

ФАРМАКОГЕНЕТИКА НА АНТИХИПЕРТЕНЗИВНИ ЛЕКАРСТВА

Н. БОЯДЖИЕВА^{1,2}, М. ВАРАДИНОВА¹ И Р. МЕТОДИЕВА¹

¹Катедра по фармакология и токсикология, Медицински факултет, Медицински университет – София;

²Българска академия на науката и изкуствата – София

PHARMACOGENETICS OF ANTIHYPERTENSIVE DRUGS

N. BOYADJIEVA^{1,2}, M. VARADINOVA¹ AND R. METODIEVA¹

¹Department of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty, Medical University – Sofia

²Bulgarian Academy of Science and Arts – Sofia

Резюме. Фармакогенетика е важен раздел на фармакология и фармакотерапия на сърдечно-съдови заболявания. Изследванията върху фармакогенетика подкрепят индивидуализираната терапия на пациентите. Около 50 клинични проучвания са документирани за фармакогенетични механизми на различни антихипертензивни лекарства. Анализът на публикуваните резултати е представен в настоящия обзор. Ренин-ангиотензин-алдостерон системата (RAAS) е един от кандидатите за приложение на прогреса във фармакогенетика на хипертония. През последните две десетилетия се документираха генетични варианти на RAAS, които бяха проучвани и тествани за ролята им в лечението на хипертония с различни медикаменти. Статистически значима връзка е съобщена за генни варианти на AGT rs7079, AT1 халотип, REN и ACE2 гени. Резултатите от изследванията върху ACE I/D, AGT M235T, AT1 A1166C и AT2 варианти подкрепят становището, че RAAS генни варианти имат роля за фармакогенетичните характеристики на различни антихипертензивни средства (ACE инхибитори, ангиотензин 2 рецепторни блокери и други). Единадесет клинични проучвания документират фармакогенетични характеристики на диуретици и алфа-агонисти като антихипертензивна терапия. Анализират се и резултати за фармакогенетика на бета-блокери, които са свързани с мутации на бета-рецепторен тип 1 ген и се отнасят по-често за лечение с атенолол и по-рядко за лечение с метопролол. Взети заедно, резултатите от фармакогенетичните изследвания са важни за индивидуализираната и ефективна терапия на хипертонията.

Ключови думи: ACE инхибитори, ренин-ангиотензинова система, генетичен полиморфизъм, фармакогенетика, ангиотензин-рецепторни блокери, бета-блокери, диуретици

Summary. The “pharmacogenomics” or “pharmacogenetics” is an important field in pharmacology and pharmacotherapy of cardio-vascular diseases. It supports the personalized medicine. There are at least 50 clinical studies documented the pharmacogenetic mechanisms of various antihypertensive drugs. The analyze of published data is present here. The renin-angiotensin – aldosterone system (RAAS) is one of the candidates for the application of the progress in genetic in the treatment of hypertension. For the past two decades, genetic variants of the RAAS have been identified and tested for association with blood pressure response to various drugs, but the results have been inconsistent. Significant associations have been reported for gene variants of AGT rs7079, AT1 haplotype, REN, and ACE2. The results from studies on the ACE I/D, AGT M235T, AT1 A1166C, and AT2 variants suggest that it is possible to play a role in pharmacogenetic of drugs affecting RASS, but there are controversial data. Eleventh studies documented the pharmacogenetic characteristics of diuretics and alpha-agonist as an antihypertensive therapy. There are data on beta-blockers supported the pharmacogenetic relations between their activity and mutations of beta receptor type 1 gene. Taken together the data support the role of pharmacogenetics in effective treatment of hypertension.

Key words: ACE inhibitors, renin-angiotensin system, genetic polymorphism, pharmacogenetics, angiotensin receptor blocker, beta-blockers, diuretics

ВЪВЕДЕНИЕ

Фармакогенетика е направление във фармакология и терапия, което изучава генетичните особености на индивидуалната терапия с лекарства. Като се отчита, че всяко лекарство има фармакокинетични, фармакодинамични и токсикологични характеристики, свързани с индивидуалния отговор на организма, може да се определи и основната задача на фармакогенетиката на хипертония, свързана с приложение на знания за зависимост между ефективност на антихипертензивна терапия и генетичен терен на организма. В началото на натрупване на познания върху фармакогенетиката вниманието се фокусираше върху изследвания, свързани с лекарствения метаболизъм и ролята на гените на различните ензими. По-късно обемът на познания се обогати с резултати от изследвания върху ролята на гените във фармакодинамиката на лекарствата. Като се вземе под внимание, че хипертонията (болест на повишено артериално налягане) обхваща значим процент от хората на възраст след 50 години, че заболяването има много рискови усложнения и трябва да се лекува ефективно, непрекъснато и продължително, че някои пациенти са резистентни към терапия с много лекарства, то е наложително при индивидуалната терапия на всеки пациент да се отчита възможността за фармакогенетичен ефект. Защо? Защото генетична промяна може да доведе до неефективност на лекарството, висока, над очакваната ефективност (конкретно за антихипертензивните лекарства неочаквана хипотония), натрупване на лекарството в организма и интоксикация. По данни от последните години над 975 млн. жители в света страдат от хипертония [17]. От тях немалък процент започват терапия с лекарствени средства от фармакологична група на инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE инхибитори), затова и фармакогенетичните изследвания са напреднали за тази лекарствена група.

Фармакогенетиката допринася за ефективния старт и продължителното лечение на хипертония. Настоящият обзор е фокусиран върху съвременни изследвания за ролята на индивидуалния геном в антихипертензивната терапия. Въпросът е комплексен, защото има натрупани много генетични факти за ролята на генома в развитието на хипертонията и се усложнява от доказателствата, че хипертонията е комплексно заболяване, при което участват много фактори на околната среда като стрес, затлъстяване и други, кои-

то също имат генетична унаследеност. Известно е, че за всеки ген са възможни вариации в геномната секвенция между отделни индивиди и това се нарича алелни вариации или генетичен полиморфизъм. Генетичните вариации се срещат с различна честота при различни етноси. Около 3 милиона единични нуклеотидни полиморфизъма са установени в света. Те се отнасят за различни таргетни системи на антихипертензивни лекарства.

АНАЛИЗ НА ДОКУМЕНТИРАНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ ВЪРХУ ФАРМАКОГЕНЕТИКА НА РАЗЛИЧНИ АНТИХИПЕРТЕНЗИВНИ ЛЕКАРСТВА

От всички проучвани антихипертензивни лекарства, фармакогенетични характеристики са документирани със сигурност за 22 лекарствени продукта. Установена е зависимост между генетични полиморфизми и техния антихипертензивен ефект. На табл. 1 се посочва броят на клиничните изследвания върху фармакогенетика на отделните фармакологични групи антихипертензивни лекарства. Анализът на табл. 1 показва, че най-значими са изследванията върху ренин-ангиотензин-алдостерон система (RAAS). Гените на тази система са подробно изучени за генетични промени и развитие на хипертония. Фармакогенетичните изследвания са съсредоточени значимо върху вариации ACE I/D (повече от половината на фармакогенетичните документирани резултати). До тях се нареждат по честота на изследване следните полиморфизми: ADRB1 полиморфизъм Arg389Gly и RAAS полиморфизми, AGT M235T и ангиотензин рецептор 1 (AGTR1) A1166C (те са изследвани 7 пъти) и adducin 1 (ADD1) Gly460Trp (изследван 5 пъти). По данни на Arnett и сътр. (2006) [1] са документирани общо 160 възможни генни полиморфизъма за антихипертензивни лекарства. Те са проучвани и около 1/4 от тях са доказали статистическа значимост за ефект при лечение на хипертония. Броят на участниците в различните проучвания се движи между 14 и 37 939. Част от посочените проучвания се фокусират върху ролята на генетичните полиморфизми при лекарствените взаимодействия на 2 и повече антихипертензивни средства. Важно е да подчертаем, че тези фармакогенетични проучвания, чиито резултати ще анализираме по-долу, не са следвали принципите на рандомизирани клинични изследвания и стандартите на клиничните проучвания. Фармакогенетичните изследвания са следвали принципите на генетика, клинични наблюдения, антихипертен-

живна активност на лекарствата и наблюдение на състоянието на пациентите. Значима част от тези проучвания са публикувани с много подробности относно генните варианти/генни полиморфизми и са предназначени за специалисти в областта на генетика. Анализът, който представяме по-долу, е облекчен от тези подробности, представя, както фундаментални факти, така и пречупва знанията за лекаря при лечение на хипертония.

Таблица 1. Брой фармакогенетични клинични проучвания на антихипертензивни лекарства в света

| Група антихипертензивни лекарства | Брой фармакогенетични клинични проучвания |
|-----------------------------------|---|
| АСЕ инхибитори | 17 |
| Бета-блокери | 17 |
| Ангиотензин II рецепторни блокери | 10 |
| Диуретици | 10 |
| Алфа-агонисти | 1 |
| Калциеви блокери | 1 |

ФАРМАКОГЕНЕТИКА НА ЛЕКАРСТВА, ПОВЛИЯВАЩИ РЕНИНОВАТА СЕКРЕЦИЯ (РОЛЯ НА ВАРИАНТИ REN GENE)

Ренин е важен субстрат и елемент в патогенезата на хипертония. Ренин е таргет за действие на бета-блокери за лечение на хипертония. Първи етап в механизмите на ренин-ангиотензиноген системата (РАС) е ренин. Отчитайки ролята на тази система в механизмите на хипертония, е логично да се допусне, че генът на ренин (REN Gene) има важна роля във фармакогеномика на хипертония. Логичното допускане не се подкрепя със значими експериментални и клинични изследвания върху REN. Анализът показва, че Konoshita и сътр. [19] изследват подробно ролята на различни генотипи в ефективното лечение на хипертония с valsartan (дневни дози от 40 до 160 mg, монотерапия за 3 месеца на 231 пациенти с хипертония). Съобщава се за различия в ефектите на valsartan върху диастолното кръвно налягане между генотипи на REN C-5312T. Установено е, че CC хомозиготи на REN C-5312T са независими предиктори на отговора (антихипертензивния ефект на valsartan). Задълбочени проучвания на Germain и сътр. [11] и Fuchs и сътр. [10] дават основание да се допусне роля на транскрипционни механизми в човешкия ген за ренин, които определят REN

C-5312T като функционален и нов полиморфизъм в дисталния регион на гена. Нивата на транскрипция са с 45% по-високи при вариант 5312T в сравнение с вариант 5312C, което определя функционален SNP. Изследванията на Fuchs и сътр. [10] допълват познанията за роля на REN Gene във фармакогеномика чрез демонстрация на резултати, документиращи, че хомозиготи на C-алели показват по-значима редукция на артериалното налягане в сравнение с носителите на T-алели. Изследователите обясняват посочените факти с допускане, че хомозиготи от C-алели имат по-ниски нива на тъканна концентрация на ренин и е възможно да реагират по-значимо на фармакотерапия, чийто таргет е ренин. Необходими са допълнителни изследвания върху REN Gene, за да се изясни ефективността на инхибитор на рениновата секреция aliskiren. Това е ново лекарство, което е внедрено през последните години, доказало е ефективност при много пациенти с хипертония, включително и тези, които са резистентни на АСЕ инхибитори. Възможно е генетични варианти на REN Gene да нямат голямо значение върху ефективността на директни инхибитори на ренин (както посочения медикамент).

ФАРМАКОГЕНЕТИКА НА АСЕ ИНХИБИТОРИ

Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим са с антихипертензивно действие и се прилагат за лечение както на хипертония, така и на сърдечна недостатъчност. Посоченото определя значението на фармакогенетика за тяхната ефективност. Документирани са полиморфизми на АСЕ, които се свързват с ранно развитие на исхемия в сърдечния мускул [4] и развитие на бъбречни усложнения [2]. Генетични дефекти на рецепторите за ангиотензин 2 също се свързват с развитие на хипертония и исхемична болест на сърцето [3, 26]. Посочените факти определят логично въпроса: „Ако пациент има генетични дефекти на ензима АСЕ и на гените за рецепторите за ангиотензин, каква е ефективността на фармакотерапията с лекарства, повлияващи тези механизми?“. Изследванията от различни клинични проучвания документират, че генетични полиморфизми на АСЕ ген се отразяват на терапията с АСЕ инхибитори. Ueda и сътр. [27] публикуват, че АСЕ (I/D) генотип е предиктор за ефективността и продължителността на действие на лекарствата от групата на АСЕ инхибитори (клиничните из-

следвания са извършени с еналаприл). При проучване върху 43-ма хипертоници е установено, че лечението с irbesartan при част от тях не е ефективно и се дължи на полиморфизъм в системата на ACE ензими и рецептори за ангиотензин [20]. Генетични вариации на ренин-ангиотензинова система и захарен диабет определят антихипертензивния ефект на лекарства от групата на рецепторни блокатори на ангиотензин II рецептори тип I [18]. Съществува дискусия по отношение на ефективността на лекарствата от тази група при пациенти с ACE I/D генен вариант. Например: Filigheddu и сътр. (2008) [7] проучват клинично зависимостите между полиморфизми в системата ренин-ангиотензин при хипертония и ефективност на ACE инхибитори, като резултатите от тези изследвания не дават убедителни факти за фармакогенетика на ACE инхибитори. Изпитванията са проведени при пациенти от област Сардиния, което повдига въпроса за ролята на етноса при фармакогенетичните изследвания.

При изследване на ренин-ангиотензинова система (RAC) се документира важен ген за фармакогеномни проучвания при хипертония. Това е AGT ген и неговият вариант M235T. При пациенти с този генетичен вариант и полиморфизми на AGT се очаква по-значимо понижаване на кръвното налягане под влияние на ACE инхибитори. Посоченото е доказано от колектив Hingorani и сътр. (2005) [14] при проучване върху 125 пациенти с хипертония и генетичен вариант M235T. При тях е документирано по-значимо намаляване на артериалното налягане от ACE инхибитори. Документиран е нов единичен нуклеотиден полиморфизъм (single nucleotide polymorphism; SNP), rs7079 (C11537A), който се свързва с ефективност и по-значимо намаляване на артериалното кръвно налягане при лечение с benazepril [25]. Анализът на резултати с benazepril показва, че различни клинични колективи са използвали този медикамент и са документирали фармакогенетични характеристики в неговото антихипертензивно действие. Например: индивиди със SNP, включващ вариант A1166C, който е свързан с гена за AT1 рецептори, не показват промени в антихипертензивните ефекти на benazepril. Различни генетични варианти на AT1 ген са описани, но свързани с фармакотерапията са 2 хаплотипа на AT1 (H2, H3), при които се отчита по-силен антихипертензивен ефект на лекарството (табл. 2).

Анализирайки фактите от табл. 2, трябва да подчертаем, че са намерени промени в

ефектите на следните ACE инхибитори при различни генни варианти, както следва: еналаприл, каптоприл, имидаприл, лизиноприл, фозиноприл, квинаприл, периндоприл, беназеприл. Всичките са проведени при фармакогенетични изследвания върху RAAS гени. Водещи генни варианти са AGT, M235T, ACE I/D, AT1R, A1166C. Посочените дози на лекарствата в таблицата са дневни.

РОЛЯ НА ACE2 ГЕНЕ ВАРИАНТИ ВЪВ ФАРМАКОГЕНОМИКА НА ХИПЕРТОНИЯТА

ACE2 е нов компонент на системата RAAS. Участва в механизмите на разграждане на ангиотензин 2 до ангиотензин 1-7. Полиморфизми на ACE2 Gene са свързани с есенциална хипертония и антихипертензивен ефект на captopril при жени [6]. Бъдещи проучвания ще осветлят повече ролята на генетични варианти на ACE2 в лечението на хипертонията.

Таблица 2. Фармакогенетични изследвания върху ACE инхибитори (модифицирани по Arnett и сътр., 2006) [1]

| Лекарство | Ген | Генни варианти |
|---|------------|-------------------------------|
| ACE inhibitors (неспецифично) | RAAS genes | AGT M235T ACE I/D AT1R A1166C |
| enalapril 10 mg | RAAS genes | ACE I/D |
| captopril 50 mg | RAAS genes | ACE I/D |
| imidapril 5 mg | RAAS genes | ACE I/D |
| enalapril, различни дози | RAAS genes | ACE I/D |
| captopril 50 mg | RAAS genes | AGT M235T ACE I/D |
| Lisinopril 10 mg captopril 75 mg | RAAS genes | ACE I/D |
| Fosinopril 20 mg | RAAS genes | ACE I/D |
| Quinapril, различни дози, включително при комбинация с други антихипертензивни средства; неспецифично | RAAS genes | ACE I/D |
| ACE inhibitors (неспецифично) | RAAS genes | AGT M235T |
| Perindopril 4 mg Indapamide 2 или 2.5 mg | RAAS genes | ACE I/D |
| Benazepril 10 mg | RAAS genes | ACE I/D |

ФАРМАКОГЕНЕТИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ НА ДИУРЕТИЦИ КАТО АНТИХИПЕРТЕНЗИВНИ СРЕДСТВА

Десет публикувани изследвания документират ролята на фармакогенетика в

ефектите на диуретици, като 8 от тях са върху hydrochlorothiazide. Полиморфизъм на ADD1 Gly460Trp и ACE I/D е проучен. ADD1 Gly460Trp и ACE I/D полиморфизъм са най-често тествани. Cusi и сътр. (1997) [5], Glorioso и сътр. (1999) [12] и Sciarrone и сътр. (2003) [24] установяват, че 460Trp алел се свързва с по-значимо намаляване на артериалното налягане под влияние на диуретици. Frazier и сътр. (2004) [9] не установяват роля на посочения генетичен вариант за действието на хидрохлортиазид, докато Sciarrone и сътр. (2003) [24] документират значима антихипертензивна активност на лекарството при пациенти с I алел. Фармакогенетични ефекти са установени за други полиморфизми. Например при жени от афроамерикански произход е установена връзка с генетичен вариант A1166C на AGTR1 и полиморфизъм ADD1 Gly460Trp, съответно по-ефективно и по-малко рисково третиране с хидрохлортиазид [9, 23]. Посоченото обяснява клинични наблюдения на някои автори, че не всяка жена се повлиява ефективно с хидрохлортиазид като антихипертензивно лекарство самостоятелно или в комбинация с други средства.

ФАРМАКОГЕНЕТИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ НА БЕТА-БЛОКЕРИ КАТО АНТИХИПЕРТЕНЗИВНИ ЛЕКАРСТВА

Те са широко прилагани лекарства за лечение на хипертония и върху тях има документирани 17 клинични фармакогенетични изследвания. Изследванията върху atenolol показват, че 11 полиморфизма на гени са свързани с ефектите на лекарството върху пациенти с хипертония. Сред кандидатите за фармакогенетиката на атенолол са гени за бета-адренергични рецептори, RAAS, G-protein субединици и гени за чернодробните метаболизиращи ензими от групата на цитохром P450 [15]. В допълнение е установен фармакогенетичен ефект на GNB3 (C825T полиморфизъм) с атенолол при жени и мъже с хипертония [8]. Има обаче различия във фармакогенетичните характеристики на атенолол между мъже и жени. Например: ролята на endothelin 1 (G5665T полиморфизъм) е установена при мъже, лекувани с лекарството, но не и при жени [13]. Роля на генен вариант на ADRB1 Arg389 в антихипертензивните ефекти на metoprolol също е документирана [16, 22]. Kurland и сътр. (2004) [19] съобщават за статистически значимо понижаване на артериалното налягане от атенолол при пациенти с генетичен вариант ADD1 1198C и -6A алели.

При изследвания с микроарей геномна техника са установени само няколко SNPs, които могат до 50% да дадат сигурност за нарушен фармакологичен ефект на атенолол [21]. Взети заедно, резултатите дават основание да отчитаме възможността за фармакогенетичен ефект на някои бета-блокери – предимно за атенолол и метопролол, което има значение за ефективната терапия на хипертония.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хипертонията е широко разпространено заболяване и в лечението ѝ се прилагат лекарства от различни фармакологични групи. През последните десетилетия се натрупаха резултати от различни клинични проучвания върху фармакогенетика на антихипертензивни средства и те са анализирани в настоящия обзор. Ефективността на различни антихипертензивни лекарства се променя при хора с генетични варианти, посочени по-горе. Това обяснява фактите, които клиницистите съобщават за индивидуална реакция на пациента към отделни лекарства. В допълнение фармакогенетичните факти, които са посочени по-горе, обясняват и ранната проява на нежелани ефекти. Например част от пациентите, които започват лечение с ACE инхибитори, като еналаприл или каптоприл, съобщават за рано проявяваща се и трудно преодолима суха кашлица, което води до несъгласие от страна на пациента да продължи терапията с тези лекарства. Това вероятно е фармакогенетичен ефект, свързан с ранна проява на нежелани лекарствени реакции. Подобни примери са доста при лечение с диуретици или с бета-блокери при пациенти с хипертония. Анализът показва, че фармакогенетичните изследвания се увеличават в полза на индивидуализираната терапия на пациентите с хипертония.

Библиография

1. Arnett, D. K. et al. Pharmacogenetics of antihypertensive treatment. – *Vascul. Pharmacol.*, **44**, 2006, № 2, 107-118.
2. Baboolal, K. et al. Association of the angiotensin I converting enzyme gene deletion polymorphism with early onset of ESRF in PKD1 adult polycystic kidney disease. – *Kidney Int.*, **52**, 1997, № 3, 607-613.
3. Bonnardeaux, A. et al. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension. – *Hypertension*, **24**, 1994, № 1, 63-69.

4. Cambien, F. et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. – *Nature*, **359**, 1992, № 6396, 641-644.
5. Cusi, D. et al. Polymorphisms of alpha-adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension. – *Lancet*, **349**, 1997, № 9062, 1353-1357.
6. Fan, X. et al. Polymorphisms of ACE2 gene are associated with essential hypertension and antihypertensive effects of Captopril in women. – *Clin. Pharmacol. Ther.*, **82**, 2007, № 2, 187-196.
7. Filigheddu, F. et al. Clinical variables, not RAAS polymorphisms, predict blood pressure response to ACE inhibitors in Sardinians. – *Pharmacogenomics*, **9**, 2008, № 10, 1419-1427.
8. Filigheddu, F. et al. Genetic polymorphisms of the betaadrenergic system: association with essential hypertension and response to beta-blockade. – *Pharmacogenomics J.*, **4**, 2004, № 3, 154-160.
9. Frazier, L. et al. Multilocus effects of the renin-angiotensin-aldosterone system genes on blood pressure response to a thiazide diuretic. – *Pharmacogenomics J.*, **4**, 2004, № 1, 17-23.
10. Fuchs, S. et al. Functionality of two new polymorphisms in the human renin gene enhancer region. – *J. Hypertens.*, **20**, 2002, № 12, 2391-2398.
11. Germain, S. et al. A novel distal enhancer confers chorionic expression on the human renin gene. – *J. Biol. Chem.*, **273**, 1998, № 39, 25292-300. 8.
12. Glorioso, N. et al. The role of alpha-adducin polymorphism in blood pressure and sodium handling regulation may not be excluded by a negative association study. – *Hypertension*, **34**, 1999, (4 Pt 1), 649-654.
13. Hallberg, P. et al. Gender-specific association between preproendothelin-1 genotype and reduction of systolic blood pressure during antihypertensive treatment—results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA). – *Clin. Cardiol.*, **27**, 2004, № 5, 287-290.
14. Hingorani, A. D. et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms influence blood pressure and the response to angiotensin converting enzyme inhibition. – *J. Hypertens.*, **13**, 1995, (12 Pt 2), 1602-1609.
15. Jia, H. et al. Association of the G(s)alpha gene with essential hypertension and response to beta-blockade. – *Hypertension*, **34**, 1999, № 1, 8-14.
16. Johnson, J. A. et al. Beta 1-adrenergic receptor polymorphisms and antihypertensive response to metoprolol. – *Clin. Pharmacol. Ther.*, **74**, 2003, № 1, 44- 52.
17. Kearney, P. M. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. – *Lancet*, **365**, 2005, № 9455, 217-223.
18. Konoshita, T. et al. Genetic variant of the renin-angiotensin system and diabetes influences blood pressure response to angiotensin receptor blockers. – *Diabetes Care*, **32**, 2009, № 8, 1485-1490.
19. Kurland, L. et al. Angiotensinogen gene polymorphisms: relationship to blood pressure response to antihypertensive treatment. Results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs. Atenolol (SILVHIA) trial. – *Am. J. Hypertens.*, **17**, 2004, № 1, 8-13.
20. Kurland, L. et al. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism predicts blood pressure response to angiotensin II receptor type 1 antagonist treatment in hypertensive patients. – *J. Hypertens.*, **19**, 2001, № 10, 1783-1787.
21. Liljedahl, U. et al. A microarray minisequencing system for pharmacogenetic profiling of antihypertensive drug response. – *Pharmacogenetics*, **13**, 2003, № 1, 7-17.
22. Liu, J. et al. Gly389Arg polymorphism of beta1-adrenergic receptor is associated with the cardiovascular response to metoprolol. – *Clin. Pharmacol. Ther.*, **74**, 2003, № 4, 372-379.
23. Psaty, B. M. et al. Diuretic therapy, the alpha-adducin gene variant, and the risk of myocardial infarction or stroke in persons with treated hypertension. – *JAMA*, **287**, 2002, № 13, 1680-1689.
24. Sciarro, et al. ACE and alpha-adducin polymorphism as markers of individual response to diuretic therapy. – *Hypertension*, **41**, 2003, № 3, 398-403.
25. Su, X. et al. Association between angiotensinogen, angiotensin II receptor genes, and blood pressure response to an angiotensin-converting enzyme inhibitor. – *Circulation.*, **115**, 2007, № 6, 725-732. 13.
26. Tiret, L. et al. Synergistic effects of angiotensin-converting enzyme and angiotensin-II type 1 receptor gene polymorphisms on risk of myocardial infarction. – *Lancet.*, **344**, 1994, № 8927, 910-913.
27. Ueda, S. et al. ACE (I/D) genotype as a predictor of the magnitude and duration of the response to an ACE inhibitor drug (enalaprilat) in humans. – *Circulation.*, **98**, 1998, № 20, 2148-2153.

☐ Адрес за кореспонденция

Росица Данаилова Методиева
Катедра по фармакология и токсикология
Медицински университет
ул. „Здраве“ 2
1431 София

☎ 02/952 05 39; 0884 750 591

☐ Address for correspondence

Rositza Metodieva
Department of Pharmacology and Toxicology
Medical University
2 Zdrave st.
Bg – 1431 Sofia

☎ 02/952 05 39; 0884 750 591