

© СЕРИКОВА Е.В., 2011

## ВОЗМОЖНОСТЬ ЛАБОРАТОРНОГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ОСНОВЕ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИХ ТЕСТОВ

СЕРИКОВА Е.В.

УО «Гомельский государственный медицинский университет»,  
центральная научно-исследовательская лаборатория

**Резюме.** Обзор посвящен анализу данных, касающихся влияния полиморфизмов генов, участвующих в фармакокинетике и фармакодинамике ЛС, на эффективность и безопасность терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы. Представлены сведения о генетических аспектах индивидуальной чувствительности к статинам,  $\beta$ -адреноблокаторам, диуретикам, ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента. Обсуждаются перспективы и преимущества использования фармакогенетических тестов.

**Ключевые слова:** полиморфизм генов, сердечно-сосудистые заболевания, фармакогенетический тест.

**Abstract.** The review is devoted to the analysis of data concerning the influence of genes polymorphisms involved in pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs on the efficacy and safety of treatment for diseases of the cardiovascular system. The information about the genetic aspects of individual sensitivity to statins,  $\beta$ -adrenoblockers, diuretics, angiotensin-converting enzyme inhibitors is presented. The prospects and benefits of pharmacogenetic tests are also discussed.

Уровень развития современной фармакологии потрясает бесчисленным количеством лекарственных средств (ЛС) всевозможных групп, применяемых для лечения патологии различной локализации. Казалось бы, из этого перечня можно выбрать ЛС со стопроцентной эффективностью, не имеющих побочных эффектов, но на практике это пока не представляется возможным. Пациенты с одинаковой патологией зачастую по-разному реагируют на введение одного и того же

ЛС, у некоторых развиваются нежелательные лекарственные реакции (НЛР), которые иногда заканчиваются летальным исходом. Поэтому назрела потребность предсказать ответ конкретного пациента при терапии определенным ЛС.

По современным представлениям, существует множество причин, которые могут лежать в основе межиндивидуальных различий фармакологического ответа: пол, возраст, функциональное состояние органов и систем (прежде всего, желудочно-кишечного тракта, печени, почек, крови), характер течения заболевания и его этиология, сопутствующая терапия (в том числе и медикаментозная) и т.д.

Адрес для корреспонденции: 246029, г. Гомель, ул. Валгоградская, д.35, кв.41. Тел. моб.: +375 (29) 371-09-60 – Серикова Е.В.

Однако генетические особенности являются причиной от 20 до 95% всех неблагоприятных ответов (неэффективность и/или НЛР) организма человека. Отличительной чертой генетических особенностей является их постоянство в течение всей жизни. Их выявление у пациентов позволяет прогнозировать фармакологический ответ на ЛС, а значит, повысить эффективность и безопасность применения ЛС, так как идентификация соответствующего аллельного варианта, приводящего к изменениям фармакокинетики и/или фармакодинамики у пациента, требует коррекции терапии (доза, кратность введения, путь введения, замена ЛС и т.д.). Поэтому применение подобного подхода в клинической практике позволяет индивидуализировать фармакотерапию [1].

Целью данного обзора является анализ результатов фармакогенетических исследований в терапии сердечно-сосудистой патологии.

**Предмет клинической фармакогенетики.** Клиническая фармакогенетика - раздел клинической фармакологии и клинической генетики, изучающий генетические особенности пациента, влияющие на фармакологический ответ. Эти генетические особенности, как правило, представляют собой полиморфные участки генов белков, участвующих в фармакокинетики или фармакодинамике ЛС. К первой группе относятся гены, кодирующие ферменты биотрансформации, и гены транспортеров, участвующих во всасывании, распределении и выведении ЛС из организма. В настоящее время активно изучается роль генов, контролирующих синтез и работу ферментов метаболизма ЛС, в частности изоферментов цитохрома Р-450 (СYP2D6, СYP2С9, СYP2С19) и ферментов II фазы биотрансформации (N-ацетилтрансферазы, УДФ-глюкурозилтрансферазы, тиопуринометилтрансферазы, глутатион S-SH-трансферазы и т.д.). В последние годы начали изучать влияние на фармакокинетику ЛС полиморфизма генов так называемых транспортеров ЛС: транспортеров органических анионов (OATP-C, OAT-1, OAT-3), транспортеров органических катионов (OCT-1) и гликопротеина Р (MDR1). Ко вто-

рой группе относятся гены, кодирующие молекулы-мишени ЛС (рецепторы, ферменты, ионные каналы), и гены, продукты которых вовлечены в патогенетические процессы. Именно обнаружение конкретных аллельных вариантов этих генов и является сутью фармакогенетических тестов. Очевидно, что применение таких тестов позволит заранее прогнозировать фармакологический ответ на ЛС (а в некоторых случаях — и тактику ведения пациентов), а следовательно, индивидуализированно подойти к выбору ЛС и его режима дозирования [2].

Одним из наиболее бурно развивающихся направлений фармакогенетики является терапия сердечно-сосудистой патологии. Несмотря на непрерывное совершенствование методов диагностики и лечения кардиологических пациентов, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) будут оставаться наиболее актуальной проблемой здравоохранения большинства стран мира в XXI веке. По прогнозу экспертов ВОЗ, к 2020 г. ишемическая болезнь сердца (ИБС) выйдет на первое место и станет наиболее частой причиной потери трудоспособности и смерти мирового населения. Второй по значимости причиной будут являться депрессия, ещё одной – цереброваскулярные заболевания. В настоящее время ССЗ ответственны примерно за 30% смертей в странах Европы [3].

**Генетические аспекты индивидуальной чувствительности к статинам.** Современная липидснижающая терапия, в основе которой лежит назначение статинов, занимает центральное место в профилактике и лечении ССЗ. В настоящее время описан ряд полиморфных маркеров, влияющих на эффективность статинов, генотипирование которых может быть использовано для оптимизации терапии.

Аполипопротеин Е (АПОЕ) является полиморфным белком, который обеспечивает доставку холестерина из ЛПОНП в клетки. Известны 3 аллеля гена АПОЕ – е2, е3 и е4. Во многих работах была показана связь аллеля е4 с высоким риском развития атеросклероза и ССЗ [4]. При изучении эффективности атор-

вастатина в дозе 10 мг/сут у 328 пациентов с гиперлипидемией оказалось, что среди мужчин и женщин в ответ на терапию уровень ЛПНП снижался в большей степени у носителей аллеля e2 (на 44%), чем у носителей аллеля e3 (на 37%) и аллеля e4 (на 34%). Уровень ТГ у мужчин снижался соответственно на 27, 13 и 9-22%. У женщин такой закономерности в отношении снижения уровня ТГ не было отмечено. Таким образом, было показано, что генотип АРОЕ является важным предиктором эффективности терапии аторвастатином у мужчин, но не у женщин [5]. В настоящее время доказательность влияния гена АРОЕ на уровень липидов плазмы в ответ на терапию статинами считается слабой вследствие противоречивых и неубедительных результатов отдельно взятых исследований. Различия результатов этих работ, полученных разными исследователями, привела к публикации противоречащих друг другу утверждений о роли e2 и e4-аллелей при определении эффекта статинов [6, 7]. В 2009 г. был опубликован мета-анализ, где была выявлена тенденция к более выраженной ответной реакции (снижение уровня общего ХС и ХС ЛНП) на статинотерапию у носителей аллеля e2, чем у гомозигот e3 и носителей e4 [8].

АРОВ - крупный многофункциональный гликопротеин, занимающий центральное место в системе аполипопротеинов. АРОВ участвует в сборке и секреции липопротеинов, содержащих ТГ и ХС экзо- и эндогенного происхождения, а также во внутрисосудистом транспорте и выведении различных классов липопротеинов [9]. При изучении эффективности терапии симвастатином у 88 пациентов с гиперлипидемией выяснилось, что у пациентов, гомозиготных носителей аллеля Х-полиморфного маркера XbaI гена АРОВ, происходило более значительное снижение уровня общего ХС при терапии 5 мг симвастатина (23,9% против 13,6% носителей аллеля Х+). У пациентов, имевших в генотипе аллель e2 гена АРОЕ, на фоне этой терапии наблюдалось достоверно более значимое снижение уровня АРОВ.

АРОА1 - основной структурный белок ЛПВП и кофактор фермента LСАТ. Он прини-

мает участие в процессе обратного транспорта ХС - удаления избытка ХС из клеток и других циркулирующих липопротеиновых комплексов для возвращения в печень. При обследовании 397 лиц с дислипидемией, которые в течение 16 недель получали правастатин в дозе 20 мг/сут, выявлена зависимость эффективности липидснижающей терапии от генотипа G/A гена АРОА1. В этой популяции частота гомозигот по аллелю G составляла 61,7%, а 36% были гетерозиготами. Носители аллеля А исходно имели повышенный уровень ЛПВП по сравнению с гомозиготами по аллелю G. У некурящих мужчин, носителей аллеля А, концентрация ЛПВП после лечения правастатином не повышалась (-0,3%), у гомозигот с аллелем G уровень ЛПВП повышался на 4,9%. У курящих пациентов такой закономерности не было отмечено. Таким образом, полиморфный маркер G/A гена АРОА1 влияет не только на исходный уровень ЛПВП, но и на ответ на терапию правастатином [10].

Печеночная липаза (hepatic lipase - HL) - липолитический фермент плазмы, который играет важную роль в метаболизме ХС ЛПНП и ЛПВП. Активность HL зависит от наличия аллеля С вместо Т в позиции - 514 гена HL. При обследовании 49 мужчин с дислипидемией, которые в течение 2,5 лет получали интенсивную липидснижающую терапию ловастатином и колестиполом или ниацином и колестиполом, выявлена зависимость эффективности комбинированной липидснижающей терапии от генотипа гена HL. Тип липидснижающей терапии не оказывал влияния на ассоциацию между полиморфизмом и изменением коронарных стенозов, оцениваемых по данным количественной коронароангиографии. У пациентов, гомозиготных по аллелю СС, отмечены большее снижение активности печеночной липазы и большая степень снижения ЛПНП, чем у субъектов с аллелем Т [11].

Транспортер АВСА1 - белок, обеспечивающий обратный транспорт ХС из ЛПВП. Было показано, что гетерозиготные носители полиморфного маркера С-477Т гена транспортера АВСА1 имеют несколько более низкий уровень ЛПВП и АРОА1. При этом в результате лечения флувастатином в этой группе

пациентов наблюдался максимальный эффект в отношении АРОА1. Уровень остальных липидов плазмы крови до и после лечения достоверно не различался.

Рецепторы к ЛПНП являются необходимыми компонентами системы обратного транспорта ХС в клетку. ЛПНП-рецептор представляет собой одноцепочечный гликопротеид. При исследовании 149 пациентов с гетерозиготными формами семейной гиперхолестеринемии не удалось выявить зависимости гипополипидемической эффективности ловастатина от генотипов нескольких различных полиморфных маркеров ЛПНП-рецептора. При этом в качестве маркеров выбирались как мутации, которые служат причиной развития гиперлипидемий, так и полиморфные маркеры, не связанные с их развитием [12].

Микросомальный триглицеридтранспортный белок (МТР) переносит ТГ в АРОВ-содержащие ЛП для последующей секреции из печени, кишечника и сердца. Т-вариант функционального полиморфизма 493G/T в промоторном участке гена МТР связан с более низкими концентрациями ХС ЛПНП. Предполагают, что этот полиморфизм влияет на риск развития ИБС. Было проверено влияние полиморфизма 493G/T гена МТР на риск развития ИБС у 580 пациентов и в группе контроля (n=1160). Установлено, что аллель МТР-493Т связан с повышенным риском развития ИБС, несмотря на более низкий уровень ОХС. По сравнению с генотипической группой с самым низким числом случаев (МТР-493GG, правастатин) в группе плацебо с ИБС число событий составило: GG – 1,23; GT – 1,53; TT – 2,78, что указывает на влияние количественного содержания гена. Повышенный риск ИБС при варианте -493Т гена МТР устранялся правастатином. Эти неожиданные результаты вызвали интерес к исследованию внеплазменных липидных факторов, которые позволяют объяснить связь полиморфизма гена МТР с риском ИБС. В ограниченном исследовании (n=18) биоптатов мышцы сердца показано, что вариант МТР-493Т снижает экспрессию mRNA белка. Вариант -493Т гена МТР увеличивает риск развития ИБС, который не связан с уровнем липидов и липопротеинов

в плазме, но успешно предотвращается правастатином [13].

Белок-переносчик эстерифицированного холестерина (СЕТР) является специфическим белком, который переносит липиды плазмы и катализирует реакцию обмена эстерифицированного холестерина и триглицеридов между липопротеинами. В результате такого обмена определенная масса триглицеридов переносится из ЛПОНП к ЛПНП и ЛПВП, а эквивалентная масса эстерифицированного холестерина (ХС) перемещается из ЛПНП и ЛПВП к ЛПОНП [14]. При оценке ассоциации между полиморфизмом СЕТР и риском смертности при ИБС на фоне приема статинов у пациентов-носителей аллеля -629А было отмечено значительное снижение активности СЕТР и повышение уровня ХС ЛПВП. Установлена существенная ассоциация между этим полиморфизмом и риском смерти. Смертность у гомозигот СС уменьшилась на 10,8%, у гетерозигот СА – на 4,6%, у гомозигот АА – на 4,0%. Эта ассоциация не зависела от ХС ЛПВП и активности СЕТР. Клинический эффект терапии статинами был менее выражен у гомозигот СС. У пациентов с ИБС наличие аллеля СЕТР/-629А ассоциировалось с уменьшением смертности от сердечно-сосудистых причин, независимо от его влияния на метаболизм ХС ЛПВП и активность СЕТР. Таким образом, этот полиморфизм являлся предиктором выживаемости [15].

**Генетические аспекты индивидуальной чувствительности к β-адреноблокаторам.** β-адреноблокаторы прочно вошли в практику кардиолога как высокоэффективные ЛС для лечения всех форм ИБС, артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности. Однако ответная реакция на β-адреноблокаторы характеризуется значительной индивидуальной вариабельностью. Известно, что на фармакокинетику β-адреноблокаторов могут влиять полиморфизмы генов, кодирующих ферменты биотрансформации и транспортеры данных лекарственных средств. Непосредственно на фармакодинамику β-адреноблокаторов могут влиять изменения в генах, отвечающих за синтез молекул-мишеней

для этой группы лекарственных средств:  $\beta$ 1-адренорецепторов [16].

Функционально дефектные аллельные варианты гена CYP2D6 проявляют себя отсутствием синтеза CYP2D6 (аллельный вариант CYP2D6\*5), синтезом неактивного белка (аллельные варианты CYP2D6\*3, CYP2D6\*4, CYP2D6\*6, CYP2D6\*7, CYP2D6\*8 CYP2D6\*11, CYP2D6\*12, CYP2D6\*14, CYP2D6\*15, CYP2D6\*19, CYP2D6\*20) или синтезом дефектного белка со сниженной активностью (варианты CYP2D6\*9, CYP2D6\*10, CYP2D6\*17, CYP2D6\*18, CYP2D6\*36) [17]. В исследовании [18], выполненном на здоровых немецких добровольцах, показано, что носительство функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6 ассоциируется с более высокими значениями максимальной концентрации метопролола в плазме крови и более низкими значениями его клиренса из-за замедления биотрансформации ЛС. При применении метопролола в дозе 100 мг/сутки у участников исследования в течение 6 месяцев наблюдалось более выраженное снижение частоты сердечных сокращений и артериального давления именно у носителей функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6. Подобные изменения фармакокинетики и фармакодинамики метопролола у носителей функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6 были продемонстрированы не только для короткодействующих форм метопролола, но и для пролонгированных [19]. Понятно, что подобные изменения фармакокинетики метопролола у носителей функционально дефектных аллельных вариантов гена должны приводить к НЛР при применении данного ЛС. При изучении генотипа CYP2D6 у пациентов с серьезными НЛР метопролола (коллапс, асистолия, выраженная брадикардия, АВ блокады III степени) показано, что 38% из них были гомозиготами по функционально дефектным аллельным вариантам гена CYP2D6. Эта частота была в 5 раз выше по сравнению с пациентами, у которых не наблюдались серьезные нежелательные реакции при применении метопролола [20].

Полиморфизм гена, кодирующего  $\beta$ 1-адренорецепторы (ADRB1), способен влиять не-

посредственно на фармакодинамику  $\beta$ -адреноблокаторов. Существуют 2 полиморфных маркера в кодирующем регионе гена ADRB1: Gly389Arg и Gly49Ser. Активно изучается влияние носительства полиморфного маркера Gly389Arg на гипотензивное действие  $\beta$ -адреноблокаторов у пациентов с АГ. Так, у пациентов, несущих аллель Arg389, отмечается более интенсивное снижение артериального давления (АД) при однократном приеме атенолола [21]. В другом исследовании [22] было показано, что у пациентов с генотипом ArgArg отмечалось в 3 раза большее снижение диастолического АД при однократном приеме метопролола по сравнению с лицами с генотипом GlyGly. Этот феномен был продемонстрирован и при длительном применении метопролола. Причем в этом исследовании было показано, что метопролол при длительном применении был наиболее эффективен у пациентов с АГ, которые являются одновременно гомозиготами ArgArg и SerSer. У носителей аллеля 389Arg метопролол в большей степени снижает смертность пациентов с хронической сердечной недостаточностью по сравнению с лицами, не имеющими данный аллель [23].

**Генетические аспекты индивидуальной чувствительности к диуретикам.** При АГ, наряду с  $\beta$ -блокаторами, диуретики также относятся к ЛС первой необходимости. Замена одного нуклеотида в гене  $\alpha$ -аддуцина (ADD1), приводящего к замене Gly на Trp в позиции 460 в молекуле белка (Gly460Trp полиморфизм), вызывает изменения реабсорбции ионов в почечных канальцах [24]. Пациенты с генотипом Trp/Trp, принимавшие гидрохлортиазидные ЛС на протяжении двух месяцев, отличались более значительным снижением среднего АД по сравнению с гомозиготами по Gly. У гетерозигот также отмечено более значимое снижение давления крови после теста на солечувствительность, что подтверждает важность определения присутствия Trp аллеля для идентификации пациентов, которым необходимо ограничивать потребление соли [25].

Доказана роль однонуклеотидной замены в  $\beta$ 3 субъединице гена G-белка (825 C/T) в

предопределении чувствительности АД к соли. При обследовании 197 афроамериканцев и 190 европейцев с АГ, принимавших гидрохлортиазид (25 мг/сут) в течение 1 месяца, установлено, что более существенное снижение как систолического, так и диастолического давления происходит при ТТ генотипе. Более значимый гипотензивный эффект диуретиков отмечен у афроамериканцев. Отличия обусловлены разной степенью распространенности мутаций среди представителей разных этнических групп и рас [26].

**Генетические аспекты индивидуальной чувствительности к ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента.** Ангиотензинпревращающий фермент (АСЕ) - протеаза, контролирующая образование ангиотензина II из ангиотензина I. Описан ряд полиморфизмов в гене АСЕ. Один из них обусловлен присутствием (insertion) или отсутствием (deletion) элемента Alu размером 287 пн в интроне 16 [27]. Показано, что полиморфный маркер I/D ассоциирован с уровнем фермента АСЕ в крови, лимфе и тканях (в том числе и в миокарде). Активность АСЕ сравнительно выше у гомозигот по аллелю D, чем у гетеро- и гомозиготных носителей аллеля I.

Существенное влияние на гипотензивную терапию отмечено при исследовании сочетания I/D полиморфизма гена АПФ и гена аддуцина. Гомозиготы по D аллелю гена АПФ и Gly460 гена аддуцина практически были невосприимчивы к терапии диуретиками [28].

Большинство исследователей при попытках найти связь между аллелем D гена АСЕ и антигипертензивным эффектом ингибиторов АСЕ получили отрицательный результат как при коротких курсах терапии, так и при длительном применении [29, 30]. Интересно отметить, что эффект влияния на степень регрессии левого желудочка при терапии эналаприлом наиболее выражен у пациентов с генотипом DD полиморфного маркера I/D гена АСЕ. Улучшение диастолического расслабления левого желудочка также ассоциирован с носительством генотипа DD [31].

Внедрению фармакогенетического теста в клиническую практику всегда предшествует

серия клинико-фармакогенетических исследований. Сначала необходимо найти и доказать наличие ассоциации между носительством конкретного аллельного варианта того или иного гена и неблагоприятным фармакологическим ответом на определенное ЛС (развитие НЛР или недостаточная эффективность). После чего разрабатывают тактику фармако-терапии в зависимости от результатов фармакогенетического теста. После этого необходимо провести специальные клинические испытания, в которых сравнивались бы эффективность и безопасность ЛС при традиционном подходе и с учетом результатов фармакогенетического теста. Немаловажным аспектом является изучение и фармакоэкономического преимущества применения ЛС с учетом результатов фармакогенетического теста [2].

### Заключение

Преимущества фармакогенетических тестов, в основе которых лежит выявление аллельных вариантов генов системы биотрансформации и транспортеров ЛС, определяющих фармакологический ответ (генотипирование пациентов):

- 1) тест не требует приема ЛС-маркеров, т.е. может прогнозировать фармакологический ответ еще до приема ЛС;
- 2) необходим однократный забор крови или другого биологического материала (например, соскоб с внутренней поверхности щеки) в любое время;
- 3) тест основан на полимеразной цепной реакции и не требует определения в нескольких временных «точках»;
- 4) результаты не изменяются в течение всей жизни, что создает перспективу для составления т.н. «фармакогенетического паспорта» пациента;
- 5) тесты оценивают только «генетический компонент», влияющий на фармакологический ответ;
- 6) тесты относительно недороги и не требуют оборудования для выполнения полимеразной цепной реакции;
- 7) с помощью этих тестов можно проводить крупные популяционные исследования [32].

Фармакогенетика открывает новые возможности в осуществлении индивидуализованного подбора лечения путем создания «молекулярного профиля» болезни для каждого пациента. Такой подход со временем позволит заранее определить пациента, для которого то или иное ЛС будет эффективным, не будет иметь побочных или токсических эффектов и осуществит оптимальное действие на другие органы и системы. Кроме того, развитие данного направления неизменно приведет к совершенствованию и фармакологических подходов к лечению путем создания более специфичных ЛС на основе значения молекулярных особенностей пациентов.

### Литература

1. Полиморфизм гена CYP2C9: клинико-фармакологические аспекты / Д.А. Сычев [и др.] // Медицинская генетика. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 98-102.
2. Клиническая фармакогенетика / Д.А. Сычев [и др.]. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 248 с: ил.
3. Кардиоваскулярная профилактика в действии / Р.Г. Оганов [и др.] // Кардиология. – 2011. – №1. – С. 47-49.
4. Генетический полиморфизм при ишемической болезни сердца / А.А. Зайкина [и др.] // Кардиология. – 2008. – Т. 48, №1. – С. 62-65.
5. Apolipoprotein E genotype affects plasma lipid response to atorvastatin in a gender specific manner / J. Pedro-Botel [et al.] // Atherosclerosis. – 2001. – Vol. 158. – P. 118-193.
6. Pharmacogenetics of HMG-CoA reductase inhibitors: exploring the potential for genotype-based individualization of coronary heart disease management / K. Kajinami [et al.] // Atherosclerosis. – 2004. – Vol. 177. – P. 219-234.
7. Mangravite, L.M. Clinical implications of pharmacogenomics of statin treatment / L.M. Mangravite, C.F. Thorn, R.M. Krauss // Pharmacogenomics J. – 2006. – № 6. – P. 360-374.
8. ApoE gene polymorphisms and response to statin therapy / E. Zintzaras [et al.] // Pharmacogenomics J. – 2009. – № 9. – P. 248-257.
9. Davidson, N.O. Apolipoprotein B: mRNA editing, lipoprotein assembly, and presecretory degradation / N.O. Davidson, G.S. Shelness // Ann Rev Nutr. – 2000. – Vol. 20. – P. 169-193.
10. Apo A1 promoter polymorphism influences basal HDL-cholesterol and its response to pravastatin therapy / C. Lahoz [et al.] // Atherosclerosis. – 2003. – Vol. 168. – P. 289-295.
11. Common hepatic lipase gene promoter variant determines clinical response to intensive lipid-lowering treatment / A. Zambon [et al.] // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 792-798.
12. Heterozygous familial hypercholesterolaemia: the influence of the mutation type of the low-density-lipoprotein receptor gene and PvuII polymorphism of the normal allele on serum lipid levels and response to lovastatin treatment / A.F. Vuorio [et al.] // J Intern Med. – 1995. – Vol. 237. – P. 43-48.
13. The microsomal triglyceride transfer protein gene-493T variant lowers cholesterol but increases the risk of coronary heart disease / H. Ledmyr [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – №19. – P. 2279-2284.
14. Lagrost, L. Regulation of cholesteryl ester transfer protein (CETP) activity: review of in vitro studies / L. Lagrost // Biochem Biophys Acta. – 1994. – Vol. 215. – P. 209-236.
15. Common genetic variation of the cholesteryl ester transfer protein gene strongly predicts future cardiovascular death in patients with coronary artery disease / S. Blankenberg [et al.] // Atherosclerosis. – 2003. – Vol. 168, № 2. – P. 289-295.
16. Клиническая фармакогенетика β-адреноблокаторов: возможности повышения эффективности и безопасности терапии / Д.А. Сычев [и др.] // Сердце. – 2006. – № 3. – С. 162-165.
17. Кукес, В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты / В.Г. Кукес. – М.: Реафарм, 2004. – 144 с.
18. Impact of the ultrarapid metabolizer genotype of cytochrome P4502D6 on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics / J. Kirchheiner [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. – 2004. – Vol. 76, № 4. – P. 302-312.
19. Influence of the cytochrome P4502D6\*4 allele on the pharmacokinetics of controlled-release metoprolol / R. Koytchev [et al.] // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 1998. – Vol. 54, № 5. – P. 469-474.
20. Increased frequency of cytochrome P4502D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects / H. Wuttke [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 72, № 4. – P. 429-437.
21. A common beta1-adrenergic receptor polymorphism (Arg389Gly) affects blood pressure response to beta-blockade / G.G. Sofowora [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. – 2003. – Vol. 73, № 4. – P. 366-371.
22. Beta1-adrenergic receptor polymorphisms and antihypertensive response to metoprolol / J.A. Johnson [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. – 2003. – Vol. 74, № 1. – P. 44-52.
23. An evaluation of the beta-1 adrenergic receptor Arg389Gly polymorphism in individuals with heart failure: a MERIT-HF sub-study / H.L. White [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2003. – № 4. – P. 463-468.
24. Polymorphisms of alpha-adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension / D. Cusi [et al.] // Lancet. – 1997. – Vol. 349. – P. 1353-1357.
25. Минушкина, Л.О. Индивидуальная чувствительность к антигипертензивным препаратам: генетические аспекты / Л.О. Минушкина, Д.А. Затеишиков, Б.А.

- Сидоренко // Кардиология. – 2005. – № 7. – С. 58 - 65.
26. C825T polymorphism of the G protein beta(3)-subunit and antihypertensive response to thiazide diuretic / S.T. Turner [et al.] // Hypertension. – 2001. – Vol. 37. – P. 739-743.
27. Marian, A.J. Genetic markers: Genes involved in human hypertension / A.J. Marian // J. Cardiovasc. Risk. – 1997. – Vol. 4, № 5. – P. 341-345.
28. Sciarrone, M.T. ACE and a-Adducin polymorphism as marker of individual response to diuretic therapy / M.T. Sciarrone., P. Stella, C. Barlassina // Hypertension. – 2003. – Vol. 41. – P. 398.
29. Prediction of patient response to antihypertensive drugs using genetic polymorphism: investigation of the renin-angiotensin system genes / C. Dudley [et al.] // J. Hypertens. – 1996. – Vol. 14. – P. 259-262.
30. Renin-angiotensin system gene polymorphism influence blood pressure and the response to angiotensin converting enzyme inhibition / A. Hingorani [et al.] // J. Hypertens. – 1995. – Vol. 13. – P. 1602-1609.
31. Sasaki, M. 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 / M. Sasaki, T. Oki, A. Iuchi // J. Hypertens. – 1996. – Vol. 14. – P. 1403-1408.
32. Клиническая фармакогенетика системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств: дань моде или прикладное направление? / Д.А. Сычев [и др.] // Pacific Medical Journal. – 2006. – № 4. – С. 21-26.

Поступила 21.11.2011 г.

Принята в печать 02.12.2011 г.