

# Вплив тривалого фармакогенетично детермінованого лікування на показники ехокардіографії та геометричні моделі міокарда лівого шлуночка у хворих з артеріальною гіпертензією

Л.П. Сидорчук, К.М. Амосова

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці  
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** фармакогенетика, артеріальна гіпертензія, індекс маси міокарда лівого шлуночка

Важливою проблемою сучасної медицини є лікування та профілактика артеріальної гіпертензії (АГ). Хвороба вражає переважно осіб працездатного віку, а їх лікування, як правило, пожиттєве і фінансово обтяжливе. Проблема ускладнюється ще й тим, що сучасні уявлення щодо генетичних механізмів формування АГ, ранньої появи ускладнень відстають від запитів практичної медицини, а низька прихильність до пропонованих препаратів не забезпечує достатньої ефективності терапії, зокрема і достовірної органопротекції. Тому дослідження, в яких розкривалися б молекулярні аспекти етіології та патогенезу цього захворювання, пропонувалися нові методи діагностики, профілактики та лікування, засновані на індивідуальній фармакогенетиці, є надзвичайно актуальними.

Важливим є те, що у 60 % хворих на АГ розвивається гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ). За даними Фремінгемського дослідження, збільшення маси міокарда на 50 г супроводжується зростанням відносного 4-річного ризику серцево-судинних ускладнень (ССУ) у 2,21 разу в жінок і у 1,73 разу в чоловіків [21]. На частоту появи ССУ впливає тип геометричної моделі гіпертрофованого міокарда. У рекомендаціях Європейського товариства гіпертензії (ЕТГ) та Європейського товариства кардіологів (ЕТК) 2007 р. відзначено, що при концентричному типі ГЛШ ризик появи ССУ є найвищим серед інших типів ремоделювання серцевого м'яза і асоціюється з найгіршим прогнозом [14].

Результати досліджень С.Ф. Deschepper і співавторів свідчать, що підвищений артеріаль-

ний тиск (АТ) сприяє появі різних варіантів ГЛШ тільки у 25 % випадків, у 60 % – ГЛШ з'являлася незалежно від рівнів АТ [11]. Отже, гемодинамічний аспект не завжди визначає появу ГЛШ і, ймовірно, реалізується також через генотип індивідууму, хоча дані таких досліджень не однозначні. Окремі автори свідчать, що носійство алеля D гена ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) у нелікованих раніше пацієнтів є маркером ГЛШ [22] і незалежною ознакою ураження органів-мішеней та додатковим чинником серцево-судинного ризику при есенціальній АГ (ЕАГ) [9]. У осіб з АГ, що є носіями алеля D гена АПФ, алеля С гена рецепторів ангіотензину II 1-го типу (AGTR1) та алеля T гена ендотеліальної NO-синтази (eNOS), швидше розвивається діастолічна дисфункція [20], а носійство генотипу ProPro гена нуклеарного рецептора- $\gamma$ 2 активатора проліферації пероксисом (PPAR- $\gamma$ 2) супроводжується найчастішою появою ознак метаболічного синдрому [32].

Однак ряд авторів не знайшли взаємозв'язку поліморфізму I/D гена АПФ з більш високим ризиком розвитку ГЛШ, при цьому необхідно зауважити, що їх дослідження включали пацієнтів, які отримували тривалий час антигіпертензивну терапію [13, 24]. Отже, генотип може стати індивідуальним чинником ризику, що визначатиме прогноз пацієнта. Проте результати таких досліджень вкрай суперечливі і кардинально відрізняються у різних популяціях [2, 3, 7, 16, 18, 22, 33]. Також мало дослідженими є впливи однонуклеотидних поліморфізмів генів (SNPs) на фармакогеноміку антигіпертензивних засобів,

тобто чутливість і варіабельність відповіді на препарат та появу побічних ефектів [1, 10, 17, 19]. Тому, враховуючи низьку прихильність хворих з АГ до лікування, великий інтерес викликає пошук можливих генетичних детермінант фармакотерапії з метою поліпшення її ефективності.

Мета роботи – вивчити вплив фармакогенетично детермінованого лікування хворих з есенціальною артеріальною гіпертензією на ехокардіографічні показники залежно від поліморфізму 5 генів: АПФ (I/D), AGTR1 (A1166C), eNOS (T894G), PPAR- $\gamma$ 2 (Pro12Ala) та  $\beta_1$ -адренорецептора (ADR $\beta$ 1, Arg389Gly).

## Матеріал і методи

У проспективному дослідженні взяли участь 249 хворих з ЕАГ I–III стадій тяжкості (ВООЗ, 1999) [15], у яких через 7 днів після відміни антигіпертензивних препаратів середнє значення офісного АТ, вимірюваного відповідно до вимог ЄТГ і ЄТК (2007), перевищувало 140/90 мм рт. ст. [14]. Серед хворих було 48,4 % жінок і 51,6 % чоловіків, їх середній вік – (50,5 $\pm$ 10,4) року. ЕАГ I стадії відзначали у 66 (26,5 %) осіб, II стадії – у 114 (45,8 %), III стадії – у 69 (27,7 %). Підвищення АТ 1-го ступеня мали 66 (26,5 %) хворих, 2-го ступеня – 105 (42,2 %), 3-го ступеня – 78 (31,3 %). До контрольної групи ввійшли 50 практично здорових осіб, зіставних за віком та співвідношенням статей (P>0,05).

Організація дослідження включала такі періоди: скринінг пацієнтів (відповідність критеріям включення і виключення); відміна антигіпертензивних засобів упродовж 7 днів із повторним аналізом відповідності пацієнта критеріям включення і виключення; визначення поліморфізму обраних генів; проведення клінічних, інструментальних та лабораторних досліджень (анамнез, скарги, антропометричні дані; ЕКГ, ехокардіографія; добове моніторування АТ (ДМАТ), загальноклінічні аналізи; імуноферментні та генетичні дослідження); призначення короткотривалого лікування з метою визначення можливої чутливості та прихильності пацієнтів до терапії залежно від генотипу аналізованих генів (2–3 тиж); фармакогенетично детерміноване лікування хворих з ЕАГ протягом 9–12 міс; аналіз ефективності лікування.

Допплерехокардіографію в імпульсному режимі проводили на автоматизованому діагностичному комплексі SonoAce8000 SE (Medison,

Південна Корея): у 105 хворих оцінили діастолічну функцію міокарда ЛШ; у M- і V-режимах в усіх хворих аналізували стандартні лінійні показники структурно-функціонального стану ЛШ, у тому числі геометрію ЛШ [ASE, Penn Convention – виключали вимірювання товщини ендокарда] – кінцеводіастолічний (КДР) та кінцевосистолічний (КСР) розміри ЛШ, із подальшим розрахунком відповідних об'ємних показників (кінцеводіастолічного (КДО) та кінцевосистолічного (КСО) об'ємів та фракції викиду (ФВ) ЛШ); товщини задньої стінки міокарда ЛШ (ТЗС ЛШ) та міжшлуночкової перегородки (ТМШП) у діастолу, відносну товщину стінок ЛШ (ВТС ЛШ) вираховували за формулою: (ТЗС ЛШ+ТМШП)/КДР, за норму приймали ВТС ЛШ < 0,42 (ЄТГ, ЄТК, 2007); масу міокарда ЛШ оцінювали відповідно до Penn Convention [14, 23], індекс маси міокарда ЛШ (ІММ ЛШ) розраховували за відношенням маси міокарда ЛШ до площі поверхні тіла; критерієм наявності ГЛШ, згідно з рекомендаціями ЄТГ і ЄТК (2007), вважали ІММ ЛШ у чоловіків  $\geq$  125 г/м<sup>2</sup>, у жінок  $\geq$  110 г/м<sup>2</sup>. За показниками ІММ ЛШ і ВТС ЛШ визначали геометричні моделі міокарда ЛШ.

Алелі поліморфних ділянок I/D у гені АПФ, A1166C у гені AGTR1, T894G у гені eNOS, Pro12Ala у гені PPAR- $\gamma$ 2, Arg389Gly у гені ADR $\beta$ 1 вивчали шляхом виокремлення геномної ДНК із лейкоцитів периферійної крові з подальшою ампліфікацією поліморфної ділянки за допомогою полімеразної ланцюгової реакції на ампліфікаторі Amplu (Росія). Дискримінацію алелів генів AGTR1, eNOS, PPAR- $\gamma$ 2 та ADR $\beta$ 1 проводили за допомогою ендонуклеаз рестрикції Ddel, BanII, Csel та FagI відповідно. Фрагменти ампліфікованої ДНК розділяли методом гелелектрофорезу, забарвлювали бромистим етидієм, візуалізували за допомогою транслюмінатора у присутності маркера молекулярних мас (100–1000 п. н.) [5].

Після пробного емпіричного антигіпертензивного лікування препаратами першої лінії впродовж 2–3 тиж провели поглиблений аналіз результатів терапії залежно від генотипу аналізованих генів [6] і досягнення адекватного «рівня відповіді» АТ (*responder rate*), відповідно до рекомендацій ЄТК і ЄТГ (2007) [14], або цільового рівня АТ < 140/90 мм рт. ст. [4, 14], виконали фармакогенетично детерміновану корекцію лікування залежно від поліморфізму I/D гена АПФ шляхом призначення фіксованих низь-

кодозових комбінацій аналізованих препаратів, рекомендованих ЄТК, ЄТГ (2007) [14]. До 1-ї групи увійшли пацієнти з ЕАГ носії генотипів II (n=42) та I/D (n=18), яким призначали комбінацію гідрохлоротіазиду (ГДХТ) і блокатора ангіотензину II (БРА II) телмісартану; до 2-ї (n=34) – хворі з генотипом I/D, які отримували ГДХТ і  $\beta_1$ -адреноблокатор ( $\beta_1$ -АБ) – метопролол, небіволлол, бісопролол чи атенолол (не включали пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу і метаболічним синдромом); до 3-ї (n=50) – хворі з генотипом I/D, яким призначали ГДХТ та інгібітор АПФ (ІАПФ) – раміприл, еналаприл чи периндоприл; до 4-ї групи (n=15) – носії генотипу DD, які отримували блокатор кальцієвих каналів (БКК) – нормодипін, амлодипін-S чи амлодипін і БРА II; 5-ї групи (n=15) – носії генотипу DD, яким призначали БКК і  $\beta_1$ -АБ; 6-ї (n=27) – носії генотипу DD, які отримували БКК і ІАПФ. Пацієнтам рекомендували прийом препаратів один або два рази на добу в індивідуально підібраних дозах. Дози і кратність прийому, за необхідності, коригували через тиждень застосування комбінацій препаратів. Загальний курс терапії становив 9–12 міс, період спостереження – 24–30 міс. Упродовж періоду лікування контролювали офісний АТ і частоту скорочень серця, скарги, ефективність терапії, виникнення побічних реакцій на тлі терапії препаратами. На початку і наприкінці лікування проводили ДМАТ та комплекс інструментально-лабораторних обстежень, перерахованих вище. Закінчив лікування 201 пацієнт, 48 осіб вийшли з дослідження на етапі терапії з різних причин.

Ефективність фармакогенетично детермінованої терапії оцінювали відповідно до критеріїв ЄТГ і ЄТК (2007) [14]. Терапію вважали ефективною при досягненні до кінця спостереження цільового рівня офісного АТ < 140/90 мм рт. ст. Вторинну ефективність оцінювали за часткою осіб, у яких до кінця лікування було досягнуто цільового офісного АТ чи «адекватного рівня» (*responder rate*) зниження систолічного АТ (САТ)  $\geq 20$  мм рт. ст. і/або діастолічного АТ (ДАТ)  $\geq 10$  мм рт. ст. [14]. Окрім того, визначали частку осіб, в яких вдалося досягти зменшення ІММ ЛШ до цільових значень – у чоловіків < 125 г/м<sup>2</sup>, у жінок < 110 г/м<sup>2</sup>, ВТС ЛШ < 0,42 [14].

Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм MS Excel 2003, Primer of Biostatistics 6.05 та Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США). Достовірність отриманих даних на етапі

лікування вираховували методом парного тесту із застосуванням t-критерію Стьюдента (розподіл за тестом Колмогорова – Смирнова був близьким до нормального); аналіз якісних ознак – за критерієм  $\chi^2$  (при частотах менше 5 – точний тест Фішера), на етапі лікування – за критерієм Мак-Німара. Різницю вважали достовірною при  $P < 0,05$ .

## Результати та їх обговорення

Показники ехокардіографії у хворих з ЕАГ до лікування залежно від генотипів аналізованих генів наведено у табл. 1.

ІММ ЛШ і ВТС ЛШ визначають величину ГЛШ та тип ремоделювання міокарда ЛШ і впливають на стратифікацію серцево-судинного ризику і прогноз у хворих з АГ [12, 14], тому після лікування аналізували саме ці показники.

Тривала терапія ГДХТ і БРА II (n=60) привела до зменшення ІММ ЛШ у чоловіків-носіїв генотипів II і I/D гена АПФ відповідно на 5,8 і 5,5 % ( $P < 0,05$ ). У чоловіків із генотипом AC гена AGTR1 ІММ ЛШ зменшився на 15,3 % ( $P < 0,01$ ), у жінок-носіїв алеля A (генотипи AA і AC) – на 9,4 і 11,9 % відповідно ( $P < 0,05$ ), також виявили достовірне зниження ВТС ЛШ у носіїв генотипу AC ( $P < 0,05$ ). ІММ ЛШ зменшився у чоловіків з алелем T гена eNOS (генотипи TG і TT) на 12,5 і 11,9 % відповідно ( $P < 0,03$ ), у жінок із генотипом TG – на 7,1 % ( $P < 0,05$ ). У чоловіків із алелем Pro гена PPAR- $\gamma 2$  (генотипи ProAla та ProPro) ІММ ЛШ зменшився на 10,8 і 13,2 % відповідно ( $P < 0,04$ ), у жінок – на 11,6 і 10,2 % відповідно ( $P < 0,05$ ), також у хворих із генотипом ProPro знизилася ВТС ЛШ на 8,3 % ( $P < 0,05$ ). За геном ADR $\beta 1$  виявили достовірне зменшення ІММ ЛШ у чоловіків за всіма генотипами на 14,1; 15,4 і 15,2 % відповідно ( $P < 0,05$ ), та у жінок із генотипом ArgArg – на 13,1 % ( $P < 0,05$ ), ВТС ЛШ зменшилася на 8,2 % ( $P < 0,05$ ). Терапія ГДХТ і БРА II сприяла збільшенню кількості пацієнтів із нормальним ІММ ЛШ (< 125 г/м<sup>2</sup> для чоловіків і < 110 г/м<sup>2</sup> для жінок) до 45 (75,0 %) осіб проти 41 (68,3 %) до лікування ( $P = 0,038$ ), достовірно у носіїв генотипу II гена АПФ ( $P = 0,034$ ). ВТС ЛШ після лікування ГДХТ і БРА II нормалізувалася у 41 (68,3 %) проти 34 (56,7 %) осіб до лікування ( $P > 0,05$ ) (табл. 2–6).

Комбіноване фармакогенетично детерміноване лікування ГДХТ і  $\beta_1$ -АБ (n=34) упродовж 9–12 міс сприяло достовірному зниженню

Таблиця 1

Показники ехокардіографії у хворих з ЕАГ (n=249) залежно від поліморфізму генів АПФ (I/D), AGTR1 (A1166C), ADRβ1 (Arg389Gly), eNOS (T894G) та PPAR-γ2 (Pro12Ala) до лікування

Гени	Генотипи, n=249, абс. (%)	Величина показника (M±m) у пацієнтів залежно від поліморфізму генів				
		ФВ, %	ТЗС ЛШ, см	ТМШП, см	ИММ ЛШ, г/м <sup>2</sup>	
					чол.	жін.
Контроль, n=20		64,56±2,01	0,85±0,05	0,86±0,05	103,06±9,92	77,88±10,54
АПФ	II, n=50 (20,1 %)	64,40±1,60	1,03±0,07*	1,06±0,09*	126,50±8,31*	114,54±10,82*
	I/D, n=130 (52,2 %)	60,05±2,27°	1,11±0,03*	1,10±0,04*	144,00±12,08*	137,75±10,92*°
	DD, n=69 (27,7 %)	64,33±3,18	1,24±0,08*°Δ	1,29±0,09*°Δ	172,10±6,09*°Δ	151,80±15,40*°
AGTR1	AA, n=123 (49,4 %)	67,00±2,73	1,12±0,05*	1,07±0,07*	135,80±14,17*	125,30±6,14*
	AC, n=96 (38,5 %)	60,82±4,65	1,13±0,04*	1,13±0,05*	156,90±10,14*	144,00±13,68*
	CC, n=30 (12,1 %)	64,33±3,48	1,20±0,16*	1,07±0,09*	160,10±8,04*°	150,80±10,34*°
eNOS	GG, n=94 (37,8 %)	65,01±3,00	0,99±0,04*	1,05±0,05*	128,70±11,27	121,44±8,05*
	TG, n=134 (53,8 %)	62,09±3,19	1,12±0,08*	1,18±0,11*	154,56±16,07*	139,15±9,42*
	TT, n=21 (8,4 %)	64,83±1,01	1,09±0,04*	1,15±0,07*	156,00±4,16*°	134,50±12,94*
PPAR-γ2	12Ala, n=15 (6,0 %)	64,01±1,44	1,06±0,09*	1,12±0,08*	133,60±8,02*	120,00±11,39*
	Pro12Ala, n=72 (28,9 %)	60,50±4,21	1,11±0,05*	1,16±0,08*	146,30±10,47*	139,41±14,73*
	Pro12, n=162 (65,1 %)	61,50±1,52	1,15±0,15*	1,19±0,21*	162,50±20,97*°	147,30±11,52*°
ADRβ1	389Gly, n=25 (10,0 %)	63,84±6,65	1,13±0,04*	1,15±0,05*	142,40±10,32*	129,80±12,32*
	Arg389Gly, n=102 (41,0 %)	62,53±4,28	1,15±0,08*	1,17±0,11*	149,40±16,89*	134,00±14,07*
	Arg389, n=122 (49,0 %)	59,27±4,99	1,20±0,02*°	1,23±0,04*	159,10±18,03*	144,20±13,59*

**Примітка.** Різниця показників достовірна порівняно з такими: ° – у контрольній групі; \* – у гомозигот за окремим геном (II, AA, GG, 12Ala, 389Gly); Δ – у гетерозигот за окремим геном (I/D, AC, GT, Pro12Ala, Arg389Gly).

ИММ ЛШ у носіїв генотипу I/D у чоловіків і жінок на 6,8 і 8,1 % відповідно (P<0,05), що суттєво не відрізнялося від терапії аналогічних хворих комбінацією препаратів ГДХТ та БРА II. ИММ ЛШ зменшився: у чоловіків-носіїв генотипу AC гена AGTR1 на 13,3 % (P<0,04), у чоловіків і жінок із генотипом TG гена eNOS – на 11,1 і 6,6 % відповідно (P<0,05), у носіїв алеля Pro гена PPAR-γ2 (генотипи ProAla та ProPro) у чоловіків – на 10,4 і 12,8 % відповідно (P<0,04), у жінок – на 10,6 і 12,0 % відповідно (P<0,05), у чоловіків і жінок із генотипом ArgArg гена ADRβ1 – відповідно на 13,2 і 12,9 % (P<0,04), що не відрізнялося достовірно від результатів терапії у хворих з ЕАГ, яким призначали комбінацію препаратів ГДХТ і БРА II. ВТС ЛШ достовірно зменшилася після лікування тільки у носіїв генотипу ArgArg гена ADRβ1 – на 8,1 % (P<0,05). Лікування ГДХТ і β<sub>1</sub>-АБ привело до досягнення нормального ИММ ЛШ у 12 (35,3 %) осіб проти 9 (26,5 %) до лікування, χ<sup>2</sup>=4,45, P=0,035, достовірно у носіїв генотипу I/D гена АПФ (P=0,035). ВТС ЛШ після лікування ГДХТ і β<sub>1</sub>-АБ досягла нормального значення у 15 (44,1 %) осіб проти 13 (38,2 %) до лікування, χ<sup>2</sup>=9,13, P=0,003: достовірно у носіїв генотипу I/D гена АПФ (P=0,003), генотипів AA і AC гена AGTR1

(відповідно P=0,026 і P=0,046), генотипу ProPro гена PPAR-γ2 (P=0,026) (див. табл. 2–6).

Під впливом тривалої комбінованої терапії ГДХТ і ІАПФ (n=50) ИММ ЛШ у чоловіків із генотипом I/D гена АПФ зменшився на 5,9 %, (P<0,05), у чоловіків і жінок із генотипом AC гена AGTR1 – відповідно на 10,8 і 6,8 % (P<0,05), у чоловіків із алелем T гена eNOS (генотипи TG та TT) – на 9,3 і 10,3 % відповідно (P<0,05), у чоловіків з алелем Pro гена PPAR-γ2 (генотипи ProAla та ProPro) – на 10,8 і 11,2 % відповідно (P<0,05), у жінок-носіїв генотипу ProPro – на 8,9 % (P<0,05), у чоловіків і жінок із генотипом ArgArg гена ADRβ1 – відповідно на 11,7 і 9,1 % (P<0,05), що достовірно не відрізнялося від терапії ГДХТ і β<sub>1</sub>-АБ, ГДХТ і БРА II (P>0,05). Терапія ГДХТ та ІАПФ сприяла збільшенню кількості пацієнтів із нормальним ИММ ЛШ до 17 (34,0 %) проти 15 (30,0 %) осіб до лікування (P>0,05). ВТС ЛШ після лікування ГДХТ та ІАПФ досягла нормального значення у 30 (60,0 %) осіб проти 29 (58,0 %) до лікування, P>0,05 (див. табл. 2–6).

Комбінована терапія БКК і БРА II (n=15) протягом 9–12 міс сприяла зниженню ИММ ЛШ у чоловіків і жінок та ВТС ЛШ у носіїв генотипу DD гена АПФ на 16,7 % (P<0,01) і 17,2 % (P<0,03) та 6,4 % (P<0,05) відповідно, що достовірно від-

Таблиця 2

Вплив комбінованої фармакогенетично детермінованої терапії протягом 9–12 міс на індекс маси міокарда лівого шлуночка та відносну товщину стінки лівого шлуночка у хворих з ЕАГ залежно від поліморфізму I/D гена АПФ (n=201)

Комбінації препаратів	Показник	Кількість пацієнтів з поліморфізмом гена АПФ					
		II (n=42)		I/D (n=102)		DD (n=57)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ГДХТ + БРА II (n=60)	ИММ ЛШ: ч < 125 г/м <sup>2</sup> ж < 110 г/м <sup>2</sup>	36 (85,7 %)	38 (90,5 %)	5 (4,9 %)	7 (6,9 %)	–	–
	ВТС ЛШ < 0,42	27 (64,3 %)	33 (78,6 %)	7 (6,9 %)	8 (7,8 %)	–	–
ГДХТ + β <sub>1</sub> -АБ (n=34)	ИММ ЛШ: ч < 125 г/м <sup>2</sup> ж < 110 г/м <sup>2</sup>	–	–	9 (8,8 %)	12 (11,8 %)	–	–
	ВТС ЛШ < 0,42	–	–	13 (12,7 %)	15 (14,7 %)	–	–
ГДХТ + ІАПФ (n=50)	ИММ ЛШ: ч < 125 г/м <sup>2</sup> ж < 110 г/м <sup>2</sup>	–	–	15 (14,7 %)	17 (16,7 %)	–	–
	ВТС ЛШ < 0,42	–	–	29 (28,4 %)	30 (29,4 %)	–	–
БКК + БРА II (n=15)	ИММ ЛШ: ч < 125 г/м <sup>2</sup> ж < 110 г/м <sup>2</sup>	–	–	–	–	4 (7,0 %)	6 (10,5 %)
	ВТС ЛШ < 0,42	–	–	–	–	5 (8,8 %)	6 (10,5 %)
БКК + β <sub>1</sub> -АБ (n=15)	ИММ ЛШ: ч < 125 г/м <sup>2</sup> ж < 110 г/м <sup>2</sup>	–	–	–	–	5 (8,8 %)	8 (14,0 %)
	ВТС ЛШ < 0,42	–	–	–	–	5 (8,8 %)	6 (10,5 %)
БКК + ІАПФ (n=27)	ИММ ЛШ: ч < 125 г/м <sup>2</sup> ж < 110 г/м <sup>2</sup>	–	–	–	–	7 (12,3 %)	9 (15,8 %)
	ВТС ЛШ < 0,42	–	–	–	–	8 (14,0 %)	8 (14,0 %)
Всього	ИММ ЛШ: ч < 125 г/м <sup>2</sup> ж < 110 г/м <sup>2</sup>	36 (85,7 %)	38 (90,5 %)	29 (28,4 %)	36 (35,3 %)	16 (28,1 %)	23 (40,35 %)
	ВТС ЛШ < 0,42	27 (64,3 %)	33 (78,6 %)	49 (48,0 %)	53 (52,0 %)	18 (31,6 %)	20 (35,1 %)

різнялося від терапії хворих із цим геном комбінаціями препаратів із ГДХТ (P<0,05). ИММ ЛШ під впливом лікування БКК і БРА II достовірно зменшився у носіїв алеля С гена AGTR1, дещо більше у жінок-носіїв генотипу CC (P<0,01), у носіїв генотипу TG гена eNOS (P<0,05), генотипу ProPro гена PPAR-γ2 (більше у жінок, P<0,03) та алеля Arg гена ADRβ1 (P<0,05), що було значніше, ніж при лікуванні комбінацією препаратів із ГДХТ, однак достовірно не відрізнялося від неї. Нормального ИММ ЛШ досягнуто у 6 (40,0 %) осіб проти 4 (26,7 %) до лікування (P<0,01): достовірно у носіїв генотипу DD гена АПФ (P<0,01), генотипу AA гена AGTR1 (P=0,024), генотипу ArgArg гена ADRβ1 (P=0,052). ВТС ЛШ після лікування БКК і БРА II досягла нормального значення у 6 (40,0 %) осіб проти 5 (33,3 %) до лікування: більше у носіїв генотипу DD гена АПФ, генотипу TG гена eNOS, генотипу ArgArg гена ADRβ1 (див. табл. 2–6).

Лікування БКК і β<sub>1</sub>-АБ (n=15) упродовж 9–12 міс сприяло зменшенню ИММ ЛШ у чоловіків і жінок та ВТС ЛШ у носіїв генотипу DD гена АПФ на 17,0 % (P<0,01) і 18,3 % (P<0,03) та 8,5 % (P<0,05) відповідно, що було більш достовірно, ніж при терапії хворих з цим геном комбінаціями препаратів із ГДХТ (P<0,05), однак не відрізнялося від комбінації БКК і БРА II. Аналогічну картину спостерігали при аналізі терапії у пацієнтів-носіїв інших генів, у яких відзначали більш суттєве зниження ИММ ЛШ під впливом терапії БКК і β<sub>1</sub>-АБ, ніж при лікуванні комбінаціями з ГДХТ, не спостерігали достовірної різниці у осіб з різними генотипами генів AGTR1 (дещо більше у носіїв алеля С, незалежно від статі), eNOS (більше у носіїв алеля Т), PPAR-γ2 (більше у носіїв генотипу ProPro) та ADRβ1 (більше у носіїв генотипу GlyGly та у чоловіків-носіїв генотипу ArgArg). Достовірно зниження ВТС ЛШ спостерігали у хворих із

Таблиця 3

Вплив комбінованої фармакогенетично детермінованої терапії протягом 9–12 міс на індекс маси міокарда лівого шлуночка та відносну товщину стінки лівого шлуночка у хворих з ЕАГ залежно від поліморфізму A1166C гена AGTR1 (n=201)

Комбінації препаратів	Показник	Кількість пацієнтів з поліморфізмом гена AGTR1					
		AA (n=94)		AC (n=79)		CC (n=28)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ГДХТ + БРА II (n=60)	ИММ ЛШ: ч < 125 г/м <sup>2</sup> ж < 110 г/м <sup>2</sup>	29 (30,85 %)	32 (34,0 %)	12 (15,2 %)	13 (16,5 %)	0	0
	ВТС ЛШ < 0,42	23 (24,5 %)	28 (29,8 %)	11 (13,9 %)	12 (15,2 %)	0	1 (3,6 %)
ГДХТ + β <sub>1</sub> -АБ (n=34)	ИММ ЛШ: ч < 125 г/м <sup>2</sup> ж < 110 г/м <sup>2</sup>	5 (5,3 %)	6 (6,4 %)	4 (5,1 %)	6 (7,6%)	–	–
	ВТС ЛШ < 0,42	7 (7,45 %)	8 (8,5 %)	6 (7,6 %)	7 (8,9 %)	–	–
ГДХТ + ІАПФ (n=50)	ИММ ЛШ: ч < 125 г/м <sup>2</sup> ж < 110 г/м <sup>2</sup>	7 (7,45 %)	8 (8,5 %)	8 (10,1 %)	9 (11,4 %)	–	–
	ВТС ЛШ < 0,42	17 (18,1 %)	17 (18,1 %)	12 (15,2 %)	13 (16,5 %)	–	–
БКК + БРА II (n=15)	ИММ ЛШ: ч < 125 г/м <sup>2</sup> ж < 110 г/м <sup>2</sup>	2 (2,1 %)	3 (3,2 %)	1 (1,3 %)	1 (1,3 %)	1 (3,6 %)	2 (7,1 %)
	ВТС ЛШ < 0,42	2 (2,1 %)	2 (2,1 %)	1 (1,3 %)	2 (2,5 %)	2 (7,1 %)	2 (7,1 %)
БКК + β <sub>1</sub> -АБ (n=15)	ИММ ЛШ: ч < 125 г/м <sup>2</sup> ж < 110 г/м <sup>2</sup>	3 (3,2 %)	4 (4,25 %)	1 (1,3 %)	2 (2,5 %)	1 (3,6 %)	2 (7,1 %)
	ВТС ЛШ < 0,42	3 (3,2 %)	3 (3,2 %)	1 (1,3 %)	1 (1,3 %)	1 (3,6 %)	2 (7,1 %)
БКК + ІАПФ (n=27)	ИММ ЛШ: ч < 125 г/м <sup>2</sup> ж < 110 г/м <sup>2</sup>	2 (2,1 %)	2 (2,1 %)	1 (1,3 %)	2 (2,5 %)	4 (14,3 %)	5 (17,9 %)
	ВТС ЛШ < 0,42	1 (1,1 %)	1 (1,1 %)	2 (2,5 %)	2 (2,5 %)	5 (17,9 %)	5 (17,9 %)
Всього	ИММ ЛШ: ч < 125 г/м <sup>2</sup> ж < 110 г/м <sup>2</sup>	48 (51,1 %)	55 (58,5 %)	27 (34,2 %)	33 (41,8 %)	6 (21,4 %)	9 (32,1 %)
	ВТС ЛШ < 0,42	53 (56,4 %)	59 (62,8 %)	33 (41,8 %)	37 (46,8 %)	8 (28,6 %)	10 (35,7 %)

генотипом CC гена AGTR1 на 6,4 % (P<0,05), генотипом ProPro гена PPAR-γ2 – на 8,3 % (P<0,05), генотипом ArgArg гена ADRβ1 – на 10,2 % (P<0,04). Терапія БКК і β<sub>1</sub>-АБ сприяла збільшенню частки пацієнтів із нормальним ИММ ЛШ до 53,3 % (n=8) проти 33,3 % (n=5) до лікування (P<0,01): достовірно у носіїв генотипу DD гена АПФ (P<0,01), генотипу AA гена AGTR1 (P=0,02), генотипу GG гена eNOS (P<0,01), генотипу ProPro гена PPAR-γ2 (P<0,01), генотипу ArgGly гена ADRβ1 (P<0,01). ВТС ЛШ після лікування БКК і β<sub>1</sub>-АБ досягла норми у 6 (40,0 %) осіб проти 5 (33,3 %) до лікування: достовірно у носіїв генотипу DD гена АПФ і генотипу GlyGly гена ADRβ1 (див. табл. 2–6).

ИММ ЛШ під впливом комбінованої терапії БКК і ІАПФ (n=27) упродовж 9–12 міс зменшився у чоловіків і жінок-носіїв генотипу DD гена АПФ на 16,8 % (P<0,02), 16,3 % (P<0,03) відповідно,

ВТС ЛШ – зменшилася на 6,4 % (P<0,05), що значніше, ніж при терапії хворих із цим геном комбінаціями препаратів із ГДХТ (P<0,05), однак не відрізнялося суттєво від терапії комбінаціями препаратів із БКК. ИММ ЛШ та ВТС ЛШ знизилися під впливом лікування БКК і ІАПФ за генотипами генів: AGTR1 (більше у носіїв генотипу CC чоловіків – ИММ ЛШ на 14,0 % (P<0,03), у жінок – на 14,9 % (P<0,01), ВТС ЛШ – на 8,5 %, P<0,02); гена eNOS (більше генотипу TG), PPAR-γ2 (більше генотипу ProPro) та ADRβ1 (більше генотипу ArgArg – ИММ ЛШ у чоловіків на 15,6 % (P<0,05), у жінок – на 17,2 % (P<0,05), ВТС ЛШ – на 10,0 % (P<0,05), що однак недостовірно відрізнялося від показників при лікуванні комбінаціями препаратів із ГДХТ. При лікуванні БКК та ІАПФ відзначали досягнення нормального ИММ ЛШ у 9 (33,3 %) осіб проти 7 (25,9 %) до лікування (P<0,05): достовірно у

Таблиця 4

Вплив комбінованої фармакогенетично детермінованої терапії протягом 9–12 міс на індекс маси міокарда лівого шлуночка та відносну товщину стінки лівого шлуночка у хворих з ЕАГ залежно від поліморфізму T894G гена eNOS (n=201)

Комбінації препаратів	Показник	Кількість пацієнтів з поліморфізмом гена eNOS					
		GG (n=74)		TG (n=110)		TT (n=17)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ГДХТ + БРА II (n=60)	ИММ ЛШ: ч < 125 г/м <sup>2</sup> ж < 110 г/м <sup>2</sup>	25 (33,8 %)	26 (35,1 %)	14 (12,7 %)	16 (14,55 %)	2 (11,8 %)	3 (17,65 %)
	ВТС ЛШ < 0,42	24 (32,4 %)	25 (33,8 %)	10 (9,1 %)	15 (13,6 %)	0	1 (5,9 %)
ГДХТ + β <sub>1</sub> -АБ (n=34)	ИММ ЛШ: ч < 125 г/м <sup>2</sup> ж < 110 г/м <sup>2</sup>	5 (6,8 %)	6 (8,1 %)	4 (3,6 %)	6 (5,45 %)	0	0
	ВТС ЛШ < 0,42	7 (9,5 %)	7 (9,5 %)	6 (5,45 %)	8 (7,3 %)	0	0
ГДХТ + ІАПФ (n=50)	ИММ ЛШ: ч < 125 г/м <sup>2</sup> ж < 110 г/м <sup>2</sup>	11 (14,9 %)	11 (14,9 %)	4 (3,6 %)	5 (4,55 %)	0	1 (5,9 %)
	ВТС ЛШ < 0,42	13 (17,6 %)	13 (17,6 %)	15 (13,6 %)	15 (13,6 %)	1 (5,9 %)	2 (11,8 %)
БКК + БРА II (n=15)	ИММ ЛШ: ч < 125 г/м <sup>2</sup> ж < 110 г/м <sup>2</sup>	3 (4,1 %)	3 (4,1 %)	1 (0,9 %)	3 (2,7 %)	0	0
	ВТС ЛШ < 0,42	2 (2,7 %)	2 (2,7 %)	3 (2,7 %)	4 (3,6 %)	0	0
БКК + β <sub>1</sub> -АБ (n=15)	ИММ ЛШ: ч < 125 г/м <sup>2</sup> ж < 110 г/м <sup>2</sup>	4 (5,4 %)	5 (6,8 %)	1 (0,9 %)	2 (1,8 %)	0	1 (5,9 %)
	ВТС ЛШ < 0,42	3 (4,1 %)	3 (4,1 %)	1 (0,9 %)	2 (1,8 %)	1 (5,9 %)	1 (5,9 %)
БКК + ІАПФ (n=27)	ИММ ЛШ: ч < 125 г/м <sup>2</sup> ж < 110 г/м <sup>2</sup>	5 (6,8 %)	5 (6,8 %)	1 (0,9 %)	1 (0,9 %)	1 (5,9 %)	3 (17,65 %)
	ВТС ЛШ < 0,42	3 (4,1 %)	3 (4,1 %)	2 (1,8 %)	2 (1,8 %)	3 (17,65 %)	3 (17,65 %)
Всього	ИММ ЛШ: ч < 125 г/м <sup>2</sup> ж < 110 г/м <sup>2</sup>	53 (71,6 %)	56 (75,7 %)	25 (22,7 %)	33 (30,0 %)	3 (17,65 %)	8 (47,1 %)
	ВТС ЛШ < 0,42	52 (70,3 %)	53 (71,6 %)	37 (33,6 %)	46 (41,8 %)	5 (29,4 %)	7 (41,2 %)

носіїв генотипу DD гена АПФ, генотипу CC гена AGTR1 (P=0,044), генотипу TT гена eNOS (P=0,039), генотипу ProAla гена PPAR-γ2 (P=0,048) і генотипу GlyGly гена ADRβ1 (P=0,044). Кількість осіб із ВТС ЛШ < 0,42 до і після лікування БКК та ІАПФ достовірно не змінилася – 8 (29,6 %) осіб (див. табл. 2–6).

Таким чином, загалом під впливом тривалого фармакогенетично детермінованого лікування досягнуто нормального ИММ ЛШ у 97 (48,3 %) осіб проти 81 (40,3 %) до лікування (P=0,005). Показник ВТС ЛШ після терапії набув нормального значення у 106 (52,7 %) осіб проти 94 (46,8 %) до лікування (P<0,01).

Після фармакогенетично детермінованого лікування достовірно зросла частка осіб із нормальною геометрією (НГ) міокарда ЛШ до 32,3 проти 25,7 % до лікування, P=0,02 (табл. 7). Зменшився відсоток хворих із ексцентричною

гіпертрофією (ЕГ) ЛШ до 20,4 % (n=41) проти 24,5 % (n=61) до лікування (P<0,01), а також із концентричною гіпертрофією (КГ) ЛШ – до 31,3 % (n=63) проти 34,9 % (n=87) до лікування (P<0,01). За генотипами генів після комбінованого лікування спостерігали достовірне збільшення кількості осіб із НГ ЛШ: серед носіїв генотипу II гена АПФ – на 19,4 %, (P=0,02), генотипу AlaAla гена PPAR-γ2 – на 20,0 % (P<0,001), генотипу GlyGly гена ADRβ1 – на 8,7 % (P<0,01). При цьому відбулося достовірне зменшення частки осіб із гіпертрофічними моделями міокарда ЛШ (ЕГ і КГ ЛШ) на користь більш сприятливої геометрії – концентричного ремоделювання (КР): за ЕГ ЛШ у носіїв генотипу II гена АПФ на 26,9 %, P=0,039, генотипів AC і CC гена AGTR1 на 10,8 % (P=0,046) і 5,0 % (P<0,05) відповідно, генотипу AlaAla гена PPAR-γ2 – на 6,7 % (P<0,05), генотипу GlyGly гена ADRβ1 – на

Таблиця 5

Вплив комбінованої фармакогенетично детермінованої терапії упродовж 9–12 міс на індекс маси міокарда лівого шлуночка та відносну товщину стінки лівого шлуночка у хворих з ЕАГ залежно від поліморфізму Pro12Ala гена PPAR- $\gamma$ 2 (n=201)

Комбінації препаратів	Показник	Кількість пацієнтів з поліморфізмом гена PPAR- $\gamma$ 2					
		12Ala (n=15)		Pro12Ala (n=62)		Pro12 (n=124)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ГДХТ + БРА II (n=60)	ИММ ЛШ: ч < 125 г/м <sup>2</sup> ж < 110 г/м <sup>2</sup>	3 (20,0 %)	5 (33,3 %)	17 (27,4 %)	18 (29,0 %)	21 (16,9 %)	22 (17,7 %)
	ВТС ЛШ < 0,42	3 (20,0 %)	3 (20,0 %)	12 (19,35 %)	15 (24,2 %)	19 (15,3 %)	23 (18,55 %)
ГДХТ + $\beta_1$ -АБ (n=34)	ИММ ЛШ: ч < 125 г/м <sup>2</sup> ж < 110 г/м <sup>2</sup>	1 (6,7 %)	1 (6,7 %)	5 (8,1 %)	6 (9,7 %)	3 (2,4 %)	5 (4,0 %)
	ВТС ЛШ < 0,42	1 (6,7 %)	1 (6,7 %)	5 (8,1 %)	6 (9,7 %)	7 (5,65 %)	8 (6,45 %)
ГДХТ + ІАПФ (n=50)	ИММ ЛШ: ч < 125 г/м <sup>2</sup> ж < 110 г/м <sup>2</sup>	1 (6,7 %)	2 (13,3 %)	7 (11,3 %)	7 (11,3 %)	7 (5,65 %)	8 (6,45 %)
	ВТС ЛШ < 0,42	1 (6,7 %)	2 (13,3 %)	14 (22,6 %)	14 (22,6 %)	14 (11,3 %)	14 (11,3 %)
БКК + БРА II (n=15)	ИММ ЛШ: ч < 125 г/м <sup>2</sup> ж < 110 г/м <sup>2</sup>	2 (13,3 %)	2 (13,3 %)	1 (1,6 %)	1 (1,6 %)	1 (0,8 %)	3 (2,4 %)
	ВТС ЛШ < 0,42	2 (13,3 %)	2 (13,3 %)	1 (1,6 %)	2 (3,2 %)	2 (1,6 %)	2 (1,6 %)
БКК + $\beta_1$ -АБ (n=15)	ИММ ЛШ: ч < 125 г/м <sup>2</sup> ж < 110 г/м <sup>2</sup>	1 (6,7 %)	1 (6,7 %)	0	1 (1,6 %)	4 (3,2 %)	6 (4,8 %)
	ВТС ЛШ < 0,42	0	1 (6,7 %)	2 (3,2 %)	2 (3,2 %)	3 (2,4 %)	3 (2,4 %)
БКК + ІАПФ (n=27)	ИММ ЛШ: ч < 125 г/м <sup>2</sup> ж < 110 г/м <sup>2</sup>	1 (6,7 %)	1 (6,7 %)	4 (6,45 %)	5 (8,1 %)	2 (1,6 %)	3 (2,4 %)
	ВТС ЛШ < 0,42	2 (13,3 %)	2 (13,3 %)	4 (6,45 %)	4 (6,45 %)	2 (1,6 %)	2 (1,6 %)
Всього	ИММ ЛШ: ч < 125 г/м <sup>2</sup> ж < 110 г/м <sup>2</sup>	9 (60,0 %)	12 (80,0 %)	34 (54,8 %)	38 (61,3 %)	38 (30,6 %)	47 (37,9 %)
	ВТС ЛШ < 0,42	9 (60,0 %)	11 (73,3 %)	38 (61,3 %)	43 (69,35 %)	47 (37,9 %)	52 (41,9 %)

5,8 % (P<0,05); за КГ ЛШ – у носіїв генотипу AlaAla гена PPAR- $\gamma$ 2 – на 13,3 % (P<0,01), а також генотипу DD гена АПФ (P=0,012), генотипу CC гена AGTR1 (P<0,01), генотипу TT гена eNOS (P<0,01) та генотипу GlyGly гена ADR $\beta$ 1 (P=0,016).

Таким чином, у хворих з ЕАГ носіїв генотипу DD гена АПФ фармакогенетично детермінована терапія комбінаціями препаратів із БКК приводить до більш значного зменшення ИММ ЛШ та ВТС ЛШ, ніж при лікуванні комбінаціями препаратів із ГДХТ носіїв алеля I гена АПФ (P<0,05), без достовірної різниці залежно від поліморфізму генів AGTR1 (A1166C), eNOS (T894G), PPAR- $\gamma$ 2 (Pro12Ala) та ADR $\beta$ 1 (Arg389Gly).

Після комбінованого фармакогенетично детермінованого лікування показників ДМАТ

нижче порогових за середньодобовим, денним і нічним АТ досягли 154 (76,6 %) пацієнти, що недостовірно відрізнялося від частоти досягнення цільового офісного АТ – 74,1 % (n=149) осіб: після ГДХТ і БРА II у 55 (91,7 %) хворих; після ГДХТ і  $\beta_1$ -АБ – у 25 (73,5 %); після ГДХТ та ІАПФ – у 33 (66,0 %); після БКК і БРА II – у 11 (73,3 %), без достовірної різниці між генотипами; після БКК і  $\beta_1$ -АБ – у 11 (73,3 %) хворих (легше у носіїв алеля Ala гена PPAR- $\gamma$ 2, P=0,002); після БКК та ІАПФ – у 19 (70,4 %) (легше у носіїв генотипу AlaAla гена PPAR- $\gamma$ 2, P=0,007).

Таким чином, незважаючи на адекватний антигіпертензивний контроль та достатню тривалість терапії, не завжди відзначають адекватний у математично-статистичному плані зворотний розвиток ГЛШ. За результатами нашого



Таблиця 6

Вплив комбінованої фармакогенетично детермінованої терапії протягом 9–12 міс на індекс маси міокарда лівого шлуночка та відносну товщину стінки лівого шлуночка у хворих з ЕАГ залежно від поліморфізму Arg389Gly гена ADR $\beta$ 1 (n=201)

Комбінації препаратів	Показник	Кількість пацієнтів з поліморфізмом гена ADR $\beta$ 1					
		Arg389 (n=96)		Arg389Gly (n=83)		389Gly (n=22)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ГДХТ + БРА II (n=60)	ИММ ЛШ: ч < 125 г/м <sup>2</sup> ж < 110 г/м <sup>2</sup>	22 (22,9 %)	24 (25,0 %)	17 (20,5 %)	18 (21,7 %)	2 (9,1 %)	3 (13,6 %)
	ВТС ЛШ < 0,42	18 (18,75 %)	22 (22,9 %)	13 (15,7 %)	16 (19,3 %)	3 (13,6 %)	3 (13,6 %)
ГДХТ + $\beta_1$ -АБ (n=34)	ИММ ЛШ: ч < 125 г/м <sup>2</sup> ж < 110 г/м <sup>2</sup>	3 (3,1 %)	4 (4,2 %)	4 (4,8 %)	6 (7,2 %)	2 (9,1 %)	2 (9,1 %)
	ВТС ЛШ < 0,42	5 (5,2 %)	5 (5,2 %)	6 (7,2 %)	8 (9,6 %)	2 (9,1 %)	2 (9,1 %)
ГДХТ + ІАПФ (n=50)	ИММ ЛШ: ч < 125 г/м <sup>2</sup> ж < 110 г/м <sup>2</sup>	6 (6,25 %)	7 (7,3 %)	7 (8,4 %)	8 (9,6 %)	2 (9,1 %)	2 (9,1 %)
	ВТС ЛШ < 0,42	14 (14,6 %)	14 (14,6 %)	14 (16,9 %)	15 (18,1 %)	1 (4,5 %)	1 (4,5 %)
БКК + БРА II (n=15)	ИММ ЛШ: ч < 125 г/м <sup>2</sup> ж < 110 г/м <sup>2</sup>	2 (2,1 %)	4 (4,2 %)	0	0	2 (9,1 %)	2 (9,1 %)
	ВТС ЛШ < 0,42	2 (2,1 %)	3 (3,1 %)	1 (1,2 %)	1 (1,2 %)	2 (9,1 %)	2 (9,1 %)
БКК + $\beta_1$ -АБ (n=15)	ИММ ЛШ: ч < 125 г/м <sup>2</sup> ж < 110 г/м <sup>2</sup>	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)	2 (2,4 %)	5 (6,0 %)	2 (9,1 %)	2 (9,1 %)
	ВТС ЛШ < 0,42	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)	2 (2,4 %)	2 (2,4 %)	2 (9,1 %)	3 (13,6 %)
БКК + ІАПФ (n=27)	ИММ ЛШ: ч < 125 г/м <sup>2</sup> ж < 110 г/м <sup>2</sup>	0	0	3 (3,6 %)	4 (4,8 %)	4 (18,2 %)	5 (22,7 %)
	ВТС ЛШ < 0,42	2 (2,1 %)	2 (2,1 %)	4 (4,8 %)	4 (4,8 %)	2 (9,1 %)	2 (9,1 %)
Всього	ИММ ЛШ: ч < 125 г/м <sup>2</sup> ж < 110 г/м <sup>2</sup>	34 (35,4 %)	40 (41,7 %)	33 (39,7 %)	41 (49,4 %)	14 (63,6 %)	16 (72,7 %)
	ВТС ЛШ < 0,42	42 (43,7 %)	47 (49,0 %)	40 (48,2 %)	46 (55,4 %)	12 (54,5 %)	13 (59,1 %)

дослідження, 66–91,7 % пацієнтів досягли цільового середньодобового рівня АТ, при цьому вдалося зменшити ГЛШ до цільових показників ИММ ЛШ та ВТС ЛШ у 16 (8 %) осіб, і загальна кількість пацієнтів із нормальним ИММ ЛШ і ВТС ЛШ становила 48,3 %. При цьому необхідно зауважити, що під впливом лікування зменшилася частка осіб з ЕГ ЛШ та КГ ЛШ – відповідно на 26,9 і 13,3 % на користь більш сприятливої геометрії – концентричного ремоделювання чи НГ ЛШ – відповідно на 19,4 і 8,0 %. Таким чином, результати нашого дослідження загалом вказують, що досягнення адекватного/цільового гемодинамічного ефекту супроводжувалося і достовірною органопротекцією: у середньому 76,6 і 75,2 % відповідно. За видом комбінованої терапії – найбільший органопротекторний ефект

(з нормалізацією ИММ ЛШ) мало застосування БКК і БРА II (13,3 %) та БКК і  $\beta_1$ -АБ (20,0 %).

Результати дослідження ефективності застосування антигіпертензивних препаратів залежно від поліморфізму генів досить суперечливі. Дані наших спостережень доповнюють результати дослідження, проведеного в Японії, в якому було показано, що при застосуванні еналаприлу в пацієнтів із ЕАГ упродовж 12 міс ИММ ЛШ зменшувався в осіб із генотипом DD на 24 %, а у пацієнтів із генотипом II – тільки на 7 % (P<0,01) [28]; під впливом лікування ІАПФ беназеприлом у носіїв генотипу DD (n=157) регрес ИММ ЛШ був більш значим (P<0,05) [35]; у Rotterdam Study [8] виявлено вищу смертність (загальну і серцево-судинну) у хворих на ЕАГ носіїв алеля D гена АПФ, але саме у цих пацієнтів була кращою відповідь на

Таблиця 7

Зміни геометричних моделей лівого шлуночка під впливом комбінованої фармакогенетично детермінованої терапії впродовж 9–12 міс у хворих з ЕАГ залежно від поліморфізму генів АПФ (I/D), AGTR1 (A1166C), ADRβ1 (Arg389Gly), eNOS (T894G) та PPAR-γ2 (Pro12Ala)

Гени	Алелі (n=201)	Генотипи (n=201)	НГ ЛШ (n=65)	КР ЛШ (n=32)	ЕГ ЛШ (n=41)	КГ ЛШ (n=63)
Практично здорові (n=20)			18 (90,0 %)	2 (10,0 %)	–	–
ACE	I, n=93 (46,3 %) D, n=108 (53,7 %)	II, n=42 (20,9 %) I/D, n=102 (50,7 %) DD, n=57 (28,4 %)	30 (71,4 %) 25 (24,5 %) 10 (17,5 %)	8 (19,1 %) 11 (10,8 %) 13 (22,8 %)	3 (7,1 %) 28 (27,5 %) 10 (17,5 %)	1 (2,4 %) 38 (37,2 %) 24 (42,1 %)
AGTR1	A, n=134 (66,7 %) C, n=67 (33,3 %)	AA, n=94 (46,8 %) AC, n=79 (39,3 %) CC, n=28 (13,9 %)	42 (44,7 %) 20 (25,3 %) 3 (10,7 %)	13 (13,8 %) 13 (16,5 %) 6 (21,4 %)	17 (18,1 %) 17 (21,5 %) 7 (25,0 %)	22 (23,4 %) 29 (36,7 %) 12 (42,9 %)
eNOS	G, n=129 (64,2 %) T, n=72 (35,8 %)	GG, n=74 (36,8 %) TG, n=110 (54,7 %) TT, n=17 (8,5 %)	43 (58,1 %) 19 (17,3 %) 3 (17,7 %)	13 (17,6 %) 14 (12,7 %) 5 (29,4 %)	10 (13,5 %) 27 (24,55 %) 4 (23,5 %)	8 (10,8 %) 50 (45,45 %) 5 (29,4 %)
PPAR-γ2	Ala, n=46 (22,9 %) Pro, n=155 (77,1 %)	12Ala, n=15 (7,5 %) Pro12Ala, n=62 (30,8 %) Pro12, n=124 (61,7 %)	9 (60,0 %) 28 (45,2 %) 28 (22,6 %)	3 (20,0 %) 10 (16,1 %) 19 (15,3 %)	2 (13,3 %) 15 (24,2 %) 24 (19,4 %)	1 (6,7 %) 9 (14,5 %) 53 (42,7 %)
ADRβ1	Gly, n=63 (31,3 %) Arg, n=138 (68,7 %)	389Gly, n=22 (10,9 %) Arg389Gly, n=83 (41,3 %) Arg389, n=96 (47,8 %)	9 (40,9 %) 33 (39,7 %) 23 (24,0 %)	7 (31,8 %) 8 (9,6 %) 17 (17,7 %)	4 (18,2 %) 13 (15,7 %) 24 (25,0 %)	2 (9,1 %) 29 (34,9 %) 32 (33,3 %)

терапію ІАПФ. Г.В. Дзяк і співавтори [2] виявили вищі показники маси міокарда ЛШ у носіїв генотипу DD гена АПФ, при цьому IMM ЛШ у чоловіків-носіїв алеля D асоціювався із величиною нічного та денного САТ і ДАТ, а у жінок така асоціація була тільки з нічним САТ. Аналогічне дослідження було проведено у китайській популяції (n=1365), в якому встановили, що у 1262 нелікованих раніше гіпертензивних носіїв генотипу DD гена АПФ були достовірно більш несприятливі показники ГЛШ, ніж у носіїв генотипу II, що асоціювалося більше також із чоловічою статтю та величиною САТ, однак такої залежності не встановили у 103 пацієнтів, що приймали і продовжували приймати антигіпертензивні засоби [16]. Група американських учених не виявила залежності від поліморфізму I/D гена АПФ впливу ІАПФ еналаприлу на зниження активності реніну плазми крові, альдостерону, ангіотензину II і власне АПФ сироватки у хворих на хронічну серцеву недостатність (ХСН) [31]. Однак інші американські дослідники у 479 осіб із застійною ХСН, систолічною дисфункцією ЛШ (ФВ (24±8,0) %) спостерігали значне зниження ризику виникнення ускладнень в осіб із генотипом DD гена АПФ при прийомі β<sub>1</sub>-АБ або високих доз ІАПФ (P=0,0001), порівняно з рештою осіб (P=0,38) [25, 26]. Голландські вчені взагалі не виявили залежності змін гемодинаміки у 239 хворих на ЕАГ при прийомі ІАПФ від поліморфізму I/D гена АПФ [29].

S. Denus і співавтори (Канада) [30] спостерігали більш виразну гемодинамічну відповідь при прийомі БРА II кандесартану у пацієнтів із ХСН носіїв алеля А гена AGTR1, які при цьому вже лікувалися ІАПФ, ніж у хворих із генотипом CC: САТ зменшувався на (9,1±4,7) проти (1,1±3,3) мм рт. ст., P=0,04; ДАТ – на (5,1±1,5) проти (1,9±1,9) мм рт. ст., P=0,005, відповідно. Однак через 6 міс лікування у носіїв алеля С1166 більш суттєво зменшився плазмовий рівень рго-В-типу натрійуретичного пептиду (P=0,03) і високочутливого С-реактивного протеїну, ніж у носіїв генотипу А1166А.

К.М. О'Shaughnessy і співавтори [27] не виявили зв'язку зменшення АТ та розмірів серця у відповідь на прийом атенололу (50 мг/добу) чи бісопрололу (5 мг/добу) залежно від поліморфізму Arg389Gly гена ADRβ1. У той же час у межах подвійного рандомізованого проспективного дослідження MERIT-HF sub-study (n=600) у пацієнтів із ХСН не було доведено впливу метопрололу на виживаність, смертність і частоту госпіталізацій таких хворих залежно від Arg389Gly поліморфізму гена ADRβ1 [34].

Результати органопротекторного ефекту тривалого комбінованого фармакогенетично детермінованого лікування антигіпертензивними препаратами першої лінії на показники ехокардіографії залежно від поліморфізму 5 генів отримано нами в Україні вперше.

## Висновки

1. Групами високого ризику розвитку гіпертрофії лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію за геном АПФ є чоловіки-носії генотипу DD та жінки-носії алеля D ( $P < 0,05$ ); пацієнти з генотипом CC гена AGTR1 та генотипом ProPro гена PPAR- $\gamma 2$ , незалежно від статі ( $P < 0,05$ ); за геном eNOS – чоловіки з генотипом TT ( $P < 0,05$ ). Чіткої залежності показника індексу маси міокарда лівого шлуночка від поліморфізму Arg389Gly гена ADR $\beta 1$  не спостерігали.

2. Фармакогенетично детерміноване лікування впродовж 9–12 міс сприяло нормалізації індексу маси міокарда та відносної товщини стінок лівого шлуночка у 8,0 і 5,9 % пацієнтів відповідно ( $P < 0,05$ ); у результаті застосування гідрохлоротіазиду і блокатора рецепторів ангіотензину II збільшилася частка пацієнтів із нормальним індексом маси міокарда лівого шлуночка на 6,7 % ( $P = 0,038$ ), достовірно у носіїв генотипу II гена АПФ; під впливом гідрохлоротіазиду і  $\beta_1$ -адреноблокатора – на 8,8 % ( $P = 0,035$ ), достовірно у носіїв генотипу I/D гена АПФ; в результаті застосування гідрохлоротіазиду та інгібітора АПФ достовірного збільшення не спостерігали; під впливом блокатора кальцієвих каналів і блокатора рецепторів ангіотензину II відзначали збільшення на 13,3 % ( $P < 0,01$ ); достовірно у носіїв генотипу DD гена АПФ ( $P < 0,01$ ), генотипу AA гена AGTR1 ( $P = 0,024$ ), генотипу ArgArg гена ADR $\beta 1$  ( $P = 0,052$ ); під впливом блокатора кальцієвих каналів і  $\beta_1$ -адреноблокатора – на 20,0 % ( $P < 0,01$ ); достовірно у носіїв генотипу DD гена АПФ ( $P < 0,01$ ), генотипу AA гена AGTR1 ( $P = 0,02$ ), генотипу GG гена eNOS ( $P < 0,01$ ), генотипу ProPro гена PPAR- $\gamma 2$  ( $P < 0,01$ ) і генотипу ArgGly гена ADR $\beta 1$  ( $P < 0,01$ ); в результаті застосування блокатора кальцієвих каналів та інгібітора АПФ – на 7,4 % ( $P < 0,05$ ); достовірно у носіїв генотипу DD гена АПФ ( $P < 0,05$ ), генотипу CC гена AGTR1 ( $P = 0,044$ ), генотипу TT гена eNOS ( $P = 0,039$ ), генотипу ProAla гена PPAR- $\gamma 2$  ( $P = 0,048$ ) і генотипу GlyGly гена ADR $\beta 1$  ( $P = 0,044$ ).

3. Під впливом фармакогенетично детермінованого лікування достовірно збільшилася кількість пацієнтів із нормальною геометрією міокарда лівого шлуночка ( $P = 0,02$ ) при зменшенні частки осіб із гіпертрофічними моделями міокарда лівого шлуночка (ексцентричною і концентричною гіпертрофією лівого шлуночка) на користь більш сприятливого концентричного

ремоделювання ( $P < 0,01$ ). За видом комбінованої терапії найефективніша органопротекція (за нормалізацією індексу маси міокарда лівого шлуночка) була при застосуванні блокатора кальцієвих каналів і блокатора рецепторів ангіотензину II (13,3 %) та блокатора кальцієвих каналів і  $\beta_1$ -адреноблокатора (20,0 %).

Перспектива цього дослідження полягає в аналізі впливу фармакогенетично детермінованого лікування на метаболічний профіль хворих з есенціальною артеріальною гіпертензією.

## Література

1. Бабак О.Я., Кравченко Н.А., Виноградова С.В. Генетические аспекты эффективности фармакотерапии при сердечно-сосудистой патологии // Укр. терапевт. журн. – 2006. – № 2. – С. 92-99.
2. Дзяк Г.В., Горовенко Н.Г., Колесник Т.В. и др. Роль полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента в реализации влияния суточного профиля артериального давления на формирование гипертрофии левого желудочка у больных с артериальной гипертензией // Укр. кардіол. журн. – 2007. – № 6. – С. 31-39.
3. Кайдашев І.П., Расін М.С., Нерух І.А. та ін. Клінічна ефективність кандесартану у хворих з ренопаренхіматозною гіпертензією залежно від генотипу ангіотензину II 1-го типу // Лікарська справа. – 2006. – № 7 (1088). – С. 62-66.
4. Рекомендації Української асоціації кардіологів з про-філактики та лікування артеріальної гіпертензії: посібник до національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. – 3-те вид., випр. і доп. – К.: Ін-т кардіології АМН України, 2004. – 85 с.
5. Сидорчук Л.П. Інсулінорезистентність і поліморфізм генів ACE, AGTR1, ADR $\beta 1$ , eNOS та PPAR- $\gamma 2$  у хворих на артеріальну гіпертензію // Кровообіг та гемостаз. – 2008. – № 3. – С. 27-33.
6. Сидорчук Л.П., Амосова К.М. Обґрунтування призначення антигіпертензивного лікування хворим на есенціальною артеріальною гіпертензією залежно від індивідуальної фармакогенетичної чутливості // Укр. кардіол. журн. – 2009. – № 5. – С. 35-51.
7. Целуйко В.Й., Пелецька О.В. Влияние типа I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента на клиническое течение гипертонической болезни // Укр. кардіол. журн. – 2008. – № 1. – С. 33-36.
8. Bleumink G.S., Schut A.F., Sturkenboom M.C. et al. Mortality in patients with hypertension on angiotensin-I converting enzyme (ACE)-inhibitor treatment is influenced by the ACE insertion/deletion polymorphism // Pharmacogenet. Genomics. – 2005. – Vol. 15, № 2. – P. 75-81.
9. Buraczynska M., Pijanowski Z., Spasiewicz D. et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms: assessment of the risk of coronary heart disease // Kardiol. Pol. – 2003. – Vol. 58, № 1. – P. 1-9.
10. Cadman P.E., O'Connor D.T. Pharmacogenomics of hypertension // Current Opin. Nephrol. Hypertension. – 2003. – Vol. 12. – P. 61-70.
11. Deschepper C.F., Boutin-Ganache I., Zahabi A. In search of cardiovascular genes. Interaction between phenotypes and genotypes // J. Hypertension. – 2002. – Vol. 39. – P. 332-336.
12. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG 2006-2008). Compendium of Abridged ESC Guidelines 2008 / ESC Committee. – London: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. – 360 p.
13. Gomez-Angelats E., de la Sierra A., Enjuto M. et al. Lack of association between ACE gene polymorphism and left ventricular hypertrophy in essential hypertension // J. Hum. Hypertension. – 2000. – Vol. 14, № 1. – P. 47-49.
14. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension 2007. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / ESC and ESH Committee // J. Hypertension. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105-1187.

15. Guidelines Subcommittee of the World Health Organization – International Society of Hypertension (WHO-ISH). 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension // J. Hypertension. – 1999. – Vol. 17. – P. 151-183.
16. Headley A.P., Li Y., Li L.H. et al. Left ventricular hypertrophy in relation to systolic blood pressure and the angiotensin converting enzyme I/D polymorphism in Chinese // J. Hypertension. – 2007. – Vol. 25 (Suppl. 2). – P. 39.253.
17. Hiltunen T.P., Suonsyrja T., Hannila-Handelberg S. et al. Alpha-adducin, AGT, ACE and AGTR1 gene polymorphisms as predictors of antihypertensive effects of amlodipine, bisoprolol, hydrochlorothiazide and losartan in hypertensive males // J. Hypertension. – 2006. – Vol. 24 (Suppl. 4). – P. 86.
18. Hingorani A.D., Sharma P., Jia H. et al. Blood pressure and M235T polymorphism of the angiotensinogen gene // J. Hypertension. – 1996. – Vol. 28. – P. 907-911.
19. Hlubocka Z., Jachymova M., Horky K. et al. Association of selected candidate Genes Polymorphisms with Essential Hyper-tension and Resistance to Therapy // J. Hypertension. – 2006. – Vol. 24 (Suppl. 4). – P. 333.
20. Kalina A., Alwazir F., Volf P. et al. Relationship between diastolic function by TDI and angiotensin converting enzyme I/D, angiotensin II type 1 receptor A1166C and endothelial nitric oxide synthase G894T gene polymorphisms in hypertension // J. Hypertension. – 2007. – Vol. 25 (Suppl. 2). – P. 17-77.
21. Kannel W.B. Cardioprotection and antihypertensive therapy: the key importance of addressing the associated coronary risk factors (the Framingham experience) // Amer. J. Cardiol. – 1996. – Vol. 77 (6). – P. 6-11.
22. Kuznetsova T., Staessen J.A., Wang J. et al. Antihypertensive treatment modulates the association between the D/I ACE gene polymorphism and left ventricular hypertrophy: a meta analysis // J. Hum. Hypertension. – 2000. – Vol. 14, № 7. – P. 447-454.
23. Lenter C. Geigy Scientific Tables. – Basel: CIBA-GEIGY Corp., 1990. – 278 p.
24. Lopez-Contreras J., Blanco-Vaca F., Borrás X. et al. Use-fulness of the I/D angiotensin-converting enzyme genotype for detecting the risk of left ventricular hypertrophy in pharmacologically treated hypertensive men // J. Hum. Hypertension. – 2000. – Vol. 14, № 5. – P. 327-331.
25. McNamara D., Holubkov R., Janosko Karen et al. Pharmacogenetic interactions between  $\beta$ -blocker therapy and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with congestive heart failure // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 1644-1648.
26. McNamara D., Holubkov R., Postava L. et al. Pharmacogenetic interactions between angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with congestive heart failure // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 44, № 10. – P. 2019-2026.
27. O'Shaughnessy K.M., Fu B., Dickerson C. et al. The gain-of-function G389R variant of the  $\beta$ 1-adrenoreceptor does not influence blood pressure or the heart rate response to  $\beta$ -blockade in hypertensive subject // Clin. Sci. (Colch.) – 2000. – Vol. 99. – P. 233-238.
28. Sasaki M., Oki T., Iuchi A. et al. Relationship between the angiotensin converting enzyme gene polymorphism and the effects of enalapril on left ventricular hypertrophy and impaired diastolic filling in essential hypertension: M-mode and pulsed Doppler echocardiographic studies // J. Hypertension. – 1996. – Vol. 14. – P. 1403-1408.
29. Schelleman H., Klundel O.H., van Duijn C.M. et al. Insertion/deletion polymorphism of the ACE gene and adherence to ACE inhibitors // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2005. – Vol. 59, № 4. – P. 483-485.
30. Simon de Denus, Zakrzewski-Jakubiak Marcin, Dub Marie-Pierre et al. Effects of AGTR1 A1166C Gene Polymorphism in Patients with Heart Failure Treated with Candesartan // The Annals of Pharmacotherapy. – 2008. – Vol. 42, № 7. – P. 925-932.
31. Tang W.H., Vagelos R.H., Yee Y.G., Fowler M.B. Impact of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism on neurohormonal responses to high-versus low-dose enalapril in advanced heart failure // Amer. Heart J. – 2004. – Vol. 148, № 5. – P. 889-894.
32. Tikhonoff V., Stolarz K., Brand E., Freson K. et al. The metabolic syndrome in relation to three candidate Genes in 6 European populations // J. Hypertension. – 2006. – Vol. 24 (Suppl. 4). – 4A.3.
33. Tiret L., Blanc H., Ruidavets J.B. et al. Gene polymorphism of the renin-angiotensin system in relation to hypertension and parental history of myocardial infarction and stroke: the PEGASE Study // J. Hypertension. – 1998. – Vol. 16. – P. 37-44.
34. White H.L., Boer R.A., Maqbool A. et al. Mutation of the beta-1 adrenergic receptor (Arg389Gly) polymorphism in individuals with heart failure: a MERIT-HF sub-study // Eur. J. Heart Fail. – 2003. – Vol. 5, № 4. – P. 463-468.
35. Ye R.J., He Q.Y., Gai J., Shang Y. A prospective study on the cough mechanism induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors with hypertension // Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. – 2004. – Vol. 27, № 9. – P. 582-584.

Надійшла 18.06.2010 р.

## Influence of long-term pharmacogenetically determined treatment on ultrasonography data and left ventricular geometry model in patients with arterial hypertension

L.P. Sydoruk, K.M. Amosova

*The aim of the study was to evaluate the influence of pharmacogenetically determined treatment of essential arterial hypertensive patients (EAH) on ultrasonography data depending on polymorphism of 5 genes: I/D in angiotensin-converting enzyme gene (ACE), A1166C in gene of the first type receptor of angiotensin II (AGTR1), T894G in gene of endothelial NO-synthase (eNOS), Pro12A1a in gene of PPAR- $\gamma$ 2 receptor, Arg389Gly in gene of  $\beta$ <sub>1</sub>-adrenergic receptor (ADRB1). 249 patients with EAH I–III stages severities (EAH I – 26.5 % (66) patients; EAH II – 45.8 % (114); EAH III – 27.7 % (69); women – 48.2 % (120), men – 51.8 % (129), mean ages 50.5±10.4 years) were observed. All subjects were examined by genetic polymorphisms analysis for five genes by polymerase chain reaction based method. DNA extracted from venous blood, genes' alleles (AGTR1, eNOS, PPAR- $\gamma$ 2, ADRB1) split by restriction enzymes DdeI, BanII, CseI and FaeI. Standard linear structural myocardial data evaluated with Echo-KG (ASE, Penn Convention). Patients were split depending on ACE gene genotypes and combo therapy type prescription for 6 groups: 1st gr. – I-allele carriers (n=60) took hydrochlorothiazide (HCTZ) and angiotensin II type-1 receptor blocker (ARB); 2nd gr. – I/D-genotype carriers (n=34) took HCTZ+ $\beta$ <sub>1</sub>-adrenoblockers ( $\beta$ <sub>1</sub>-AB); 3rd gr. – I/D-genotype carriers (n=50) took HCTZ+ACE inhibitor (ACEI); 4th gr. – DD-genotype carriers (n=15) took calcium channel blocker (CCB)+ ARB; 5th gr. – DD-genotype carriers (n=15) took CCB+ $\beta$ <sub>1</sub>-AB; 6th gr. – DD-genotype carriers (n=27) took CCB+ACEI. Pharmacogenetically determined treatment significantly increased number of patients with normal LV myocardial geometry (P=0.02) with decreasing of patients amount with hypertrophic LV myocardial models (P<0.01). More effective organ-protection (after LVMI normalization) in EAH patients was under CCB+ARB II (13.3 %) and CCB+ $\beta$ <sub>1</sub>-AB (20.0 %) combination treatment.*