

Генетика на артериалната хипертония (част 3)

Доц. Борислав Георгиев, доц. Елина Трендафилова, доц. Тошо Балабански, проф. Нина Гочева
Национална кардиологична болница

Фармакогенетика на антихипертензивната терапия

Един от водещите мотиви на генетичните проучвания на есенциалната хипертония е разработването на нови терапевтични режими и диагностични тестове за прогнозиране на отговора на пациентите към антихипертензивната терапия. Фармакогенетиката може да бъде определена като наука, която изследва ролята на генетиката по отношение на отговора към медикаментозна терапия. По-малко от 40% от пациентите с хипертония имат контролирано артериално налягане. Отговорът на пациентите към един и същи антихипертензивен медикамент често е вариабилен и не може да бъде прогнозиран еднозначно. Един и същи клас медикаменти не е еднакво ефективен при всеки пациент и може да предизвика значими странични ефекти при някои пациенти и дори смърт. Някои от различията се дължат на индивидуални характеристики на пациентите, като възраст, пол, тегло, специфика на болестта или съпътстващи медикаменти. Освен това се смята, че интериндивидуалната вариация в отговора към медикамента може да се дължи и на генетични фактори.

Развитието на фармакогенетиката при хипертонията все още е на ранен етап. Броят на проучванията е ограничен и резултатите от тях са систематизирани от Koortmans et al. (2003)⁸⁹. Във фармакогенетичните проучвания на хипертонията понижението на артериалното налягане е използвано като сурогатен маркер за прогноза на отговора към медикаментозната терапия въз основа на гене-

тичните полиморфизми. Понижение на артериалното налягане и връзката му със специфичен генотип е съобщена за полиморфизми на ангиотензиноген, ACE, α -адуцин, GNB3 и натриевото епително каналче. Аелите 26A и 235T на ангиотензиногеновия ген са асоциирани с повишен отговор към терапия с атенолол и ирбесартан. Носителите на аела 235T на гена за ангиотензиноген имат и повишен отговор към ACE-инхибитори. Инсерционно-делеционните полиморфизми на ACE са асоциирани с повишен отговор към ACE-инхибитори, хидрохлоротиазид, бета-блокери и ангиотензин-рецепторни блокери. Носителите на полиморфизма 460Tgr за α -адуцин имат по-изразен отговор към остра и хронична терапия с фуросемид или хидрохлоротиазид. Носителите на полиморфизма GNB3 825T имат повишен отговор към клонидин и хидрохлоротиазид. Полиморфизмът T594M на гена за натриевото епително каналче е асоцииран с повишен отговор към амилориг⁸⁹.

ДНК-микротестовете бяха въведени във фармакогенетиката за изследване на хипертонията. В пилотно проучване на този метод бе изследван панел от 74 единични нуклеотидни полиморфизми от 25 гена, свързани с артериалното налягане, при 97 пациенти с хипертония⁹⁰. Гените, селектирани за анализа, бяха избрани въз основа на функцията им в РААС, адренергичната, ендотелната система и липидния метаболизъм. Единичните нуклеотидни полиморфизми са селектирани според ролята им в регулацията на артериалното налягане въз основа на данни от по-ранни проучвания. Микробазовата генотипизираща система има потенциал да анализира множество единични нуклеотидни полиморфизми в един и същи момент.

В това проучване подгрупа от пациенти с хипертония от проучването Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs. Atenolol (SILVHIA) са рандомизирани към терапия с атенолол (β_1 -адренергичен блокер) или ирбесартан (блокер на ангиотензиновия рецептор тип 1) и са проследени по отношение на понижението на артериалното налягане в резултат на терапията. Резултатите показаха, че варианти на гените за α_2 - и β_2 -адренергичния рецептор могат да бъдат използвани като предиктори на отговора към атенолол и че варианти на гените за ангиотензиноген, ACE и алдостерон-синтазата са асоциирани с по-изразен отговор към ирбесартан. През 2004 г. друго проучване, проведено от същите изследователи и със същата технология, изследва хипотезата генни варианти за РААС да са в асоциация с антихипертензивните ефекти на някои медикаменти. В това проучване 97 пациенти са рандомизирани към терапия с атенолол или ирбесартан за 12 седмици, след което са генотипизирани по отношение на 30 единични нуклеотидни полиморфизми в 7 гена на РААС и са тествани за асоциация на антихипертензивния отговор към специфична антихипертензивна терапия⁹¹. Резултатите показаха, че специфични генни варианти на ангиотензиногеновия ген (26A и 235T) са асоциирани с по-изразена редукция на артериалното налягане в отговор на терапията с атенолол в сравнение с ирбесартан^{91,92}.

Резултатите от фармакогенетичните проучвания са насърчаващи, но са предварителни. По отношение на много от изследваните полиморфизми има противоречиви резултати. Например в пилотното проучване, описано по-горе, полиморфизмите на гена за ангиотензиноген са асоциирани с отговор към ирбесартан, но в друго проучване същият полиморфизъм е асоцииран с отговор към атенолол. И двете проучвания са проведени при малки извадки от една и съща популация. Фармакогенетичните проучвания имат същите ограничения, както и генетичните асоциационни проучвания – малък размер на извадката и изследване на малък брой единични нуклеотидни полиморфизми в няколко гена. Следователно резултатите от тези проучвания трябва да бъдат потвърдени от големи проспективни проучвания. Въпреки тези ограничения обаче, резултатите от първите проучвания показват потенциала на генотипирането на единичните нуклеотидни полиморфизми като фармакогенетичен инструмент в антихипертензивната терапия.

Данните показват, че отговорът на артериалното налягане и прогнозата, асоциирани с антихипертензивната терапия, са под контрола на генетични фактори. Съществува голям интерес към

разработването на фармакогенетични стратегии, които да подпомагат клинициста в избора на оптимална терапия въз основа на генетичния профил на пациентите. Въпреки че са проведени много фармакогенетични проучвания на антихипертензивната терапия, резултатите са противоречиви.

Няколко добре проучени проблеми по отношение на безопасността на антихипертензивни медикаменти имат генетична основа. Така например развитието на лупус-подобен синдром при терапия с хигралазин може да бъде обяснен с генотипни разлики в N-ацетилтрансферазата – хората с висока активност на ензима (бързи ацетилатори) могат да приемат по-големи дози и рядко развиват синдром, докато бавните ацетилатори имат много по-висок риск от развитие на синдром, дори при дози, по-ниски от 400 mg дневно. Тъй като изследването на генотипа и фенотипа на пациента по отношение на този ензим не се извършва рутинно в клиничната практика, на практика се назначава терапия с доза под 400 mg за всички пациенти. Съществуват още показателни примери в други области на медицината, при които претерапевтичното генетично изследване е от полза и някои от тях се препоръчват от големите здравни организации. Няколко генни полиморфизми за тиопурин-S-метилтрансферазата прогнозира отговора на костния мозък към 6-меркаптопурин, азатиоприн и 6-тиогуанин. Около 11% от хората имат понижена активност на този ензим, а 0.3% имат много ниска активност; тези отношения съответстват добре на наблюдението, че при около 10% от хората, приемащи стандартна доза 6-меркаптопурин, се наблюдава костномозъчна супресия, а при по-малко от 1% от пациентите се развива тежка панцитопения⁹³. Полезно е да се измери активността на тиопурин-S-метилтрансферазата или да се изследват единичните нуклеотидни полиморфизми, които са асоциирани с дефицит на ензима; FDA препоръчва рутинно изследване на този ензим преди решението за назначаване на 6-тиогуанин в дадена доза⁹⁴. Други примери са иринотекан (за който генетичният тест за варианта UGT1A1*28 прогнозира развитието на тежка неутропения)⁹⁵ и абакавир (за който генетичният тест за алела HLA-B*5701 прогнозира тежки реакции на свръхчувствителност)⁹⁶. Тези генетични асоциации със сигурността на терапията са по-прости от изследването на медикаментозната ефективност, но са проведени множество изследвания за прогнозиране на изхода, включително на антихипертензивния отговор и ефективността в превенцията на клиничните инциденти, като инсулт, миокарден инфаркт и сърдечно-съдова смърт.

Фармакогенетика на хипертонията

Проучванията, проведени през последните години, илюстрират последните открития и предизвикателствата, с които се срещат изследователите. Проучванията, включващи проспективен и ретроспективен анализ, варират от малки клинични изследвания до големи популационни проучвания. В тези проучвания са изследвани терапевтични режими с пет класа антихипертензивни медикамента.

Продължителността на терапията варира от няколко седмици за проследяване на антихипертензивния отговор до десетилетие при проследяване на клиничния сърдечно-съдов изход. Всички разглеждани проспективни проучвания включват участници с предлежаща хипертония или анамнеза за сърдечно-съдов инцидент. Съобщават се асоциации с 16 различни гена. Едно проучване изследва дали специфичните комбинации на варианти от три гена си взаимодействат с терапията и са асоциирани с диференциален антихипертензивен ефект. Само

Генен вариант	Асоциация
ACE: ID	Липсва асоциация
ADD1: Gly460Trp	Т-носителите имат сигнификантно по-изразена редукция на артериалното налягане при терапия с хидрохлоротиазид от GG-носителите
ADD1: Gly460Trp	Липсва асоциация
ADRB1: 7 SNPs	Две единични нуклеотидни последователности (rs17875422, rs2429511) в β_1 -рецепторите взаимодействат с бета-блокадата при миокарден инфаркт и инсулт
ADRB1: Gly389Arg	Липсва асоциация
ADRB1: Ser49Gly, Arg389Gly	Хомозиготите за Ser49 показват несигнификантно по-добър отговор към бисопролол; липсва асоциация при Arg389Gly
ADRB1: Ser49Gly, Arg389Gly	Липсва асоциация
ADRB2: 5 SNPs	Липсва асоциация
ADRB2: Cys19Arg, Gly16Arg, Gln27Glu	Липсва асоциация
ADRB2: Gly16Arg, Gln27Glu	Липсва асоциация
ADRB3: Trp64Arg	Липсва асоциация
AGT: -6 A/G	Липсва асоциация
AGT: Met235Thr	Липсва асоциация
AGTR1: C573T	Рискът за миокарден инфаркт при терапия с ACE-инхибитори се повишава при носители на С-алел за ангиотензиновия рецептор тип 1; липсва асоциация за инсулт при терапия с ACE-инхибитори и бета-блокери
AGTR1: A1166C	Липсва асоциация
AGTR1: C5245T	Плазмената концентрация на ирбесартан е свързана с промяна в систолното артериално налягане за носителите на ТТ, но не и за други генотипове
BDKRB2: ID	Липсва асоциация
CYP11B2: -344 C/T	Липсва асоциация
CYP2C9: *1*2, *1*3	Липсва асоциация
GNB3: A3882C, G5249A, Ser5500Ser	В група от мъже и жени основните алели са асоциирани с понижаване на систолното артериално налягане; при жени основните алели са асоциирани с понижаване на систолното и диастолното налягане
GNB3: C825T	Липсва асоциация
KCNMB1: Glu65Lys	Терапията с бета-блокери води до понижаване на артериалното налягане при носителите на алела Lys65
NEDD4L: rs4149601	Липсва асоциация
NOS3: -786T>C, Glu298>Asp	Т-алелът на -786T>C е асоцииран с по-добър антихипертензивен контрол при контролите; нито един вариант не показва асоциация при случаите, независимо от терапията
NPPA: T2238C, G664A	Носителите на С-алела имат по-благоприятен сърдечно-съдов изход при терапия с хлорталидон; носителите на ТТ имат по-благоприятен изход при терапия с амлодипин; липсва асоциация за G664A
WNK1: 5 SNPs	Липсва асоциация
ADD1: NEDD4L, WNK1, комбинация от 7 варианта	Пациентите със специфична комбинация от варианти имат сигнификантно по-изразено понижаване на систолното артериално налягане в сравнение с другите комбинации
ADRB1: Ser49Gly-Arg389Gly хаплотипове	Носителите на хаплотипа Ser49-Arg389 имат повишена смъртност при терапия с верапамил, но не и при терапия с атенолол
ADRB1: 7-SNP хаплотипове	Липсва асоциация
ADRB1: Ser49Gly-Arg389Gly хаплотипове	Липсва асоциация
ADRB2: Gln27Glu-Arg16Gly-Arg175Arg хаплотипове	Липсва асоциация
ADRB2: 5-SNP хаплотипове	Липсва асоциация
ADRB2: Cys19Arg-Gly16Arg-Gln27Glu хаплотипове	Липсва асоциация
GNB3: A3882C-G5249A-Ser5500Ser хаплотипове	В група от мъже и жени липсва асоциация на 8 седмици; при жени хаплотиповете са асоциирани с понижаване на диастолното налягане
Цялостно геномно изследване, 100К единични нуклеотидни полиморфизми	Единичните нуклеотидни полиморфизми и хаплотиповете при LYZ и YEATS4 са асоциирани с отговор на диастолното налягане към терапия с хидрохлоротиазид

Табл. 4. Резултати от фармакогенетични проучвания

три проучвания включват анализ на хаплотипа (тоест, комбинация от варианти на множество локуси, които се предават заедно, върху една и съща хромозома). Едно проучване съобщава данни от популация с 389 участници и изследвани 100 000 единични нуклеотидни полиморфизми. В табл. 4 са представени данните от тези проучвания, систематизирани по ген и вариант.

Гени, асоциирани с ренин-ангиотензин-алдостероновите системи

Вариантите на гените за ангиотензин I-конвертиращия ензим 1 (пептидилпептидаза А, ACE), ангиотензиногена (серпин-пептидазен инхибитор), ангиотензиновия рецептор II тип 1, брадикининовия рецептор и цитохром P450, фамилия 11, субфамилия В, полипептид 2 (CYP11B2) са изследвани по отношение на различни антихипертензивни стратегии и различни клинични изходи. Три нови проучвания изследват вариант на инсерция-делеция на ACE, едно по отношение на краткосрочния антихипертензивен отговор към ACE-инхибитор⁹⁷, второто – дългосрочната промяна на артериалното налягане, както и честотата на инсулта, миокардния инфаркт и смъртността при терапия с бета-блокери или ангиотензин-рецепторен антагонист (АРБ)⁹⁸, и третото – честотата на инсулта и миокардния инфаркт в отговор на ACE-инхибитор или бета-блокери⁹⁹.

Нито едно от тези проучвания не съобщава за значима асоциация с терапията. Данните за ACE-инхибиторите са съпоставими с данните от по-ранно проучване с лизиноприл¹⁰⁰, по-ранно проучване обаче съобщи за сигнификантна асоциация между терапията с фазиноприл и ACE¹⁰¹. Вариантите на ангиотензиногена (-6 A/G и Met235Thr) са изследвани по отношение на антихипертензивния отговор и сърдечно-съдовата болест в контекстна на ACE-инхибицията и бета-блокадата и не са съобщени сигнификантни фармакогенетични асоциации^{97, 98}. Не съществуват по-ранни подобни проучвания. Пет по-нови проучвания изследват фармакогенетичната асоциация с варианти на гена за ангиотензиновия рецептор тип 1. Вариант C573T взаимодейства с терапията с ACE-инхибитори – носителите на С-алел имат редуциран риск от миокарден инфаркт при терапията в сравнение с ТТ-хомозиготите⁹⁹. Полиморфизмът C573T не е изследван по-рано в същия контекст. При пациенти, хомозиготни по алела Т на варианта C5245T на ангиотензиновия рецептор тип 1, плазмената концентрация на ирбесартан е свързана с промяна в систолното артериално налягане; това не се отнася за другите генотипове. Този полиморфизъм не е изследван по-рано в съпоставими

условия. Нито едно от трите проучвания на A1166C не установява сигнификантна генотипна асоциация с терапията с ACE-инхибитори⁹⁷ или генотипни или фенотипни асоциации в контекста на бета-блокадата и терапията с АРБ⁹⁸. По-ранни проучвания на полиморфизма на A1166C с различни медикаменти дават несъпоставими резултати. Вариант на инсерция-делеция на BDKRB2 – ген, който има отношение към функцията на АРБ, не показва асоциация по отношение на терапията с АРБ или бета-блокери⁹⁸. Вариант на CYP11B2 – ген, кодиращ стероид, необходим за синтеза на алдостерона, не установи взаимодействия с терапията с фозиноприл в отговора на артериалното налягане към медикамента⁹⁷, нито генотипни и фармакогенетични взаимодействия в проучване, изследващо сърдечно-съдовия изход и отговора на артериалното налягане към терапия с АРБ или бета-блокери⁹⁸. Този вариант не е изследван по-рано в подобен контекст.

В заключение, авторите установяват, че гени, които са най-широко изследвани – като гените за ACE и ангиотензиноген, нямат значими асоциации, а някои гени, чиито проучвания започнаха наскоро (AGT1R), показаха сигнификантни асоциации.

Гени, асоциирани със симпатиковата нервна система и съдовия тонус

За разлика от ренин-ангиотензин-алдостероновата система, фармакогенетичните изследвания са по-обещаващи за гените, които регулират съдовия тонус. Проучване на Lemaitre et al.¹⁰², изследващо миокардния инфаркт и исхемичния инсулт при терапия с бета-блокери, предоставиха данни за фармакогенетичната роля на индивидуалните полиморфизми и хаплотипи на адренергичните β_1 - и β_2 -рецептори. Нито един от петте единични нуклеотидни полиморфизми или хаплотиповете, изградени от тези полиморфизми, при β_2 -рецепторите не е асоцииран с изследваните изходи. Два от седемте единични нуклеотидни полиморфизми при β_1 -рецепторите (rs17875422, rs2429511) взаимодействат с терапията и са свързани с различен изход по отношение на миокардния инфаркт и инсулта. Suonsyrja et al.¹⁰³ съобщават за отговор на амбулаторното артериално налягане към бизопролол при хомозиготите за Ser49 за β_1 -рецептора, който не е сигнификантен. Nordestgaard et al.⁹⁸ и Filigheddu et al.¹⁰⁴ не установяват асоциация между терапията с лосартан и ателолол и артериалното налягане и сърдечно-съдовите инциденти. По-ранни проучвания на β_1 -рецептора съобщиха за сигнификантна асоциация между изследваните тук варианти и бета-блокадата по отношение на понижението на артериално-

то налягане¹⁰⁵. По отношение на β_2 -рецепторите, резултатите на Lemaitre et al.¹⁰² са съпоставими с резултатите от други проучвания^{98, 103, 104} и по-ранни наблюдения¹⁰⁶. Raszowski et al.¹⁰⁷ изследват хаплотиповете на β_1 - и β_2 -рецепторите в проучване на ефектите на атенолол и верапамил по отношение на смъртността, нефаталните миокардни инфаркти и нефаталните инсулти. Те установяват, че смъртността е значително по-висока при лица с хаплотип за β_1 -рецептора Ser49-Arg389 на терапия с верапамил, но не и при тези на терапия с атенолол^{10, 7}. Проучване на краткосрочния отговор на артериалното налягане към бета-блокадата и хаплотиповете на β_1 - и β_2 -рецепторите не показва асоциация. Няколко по-ранни проучвания^{105, 108} на хаплотипа Ser49-Arg389 съобщават за сигнификантна асоциация; подобни са данните и на Raszowski et al.¹⁰⁷; сравненията между отделните проучвания обаче са трудни, поради различните терапевтични протоколи. По-ново проучване на β_3 -рецепторния вариант Trp64Arg и лосартан и терапията с атенолол и лосартан по отношение на артериалното налягане, сърдечната честота, миокардния инфаркт и сърдечно-съдовата смърт не установи сигнификантни асоциации⁹⁸ и тези резултати са съпоставими с по-ранни резултати¹⁰⁹. В анализ на 2594 лица без анамнеза за сърдечно-съдова болест, Kelley-Hedger et al.¹¹⁰ установяват, че алелът Lys65 на варианта Glu65Lys за калций-активирано калиево каналче от субфамилия М β 1 (KCNMB1) е асоциирано с по-изразено понижаване на артериалното налягане при терапия с бета-блокери в сравнение с хомозиготите по Glu65. KCNMB1 е отговорен за гладкомускулния тонус и невроналната възбудимост чрез ефекта си върху проводимостта, волтажа и калций-чувствителните калиеви канали. Трудно е да бъде преценена съпоставимостта на резултатите с други проучвания на гена KCNMB1 поради разликите в терапевтичния протокол.

Гени, асоциирани с йонния транспорт и водния баланс

Гените, регулиращи йонния транспорт и водния баланс, са обещаващо поле за проучванията и до момента има съобщения за пет различни гени от фармакогенетични проучвания на хипертонията. Вариантът Gly460Trp агуцин 1(α) е асоцииран с антихипертензивния отговор към хидрохлоротиазид (HCTZ)¹¹¹. В проучване със случаи и контроли, изследващо Gly460Trp варианта за агуцин 1(α) и антихипертензивния отговор, Manunta et al.¹¹² установяват, че носителите на алела Trp имат сигнификантно по-изразена редукция с HCTZ в сравнение с лицата с GlyGly. Van Wieren-de Wijer et al.¹¹³ (в

проучване с диуретици и други антихипертензивни класове медикаменти по отношение на миокардния инфаркт) и Nordestgaard et al.⁹⁸ (в проучване на бета-блокери и АРБ по отношение на артериалното налягане, сърдечната честота и сърдечно-съдовите инциденти) не съобщават за значима асоциация с Gly460Trp. Manunta et al.¹¹² също изследват асоциациите на експресирания от невроналните клетки фактор, инхибиран в процеса на развитието (NEDD4L) (rs4149601), и WNK лизин-гефицитна протеин-киназа 1 (WNK1) и не установяват фармакогенетични асоциации. В нов анализ тези автори оценяват и асоциациите на комбинациите на тези генни варианти. Наблюдавана е сигнификантна тенденция за понижаване на артериалното налягане при различните комбинации от генотипове. Два варианта за натриуретичен пептид тип А са изследвани в сравнително проучване с хлорталидон, доксазосин, амлодипин и лизиноприл за 6-месечен период по отношение на отговора на артериалното налягане и дългосрочния сърдечно-съдов изход. Въпреки че не са установени фармакогенетични вариации за варианта G664A, носителите на алела T2238C имат по-благоприятен сърдечно-съдов изход при терапия с хлорталидон в сравнение с носители на алела TT на терапия с амлодипин¹¹⁴. Тези полиморфизми не са изследвани по-рано в директни сравнителни проучвания. В проучване със случаи и контроли Raszowski et al.¹¹⁵ изследват взаимодействието между два варианта (-786T>C, Glu298Asp) на гена за синтеза на азотния оксид и терапията с атенолол и верапамил по отношение на антихипертензивния контрол, смъртността, нефаталните миокардни инфаркти и нефаталните инсулти. Те установяват, че алелът T на -786T>C е асоцииран с по-добър антихипертензивен ефект при контролите; нито един от вариантите обаче не е асоцииран със статуса на случаите, независимо от лечението¹¹⁵.

Други гени

Цитохром P450, субфамилия IIC, полипептид 9 (кодиран от CYP2C9), е основната изоформа на ензима CYP450, метаболизираща медикаменти, която има отношение и към метаболизма на АРБ. Nordestgaard et al.⁹⁸ не установяват асоциация с *1, *2 и *3 вариант и сърдечно-съдовия изход, сърдечната честота и артериалното налягане в проучването си с лосартан. Гуанин-свързващият протеин β 3 (кодиран от GNB3) участва в трансмембранните сигнални пътища и по-ранни проучвания показаха, че някои варианти могат да прогнозираят отговора към диуретици. Две нови проучвания изследват асоциацията между

варианти на GNB3 и терапията с бета-блокери и АРБ по отношение на артериалното налягане и сърдечно-съдовия изход^{98, 104}. Nordestgaard et al.⁹⁸ не съобщават за асоциация между варианта С825Т и терапията с лосартан или атенолол. Filigheddu et al.¹⁰⁴ обаче установяват, че основните алели на вариантите А3882С, G5249А и Ser5500Ser са асоциирани с понижаване на систолното артериално налягане в комбинирана по пол популация; при жените основните алели са асоциирани с понижаване на систолното и на диастолното артериално налягане. Хаплотиповете на тези варианти са асоциирани с понижаване на систолното артериално налягане при жени¹⁰⁴. Turner et al.¹¹⁶ установяват, че единичните нуклеотидни последователности и хаплотиповете в гена за лизозим и домейна YEATS, съдържащ гена YEATS4, са асоциирани с понижаване на диастолното артериално налягане при терапия с НСТЗ. Въпреки че тези гени не са изследвани по-рано в същия контекст, авторите смятат, че техните резултати са съпоставими с резултатите от друго проучване¹¹⁷.

Обобщение на новите научни данни

Представените проучвания предоставиха нови фармакогенетични данни, сигнификантни и не-сигнификантни, някои от които са съпоставими, а други – не, с по-ранни генетични проучвания на хипертонията и антихипертензивната терапия. Независимо от това, някои от наскоро проучените гени (напр. GNB3, AGT1R) са обещаващи. Смесените резултати, асоциирани с по-детайлно проучените гени (и оптимизма относно по-малко проучените гени и варианти), трябва да задържат вниманието върху по-добре проучените гени, като ACE и ангиотензиноген, и да насочат проучванията към по-слабо проучени гени, като ангиотензиновия рецептор тип 1 и CYP11B2 за оценка на реалния им потенциал. Авторите отбелязват, че техният консервативен подход за сравнение на нови и по-ранни проучвания води до много заключения със спорна валидност. Тази ситуация е предизвикателство за изследователите – разликите между проучванията се дължат на различни характеристики на популациите, различен период на изчистване, медикаментозен клас, фармакологична форма на медикамента, продължителност на терапията, дефиниция и определяне на фенотипа и др. Поради това е необходима по-висока степен на координация и сътрудничество по отношение на дизайна и имплементацията на фармакогенетичните проучвания, което да доведе до повишение на вероятността за валидни сравнения и достоверни мета-анализи. Разбира се, разликите между проучванията могат и да разширят наши-

те познания за взаимодействията между гените и околната среда. Няколко методологични подхода – и по-специално мултигенния анализ на Manunta et al.¹¹² и анализа на целия геном на Turner et al.,¹¹⁶ предоставят нова научно-изследователска парадигма, която има голям потенциал в тази област.

Бъдещи насоки

Съществуващите данни за антихипертензивната фармакогенетика все още не са достатъчни за включване в клиничната практика. С разработването на тази област обаче генетичният скрининг ще намери своето място в хипертензивната терапия. Прескрипционното генотипизиране намери място в практиката при някои групи състояния. Едно проучване показва, че фармакогенетичните тестове са полезни за началното дозиране на варфарин – с генетичната информация за CYP2C9 и субединица 1 на витамин К-епоксиг-редуктазния комплекс се подобрява оценката на точната начална доза на варфарин в сравнение с използване само на клиничен алгоритъм¹¹⁸. Важно е да се отбележи, че съвременните изследвания се фокусират върху това дали данните от генетичните изследвания подобряват клиничния изход за пациентите в сравнение със стандартната терапия.

Лекарите, желаещи да включат прескрипционните фармакогенетични тестове в практиката си, ще пожелаят да намалят до минимум логистичните стъпки на изпращане на проби за анализ до лабораториите и времето за изчакване на резултатите, преди назначаване на антихипертензивна терапия. Въпреки авангардните генетични тестове, комплексният механизъм на хипертонията и нейните последици ще доведе и до по-комплексни терапевтични модели от простите генетични варианти, вземани в съображение при избора на доза на даден медикамент. Когато дойде времето генетичните тестове да бъдат използвани за направляване на терапията на хипертонията, клиницистите ще трябва да имат познания за правилната интерпретация на генетичните тестове. Това може да се окаже голямо предизвикателство, тъй като клиницистите нямат достатъчна подготовка по генетика. Предизвикателство ще бъде и разработването на инструменти, които да подпомогнат клиницистите в използването на комплексния модел бързо и ефективно, за да бъде назначена бързо и терапията на пациентите с хипертония. Тези инструменти вероятно ще бъдат представени под формата на информационни модели, които да посочват рисковете при множество различни изходи и терапевтични стратегии

за набор от генни варианти. Вместо унифицирана препоръка (която противоречи на новия модел на индивидуализиран подход към пациента), под внимание трябва да бъде взет индивидуалният риск на пациента по отношение на потенциалните изходи (инсулт, миокарден инфаркт, сърдечна недостатъчност и др.). Успешното приложение на фармакогенетичните тестове за хипертония от общопрактикуващите лекари и интернистите – клиницистите, които най-често диагностицират и лекуват хипертонията, зависи от простотата на приложение и лесната интеграция и интерпретация на генетичните данни в комбинация с данните от традиционните тестове.

Разбира се, пациентите, както и клиницистите, ще трябва да се адаптират към парадигмата за индивидуализираната медицина. Няколко проучвания, проведени в Европа през последните няколко години, изследваха гледната точка на пациентите и на лекуващите лекари по отношение на очакваната полза от генетичните тестове от пациентите и особено по отношение на индивидуалното дозиране и редуцирането на страничните ефекти^{119, 120}. Някои пациенти обаче изразяват безпокойството си по отношение на стреса и напрежението, свързани с тестовете и с потенциалното нарушение на личните им права. Пациентите се притесняват и от това дали фармакогенетичните проучвания ще бъдат интерпретирани правилно, обяснени и ефективно използвани от лекуващите им лекари. За да стане реалност индивидуализираната медицина в началната терапия на хипертонията, пациентите трябва да имат позитивна нагласа по отношение на ползата спрямо рисковете, свързани с тези тестове. Може да е от полза подпомагането на пациентите по отношение на разграничаването между генетичните тестове за оценка на общия риск за заболяване и фармакогенетичните тестове за направляване на терапията. Така например тестовете за определяне на риска от развитие на гадено заболяване, например рак, при липса на каквито и да било симптоми, поставят пациента в трудна позиция по отношение на вземането на решения за бъдещето си, без да знае дали наистина ще развие болестта, или не. Обратно, антихипертензивните фармакогенетични тестове могат да бъдат използвани след диагностицирането на болестта с цел по-прецизно направляване на терапията.

Заклучение и бъдещи перспективи

Превенцията на хипертонията и целесъобразното лечение на тази болест продължава да бъде предизвикателство за лекарите по целия свят.

С откриването на генетичния компонент на хипертонията и напредъка на молекулните техники, бяха проведени много проучвания с цел разкриване на генетичните основи на хипертонията. Генетичните изследвания на артериалното налягане хвърлят нова светлина върху молекулните механизми на артериалното налягане и неговия контрол. Въвеждането на резултатите от генетичните изследвания ще окаже огромно влияние върху публичното здраве. Смята се, че това ще доведе до разработване на предклинични диагностични тестове, които могат да идентифицират хората с риск за развитие на хипертония и разработване на по-ефективни антихипертензивни медикаменти.

Най-големият напредък в знанията ни за генетичните взаимодействия, контрола на артериалното налягане и патогенезата на хипертонията идва от проучване на редки моногенни форми на хипертония. Структурата и функцията на гените, отговорни за тези нарушения, стават ясни и се открива директна връзка между генетичния вариант и молекулния механизъм на хипертонията. Откриването на тези генни нарушения разкри и нови пътища и гени, участващи в регулацията на артериалното налягане, и предостави нови инструменти за клинична диагноза и направлявана терапия при тези състояния.

Данните от генетичните проучвания на есенциалната хипертония показват, че хипертонията вероятно е резултат от комплексни взаимодействия между факторите на околната среда и множество гени, всеки от които допринася в малка степен за вариацията на артериалното налягане в популацията. Въпреки комплексната природа на заболяването, известен напредък бе направен в посока на изясняване на генетичните механизми на есенциалната хипертония и гените, които имат отношение към нея. Проучванията на потенциалните гени не успяха да установят гени със силни ефекти върху есенциалната хипертония, но за алелни варианти на много от гените, регулиращи артериалното налягане, бе открита асоциация с хипертонията или артериалното налягане. Много от тези асоциации са слаби, като всеки ген определя само малък процент (1–2%) от интериндивидуалната вариация на артериалното налягане. Повечето от установените асоциации не са ясно изразени и последващи проучвания не успяха да потвърдят всички първоначални резултати.

До момента изследването на потенциални гени бе основният подход в генетичните проучвания на есенциалната хипертония. Технологиите днес позволяват и скрининг на целия геном за гени, предразполагащи към развитие на хипертония. Този метод позволява на изследователите да открият нови гени, асоциирани с есенциалната хипертония. Проведени са множество такива геномни проучвания в различни популации и са открити много потенциални локуси.

Един от най-впечатляващите резултати от тези проучвания обаче е високата степен на хетерогенност между отделните популации. Много малко от изследваните региони в една популация се припокриват с изследваните региони в други популации. Въпреки това, скринингът на целия геном представлява голяма стъпка към откриването на гени на хипертонията. Предизвикателство остава определянето на функцията на новооткритите гени, идентифицирането на генетичните им варианти и оценката на ролята им в патогенезата на хипертонията. До момента няма генетични диагностични тестове за есенциална хипертония.

Фармакогенетичните проучвания на хипертонията са в ранен етап и трябва да се приемат само като основание за създаване на хипотези. Приложението на резултатите от фармакогенетичните проучвания обаче има потенциал да промени драстично терапията на хипертонията. За да бъдат въведени в клиничната практика антихипертензивните фармакогенетични тестове, е необходимо натрупването на солидна база данни. Khoury et al.¹²³ описват четири фази на този процес: Фаза 1 – изследователите се опитват да включат наличните генетични данни в генетичен тест и асоциирани интервенции; Фаза 2 – изследователите започват начални изследвания на валидността и ползата от генетичния тест/интервенция и разработване на насоки за клинично приложение на теста/интервенцията; Фаза 3 – изследователите се опитват да намерят ефективни пътища за имплементиране на насоките в клиничната практика; Фаза 4 – изследователите изследват изхода от генетичния тест/интервенция в реални условия в клиничната практика. Преобладаващата част от изследванията в областта на геномната медицина – не само в областта на хипертонията – са във фаза 1, обикновено за един или два медикамента. Не е ясно дали фармакогенетичните данни ще обхванат повече от един представител от даден медикаментозен клас. Проучванията във фаза 2 до фаза 4 имат значителен клиничен компонент. Прескрипционните генетични тестове няма да достигнат до пациентите в напълно готов вид – лекарите имат уникалния шанс да участват в процеса на навлизането им в практиката. Чрез търсене на нови възможности за участие в клинични про-

учвания, участие в инициативи за разработване на протоколи и стандарти за клиничното приложение на тези тестове и инициативи за информиране на пациентите относно техническите и етичните аспекти на геномния скрининг, клиницистите ще се подготвят по-добре за навлизането в ерата на индивидуализираната терапия на хипертонията. Генетичните тестове трябва да позволят на клиницистите да идентифицират пациентите с хипертония, които с по-голяма вероятност биха отговорили на специфични медикаменти или терапия и биха имали по-нисък риск от странични реакции към медикаментите.

Пълното картографиране на човешкия геном – цел на някои програми и проучвания, като International HarMap project¹²¹, DNA microarray chip technologies¹²², UK Biobank, deCODE, BRIGHT и FBPP, ще позволи разработването на по-мащабни и по-целенасочени генетични проучвания на хипертонията в бъдеще. Проектът Human genome (<http://www.ensembl.org>, <http://genome.ucsc.edu>, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) установи локализацията и ДНК последователността на всички гени в човешкия геном. Проектът HarMap (<http://www.harmap.org>) направи значителна стъпка към идентифицирането на всички общи механизми на генетична вариация в човешкия геном при множество етнически популации. Той осигури инструменти, позволяващи картографирането на асоциацията да бъде приложение към всеки функционален кандидат-ген в генома, към всяко изследване на свързано унаследяване и към сканирането на целия геном за локуси, свързани с предразположение към болестта¹²¹. Въвеждането на евтини нови технологии ще позволи бърза идентификация на единични генни полиморфизми и симултанен анализ на множествени гени в цялата популация.

Програмите UK Biobank (<http://www.ukbiobank.ac.uk>), deCODE (<http://www.decode.com>), BRIGHT (<http://www.brightstudy.ac.uk>) и FBPP (<http://www.sph.uth.tmc.edu/hgc/fbpp>) ще представят на изследователите мощни ресурси за изследване на комплексни заболявания, с повишена статистическа мощност при детекция на малки ефекти и способност за анализ на различни подгрупи пациенти.

Книгопис

1. Flint, J., Valdar, W., Shifman, S. and Mott, R. Strategies for mapping and cloning quantitative trait genes in rodents. – *Nat. Rev. Genet.*, №6, 271–286.
2. Ward, R. Familial aggregation and genetic epidemiology of blood pressure. In: Laragh JH, Brenner, BM, eds. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. New York: Raven Press, 1995.
3. Biron, P, Mongeau, J. G. Familial aggregation of blood pressure and its components. – *Pediatr Clin North Am*, 1978, №25, 29–33.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.