свищенко Е.П., Багрий А.Е., Ена Л.М., Коваленко В.М., Коваль С.М., Мелліна І.М., Полівода С.М., Сіренко Ю.М., Смірнова І.П.. Рекомендації української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії // Київ, 2004., -С.86.
11. Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. Гипертоническая болезнь. Вторичные гипертензии //Под ред. В.Н. Коваленко.-К:Либідь,2002.-504с.