

Терапія

УДК: 616.12-008.331.1-036:575.174.015.3]-085.225

**ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ
АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ
У ХВОРИХ З ГЕННИМ ПОЛІМОРФІЗМОМ
ПІД ВПЛИВОМ ФІКСОВАНИХ КОМБІНАЦІЙ
АНТИГІПЕРТЕЗИВНИХ ЗАСОБІВ****Гніздюх Р.В., Шманько В.В.***Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського,
Тернопіль, Україна*

Артеріальна гіпертензія є дуже гетерогенним захворюванням, тому вплив факторів зовнішнього середовища поряд із генетичними чинниками призводить до різних варіантів розвитку і перебігу артеріальної гіпертензії. Метою нашої роботи було з'ясування впливу фіксованих комбінацій антигіпертензивних засобів на особливості клінічного перебігу артеріальної гіпертензії у хворих із поліморфізмом генів. Обстежено 86 пацієнтів. Хворі були розділені на 2 групи: 1 групу склали 43 особи, які отримували фіксовану комбінацію валсартану з амлодипіном, у 2 групу увійшли 43 хворих, які отримували фіксовану комбінацію олмесартану з амлодипіном. У пацієнтів 1 групи встановлено достовірне зниження середньодобового систолічного артеріального тиску (САТ) у носіїв АС генотипу гена AGTR1 на 7,0 % ($p < 0,01$), а також САТ і ДАТ (дистолічний артеріальний тиск) у носіїв СС генотипу на 11,3 % і 9,8 % ($p < 0,01$) відповідно. У носіїв ТТ, ТС і СС генотипів гена eNOS спостерігалось достовірне зниження САТ на 7,8 %, 8,3 % та 13,6 % ($p < 0,01$) відповідно, а ДАТ вірогідно відрізнявся від показника до лікування у носіїв СС генотипу і знизився на 11,0 % ($p < 0,02$). У хворих 2 групи встановлено достовірне зниження САТ у носіїв АС генотипу гена AGTR1 на 8,2 % і ДАТ у носіїв СС генотипу на 11,2 % ($p < 0,01$). У носіїв ТТ, ТС і СС генотипів гена eNOS відмічалось вірогідне зниження рівня середньодобового САТ на 8,3 %, 9,7% та 16,5% відповідно у порівнянні з рівнем до лікування ($p < 0,01$). У носіїв СС генотипу гена eNOS ДАТ вірогідно знизився на 13,2 % ($p < 0,01$). Доведено, що застосування фіксованих комбінацій валсартану з амлодипіном та олмесартану з амлодипіном за своїм впливом на клінічний перебіг та рівень САТ і ДАТ у хворих на артеріальну гіпертензію з генним поліморфізмом є практично однаковим і найбільш вираженим у носіїв СС генотипу генів AGTR1 і eNOS.

Ключові слова: валсартан, олмесартан, амлодипін.

Відповідальний автор: Гніздюх Р.В.
Україна, 46001, м. Тернопіль, майдан Воли, 1,
ТНМУ ім. І. Горбачевського
E-mail: h nizdyukh_rv@i.ua

Corresponding author: Hnizdiukh R.V.
Ukraine, 46001, Ternopil, Voli square, 1,
I. Horbachevsky TNMU
E-mail: h nizdyukh_rv@i.ua



Цитуйте українською: Гніздюх РВ, Шманько ВВ. Особливості клінічного перебігу артеріальної гіпертензії у хворих з генним поліморфізмом під впливом фіксованих комбінацій антигіпертензивних засобів. Медицина сьогодні і завтра. 2021;90(4):56-65. <https://doi.org/10.35339/msz.2021.90.4.hsh>

Cite in English: Hnizdiukh RV, Shmanko VV. Features of the clinical course of arterial hypertension in patients with gene polymorphism under the influence of antihypertensive medicines. Medicine Today and Tomorrow. 2021;90(4):56-65. <https://doi.org/10.35339/msz.2021.90.4.hsh> [in Ukrainian].

Вступ

Серцево-судинні захворювання посідають перше місце у структурі смертності та інвалідизації працездатного населення у світі. Відомо, що серед усіх патологій серцево-судинної системи артеріальна гіпертензія (АГ) є найбільш розповсюдженою [1]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я гіпертонією страждає кожен четвертий чоловік і кожна п'ята жінка [2]. Як свідчать результати національного дослідження STEPS, понад третина населення України страждає від проявів АГ. Пандемічний характер АГ значною мірою зумовлений способом життя населення. Варто зазначити, що вплив факторів зовнішнього середовища істотно залежить від генотипу кожної людини [3]. Наукова спільнота протягом останніх років значно поглибила знання про вплив генетичних факторів на розвиток і прогресування АГ [4; 5]. На сьогодні переконливо доведено, що поліморфізм генів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та системи ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) як основних чинників у регуляції тону судин, вносить чималий вплив у розвиток і формування АГ [6]. До таких генів належить ген рецепторів ангіотензину II першого типу (AGTR1), продуктом експресії якого є ангіотензин II, один з найпотужніших вазоконстрикторів [7] та ген ендотеліальної NO синтази, який кодує утворення потужного вазодилатора оксиду азоту (NO) [8].

Лікування АГ одна з найактуальніших проблем сучасної медичної науки. Недостатній контроль артеріального тиску призводить до таких важких ускладнень як інфаркт міокарда та інсульт, що є причиною інвалідизації працездатного населення [9]. Отже, питання лікування АГ є не лише медичною, але й соціальною проблемою сучасного суспільства. Враховуючи той факт, що ефективність існуючих методів лікування АГ залишається недостатньою, виникає потреба у вдосконаленні та пошуку нових підходів фармакотерапії з врахуванням індивідуальної фармакогенетики.

Отже, метою нашої роботи було з'ясування впливу фіксованих комбінацій валсартану з амлодипіном та олмесартану з амлодипіном на особливості клінічного перебігу артеріальної гіпертензії у хворих із поліморфізмом A1166C-гена рецептора ангіотензину II першого типу та T786C-промотора гена ендотеліальної NO-синтази.

Матеріали і методи

Нами було обстежено 86 пацієнтів, хворих на артеріальну гіпертензію, які знаходились на обстеженні і лікуванні у терапевтичному відділенні Козівської ЦРЛ. Пацієнти були віком від 45 до 76 років (47 (55 %) жінок і 39 (45 %) чоловіків). Середній вік становив $(61,35 \pm 13,3)$ років. Група контролю складалась з 30 осіб без ознак АГ.

Діагноз АГ встановлювали відповідно з наказами МОЗ України № 54 і 384

та Рекомендаціями Української асоціації кардіологів по профілактиці та лікуванню АГ на підставі анамнестичних даних, скарг, даних фізикального та клініко-інструментального обстеження [10]. Критерієм включення в дослідження було наявність артеріальної гіпертензії 1–3 ступеня.

У дослідження не включали пацієнтів з інфарктом міокарда та інсультом в анамнезі, вторинною артеріальною гіпертензією, вродженими або набутими вадами серця, порушеннями ритму та провідності, серцевою недостатністю III–IV функціонального класів за NYHA (New York Heart Association Functional Classification, Нью-Йоркської Асоціації Кардіологів хронічної серцевої недостатності), хронічним обструктивним захворюванням легень, цукровим діабетом, хронічною хворобою нирок, онкологічними та психічними захворюваннями.

Залежно від призначеного комплексного медикаментозного лікування пацієнтів було розділено шляхом рандомізації на 2 групи. До першої групи увійшли 43 особи, які приймали препарат з фіксованою комбінацією валсартану з амлодипіном. До другої групи – 43 пацієнта, у комплексну схему лікування яких був включений лікарський засіб на основі фіксованої комбінації олмесартану з амлодипіном.

Добове моніторування АТ (ДМАТ) проводили на портативному апараті SDM23 (Україна) за стандартним протоколом до лікування та після 6 місяців антигіпертензивної терапії. Аналізували показники за допомогою програмного забезпечення цього приладу. Моніторування відбувалося у режимі кожні 15 хв. у денний час та кожні 30 хв. у нічний (з 22:00 до 6:00 – кожні 30 хв).

Ефективність антигіпертензивної терапії оцінювали відповідно до вітчизняних та європейських критеріїв товариств кардіології та гіпертензії [10; 11].

Методом полімеразної ланцюгової реакції з електрофоретичною детекцією результатів проводили дослідження алельного поліморфізму A1166C гена рецептора ангіотензину II першого типу та T786C-промотора гена eNOS з використанням наборів реактивів SNP-ЕКСПРЕС (ТОВ НВФ «Літех», РФ). Частоту розподілу поліморфних генів у популяції перевіряли відповідно до закону генетичної рівноваги Харді-Вайнберга.

При виконанні дослідження дотримувались принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей», «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)» та наказу МОЗ України «Про затвердження порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і типового положення про комісії з питань етики» № 690 від 23.09.2009. Від усіх пацієнтів отримана письмова інформована згода на проведення дослідження. (Висновок комісії з питань біомедичної етики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського № 69 від 12.04.2022).

Статистичний аналіз результатів проводився за допомогою пакету програми Statistica 10 ("Statsoft", США) та пакету статистичних функцій Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corp., США). Визначали середнє арифметичне значення (M) та його похибку (m). Перевірку розподілу вибірок на нормальність здійснювали за критерієм Шапіро-Уїлко. Достовірність змін середніх величин результатів дослідження між групами розраховували за t-критерієм Стьюдента при нормальному розподілі незалежних вибірок.

Статистично значущими вважались відмінності при достовірності $p < 0,05$ [12].

Результати та їх обговорення

Аналізуючи динаміку клінічного перебігу АГ, ми встановили, що клінічний стан обстежуваних пацієнтів, після проведеного комплексного медикаментозного лікування, покращився. До початку лікування хворі відмічали скарги, які характерні для АГ, зокрема кардіалгії, головний біль, запаморочення, порушення сну. Висновок про порушення сну робили у випадку наявності непрямих ознак: підвищеної втомлюваності, зниження працездатності, відсутності відчуття бадьорості після сну. До лікування скарги на біль в ділянці серця висловлювали 13 (30,2 %) пацієнтів першої групи і 15 (34,9 %) – другої. Після 6-ти місячного лікування кардіалгії турбували 6 (14 %) осіб першої групи і 3 (7 %) другої, тобто ми спостерігали зменшення кількості хворих з кардіалгіями в обох групах на 16,2 % та 27,9 % відповідно. Появу болю в ділянці серця, переважно колючого характеру, без іррадіації, хворі пов'язували з підйомом АТ. На головний біль до лікування скаржилися 21 (48,8 %) пацієнт першої групи і 25 (58,1 %) другої. Після лікування у першій групі кількість хворих з головним болем зменшилась на 27,8 % і становила 9 (21 %) пацієнтів, а у другій групі на 41,8 % і становила 7 (16,3 %) пацієнтів. Головний біль також найчастіше виникав на фоні підвищення АТ і локалізувався у потиличній ділянці, іноді інтенсивний головний біль був без певної локалізації. У першій групі до лікування запаморочення турбувало 15 (34,9 %) пацієнтів, а після лікування 11 (25,6 %), тоді як у другій групі цей симптом спостерігався у 12 (27,9 %) обстежених до лікування і у 7 (16,3 %) після лікування. Отже, у першій групі спостерігалось зменшення хворих із запамороченням на 9,3 %, а у другій – на 11,6 %. Порушення сну до лікування відмічали 19 (44,2 %) пацієнтів першої групи і 16 (37,2 %) другої. А після ліку-

вання на поганий сон скаржились 9 (21,0 %) обстежених першої групи і 6 (14,0 %) другої, що на 23,2 % менше у кожній групі. Про порушення сну свідчили підвищена втомлюваність, зниження працездатності, а також відсутність відчуття бадьорості після сну.

Показники ДМАТ у хворих на АГ до лікування та після 6-ти місяців антигіпертензивної терапії, залежно від поліморфізму досліджуваних генів, наведені у *таблиці*. Комбіноване лікування фіксованою комбінацією валсартану з амлодипіном сприяло достовірному зниженню середньодобового САТ і ДАТ у носіїв АА генотипу гена *AGTR1* на 5,7 % та 4,5 % ($p < 0,01$) відповідно у порівнянні з групою контролю. У носіїв АС генотипу САТ після лікування достовірно відрізнявся від показника до лікування і становив $(139,5 \pm 3,1)$ мм рт. ст. проти $(150 \pm 3,5)$ мм рт. ст., що на 7,0 % менше ($p < 0,01$), а ДАТ знизився на 6,1 % ($p < 0,01$) від вихідного рівня АТ і достовірно порівняно з групою контролю. У пацієнтів з генотипом СС систолічний АТ знизився на 11,3 % і становив $(143,7 \pm 2,5)$ мм рт. ст., тоді як діастолічний на 9,8 % і складав $(101,4 \pm 1,9)$ мм рт. ст., обидва показники вірогідно відрізнялися від значень до лікування ($p < 0,01$).

Під впливом комбінованої терапії фіксованою комбінацією валсартану з амлодипіном у носіїв ТТ генотипу гена *eNOS* спостерігали вірогідне зниження САТ після лікування на 7,8 % ($p < 0,01$) у порівнянні з показниками до лікування, а рівень ДАТ після лікування знизився на 6,0 % ($p < 0,01$), що достовірно у порівнянні з групою контролю. У хворих з генотипом ТС після лікування спостерігали зниження САТ на 8,3 % ($p < 0,01$) у порівнянні з рівнем АТ до лікування) і ДАТ на 6,5 % ($p < 0,01$) відповідно. Внаслідок проведеного лікування вірогідно знизились показники АТ у осіб-носіїв СС генотипу

Таблиця. Динаміка показників ДМАТ у хворих на артеріальну гіпертензію під впливом фіксованих комбінацій валсартану з амлодипіном та олмесартану з амлодипіном залежно від поліморфізму генів AGTR1 (A1166C) та eNOS (T786C) (M±m).

Гени	Генотип, n=43	Показники			
Контроль, n=30		САТ		ДАТ	
		122,63±2,36		75,9±1,53	
1 група (валсартан/амлодипін)					
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
AGTR1	AA (n=9)	141±3,1	133±2,9*	89,1±2,9	85,1±3,0*
	AC (n=19)	150±3,5	139,5±3,1*#	92,6±2,3	87±2,4*
	CC (n=15)	162±2,3	143,7±2,5*#	112,4±2,1	101,4±1,9*#
eNOS	TT (n=13)	143±2,1	131,8±2,2*#	92,2±2,1	86,7±2,3*
	TC (n=16)	152±2,5	139,4±2,4*#	95,4±3,3	89,2±3,2*
	CC (n=14)	165±2,8	142,6±3,0*#	115,2±3,1	104,2±3,3*#
2 група (олмесартан/амлодипін)					
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
AGTR1	AA (n=9)	137,5±3,2	128,8±3,1	84,2±3,0	79,9±2,9
	AC (n=19)	146,1±2,9	134,1±2,8*#	86,5±2,5	80±3,0
	CC (n=15)	157,3±2,1	133,9±2,2*	107,2±2,3	95,2±2,4*#
eNOS	TT (n=11)	139±2,7	127,5±2,9#	88,2±2,3	81,4±2,5
	TC (n=15)	145±2,4	130,9±2,3*#	91,3±3,3	84,5±3,1*
	CC (n=17)	159,2±2,7	132,9±2,5*#	104,2±2,9	90,4±2,7*#

Примітка: * – достовірність показників у порівнянні з групою контролю;
– достовірність між показниками до і після лікування.

гена eNOS, так САТ знизився на 13,6 % (p<0,01), а ДАТ на 11,0 % (p<0,02).

У другій групі хворих, які отримували фіксовану комбінацію олмесартану з амлодипіном, ми спостерігали зниження САТ і ДАТ на 6,3 і 5,1 % відповідно у носіїв AA генотипу гена AGTR1, однак показники достовірно не відрізнялися у порівнянні з групою контролю. У пацієнтів з генотипом AC рівень САТ достовірно знизився на 8,2 % (p<0,01) у порівнянні з показником до лікування, тоді як ДАТ знизився на 7,4 %. У носіїв генотипу CC середньодобовий САТ знизився на 14,9 % (p<0,01) у порівнянні з групою контролю), а рівень

ДАТ виявився вірогідно меншим на 11,2 % ніж до лікування (p<0,01).

Зміни середньодобових показників АТ під впливом лікування фіксованою комбінацією олмесартану з амлодипіном протягом 6 місяців засвідчили достовірне зниження САТ у носіїв TT генотипу гена eNOS на 8,3 % (p<0,01), а ДАТ знизився на 7,7 %. В осіб з генотипом TC показник САТ вірогідно відрізнявся від рівня до лікування і становив (130,9±2,3) мм рт. ст., що на 9,7 % (p<0,01) менше, а ДАТ знизився на 7,4 % (p<0,01) порівняно з групою контролю).

Рівень АТ після лікування у носіїв CC генотипу гена eNOS достовірно від-

різнявся від показника до лікування, так САТ знизився на 16,5 % і становив (132,9±2,5) мм рт. ст. ($p<0,01$), а ДАТ знизився на 13,2 % і дорівнював (90,4±2,7) мм рт. ст. ($p<0,01$).

Дослідження інших науковців показали, що генотип кожної людини може впливати на перебіг АГ та ефективність антигіпертензивної терапії [13]. При аналізі динаміки показників ДМАТ залежно від поліморфізму A1166С гена AGTR1 привертає на себе увагу факт, що найвищі рівні АТ спостерігались у пацієнтів з СС генотипом, що може свідчити про асоціацію С-алеля з гіпертонією. Отримані нами дані збігаються з даними літератури, які ілюструють взаємозв'язок патологічної С алелі з розвитком АГ [14]. У нашому дослідженні на фоні лікування фіксованою комбінацією валсартану з амлодипіном ми спостерігали достовірне зниження САТ у носіїв АС генотипу, а також САТ і ДАТ у носіїв СС генотипу, що вказує на високу антигіпертензивну активність сартанів і блокаторів кальцієвих каналів (БКК) у цієї категорії хворих. Застосування фіксованої комбінації олмесартану з амлодипіном сприяло вірогідному зниженню середньодобового САТ у носіїв АС і ДАТ у носіїв СС генотипу. Антигіпертензивний ефект у наших пацієнтів співпадає з результатами отриманими Сидорчук Л.П., які свідчать про вищу ефективність блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА II) і БКК у носіїв С алелі, у порівнянні з іншими групами антигіпертензивних препаратів [15].

За даними 20-річного проспективного дослідження, проведеного співробітниками ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска НАМН України», найбільш несприятливий віддалений прогноз визначають у хворих із систоло-діастолічною АГ. Так, підвищений рівень САТ спостерігається у 71,0 % осіб в структурі смертності від судинних

уражень головного мозку у чоловіків з АГ та ішемічною хворобою серця, а ДАТ – у 64,0 % [16]. Проте не варто недооцінювати вплив рівня ДАТ. Відомо, що кожне наступне підвищення ДАТ на 10 мм рт. ст. вдвічі збільшує ризик смертності в результаті фатальної коронарної події або інфаркту [11]. Слід відмітити, що нами встановлено, після 6-ти місячного лікування із застосуванням фіксованих комбінацій БРА II і БКК, вірогідне зниження ДАТ у носіїв СС генотипу обох досліджуваних генів, що вказує на позитивний вплив цих препаратів на прогноз перебігу цієї хвороби.

Отримані дані підтверджують думку про те, що продукція оксиду азоту (NO) відіграє важливу роль у регуляції тону судин та контролі артеріального тиску, а його зниження у крові може призводити до розвитку АГ. Численні дослідження у різних популяціях показали, що поліморфізм T786С гена eNOS асоціюється з ризиком захворювання на АГ [17–20]. Разом з тим ефективність антигіпертензивної терапії залежить від носіїв генотипу гена eNOS, особливо у випадку СС-носіїв, що доведено нашими дослідженнями.

Висновки

1. Встановлено, що застосування фіксованої комбінації валсартану з амлодипіном протягом 6-ти місяців у хворих на артеріальну гіпертензію сприяє зниженню середньодобового САТ у осіб носіїв АС генотипу гена AGTR1 на 7,0 % ($p<0,01$), а з СС генотипом гена AGTR1 зменшенню САТ і ДАТ – на 11,3 % і 9,8 % відповідно ($p<0,01$), тоді як комбінована терапія олмесартаном та амлодипіном призводить до зниження середньодобового САТ на 8,2 % ($p<0,01$) у осіб носіїв АС генотипу та ДАТ у носіїв СС генотипу на 11,2 % ($p<0,01$) гена AGTR1.

2. Встановлено, що застосування фіксованої комбінації валсартану з амлодипіном у носіїв ТТ, ТС та СС геноти-

пів гена eNOS сприяє зниженню середньодобового САТ на 7,8 %, 8,3 % і 13,6 % ($p < 0,01$) відповідно, а також ДАТ у носіїв СС генотипу на 11,0 % ($p < 0,02$). Використання фіксованої комбінації олмесартану з амлодипіном знижує рівень САТ у пацієнтів носіїв ТТ, ТС і СС генотипів гена eNOS на 8,3 %, 9,7 % і 16,5 % відповідно ($p < 0,01$), а також ДАТ у гомозигот за С алелем на 13,2 % ($p < 0,01$).

3. Доведено, що застосування фіксованих комбінацій валсартану з амлодипіном та олмесартану з амлодипіном за своїм впливом на клінічний перебіг та рівень САТ і ДАТ у хворих на артеріальну гіпертензію з генним поліморфізмом є практично однаковим і най-

більш вираженим у носіїв СС генотипу генів AGTR1 і eNOS.

Перспективи подальших досліджень. Вплив генетичних факторів на розвиток та перебіг артеріальної гіпертензії потребує подальшого дослідження. Актуальним завданням сьогодення є поглиблення знань щодо взаємоз'язку між тяжкістю перебігу, частотою ускладнень та поліморфізмом генів ендотеліальної NO синтази та рецепторів ангіотензину II 1 типу. Вивчення фармакогенетичних особливостей клінічної ефективності антигіпертензивних засобів у хворих на артеріальну гіпертензію дозволить обґрунтовано підходити до вибору схеми лікування.

Конфлікт інтересів відсутній.

Література

1. Camm AJ, Luscher TF, Maurer G, Serruys PW, eds. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine, 3rd ed. The European Society of Cardiology Series. USA: Oxford University Press; 2018. DOI: 10.1093/med/9780198784906.001.0001.
2. Kjeldsen SE. Hypertension and cardiovascular risk: General aspects. *Pharmacol Res*. 2018;129:95-9. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.11.003. PMID: 29127059.
3. Brouwers S, Sudano I, Kokubo Y, Sulaica EM. Arterial hypertension. *Lancet*. 2021;398(10296):249-61. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00221-X. PMID: 34019821.
4. Aronow WS. Association of obesity with hypertension. *Ann Transl Med*. 2017;5(17):350. DOI: 10.21037/atm.2017.06.69. PMID: 28936444.
5. Holmes L Jr, Lim A, Comeaux CR, Dabney KW, Okundaye O. DNA Methylation of Candidate Genes (ACE II, IFN- γ , AGTR 1, CKG, ADD1, SCNN1B and TLR2) in Essential Hypertension: A Systematic Review and Quantitative Evidence Synthesis. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(23):4829. DOI: 10.3390/ijerph16234829.
6. Singh M, Singh AK, Pandey P, Chandra S, Singh KA, Gambhir IS. Molecular genetics of essential hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2016;38(3):268-77. DOI: 10.3109/10641963.2015.1116543. PMID: 27028574.
7. Сем'янів ММ. Фактори ризику та поліморфізм гена AGTR1 (1166A>C) у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію. *Буковинський медичний вісник*. 2020;4:99-104. DOI: 10.24061/2413-0737.XXIV.4.96.2020.109.
8. Wang L, Shen C, Yang S, Chen Y, Guo D, Jin Y, et al. Association study of NOS3 gene polymorphisms and hypertension in the Han Chinese population. *Nitric Oxide*. 2015;51:1-6. DOI: 10.1016/j.niox.2015.09.004. PMID: 26391643.
9. Paini A, Tarozzi L, Bertacchini F, Aggiusti C, Rosei CA, De Ciuceis C, et al.; Cardiovascular prognosis in patients admitted to an emergency department with hypertensive emergencies and urgencies. *J Hypertens*. 2021;39(12):2514-20. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002961. PMID: 34420015.

10. Свищенко ЄП, Багрій АЕ, Єна ЛМ, Коваленко ВМ, Коваль СМ, Мелліна ІМ, та ін. Рекомендації української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. Четверте видання, виправлене і доповнене. Київ: ПП ВМБ; 2009. 80 с.

11. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: *Eur Heart J*. 2019;40(5):475. PMID: 30165516.

12. Антамонов МЮ. Математична обробка та аналіз медико-біологічних даних. 2-е вид. Київ: Медінформ; 2018. 579 с.

13. Зайцева ММ. Особливості лікування хворих на артеріальну гіпертензію з супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки: роль A1166C поліморфізму гена рецептора ангіотензину II 1-го типу. *Медицина сьогодні і завтра*. 2014;4:50-8. Доступно на: <https://is.gd/Fs73h1>

14. Manosroi W, Williams GH. Genetics of Human Primary Hypertension: Focus on Hormonal Mechanisms. *Endocr Rev*. 2019;40(3):825-56. DOI: 10.1210/er.2018-00071. PMID: 30590482.

15. Сидорчук ЛП, Амосова КМ. Обґрунтування призначення антигіпертензивного лікування хворим на есенціальну артеріальну гіпертензію залежно від індивідуальної фармакогенетичної чутливості. *Український кардіологічний журнал*. 2009;5:35-51.

16. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця», затверджений Наказом МОЗ України № 2857 від 23.12.2021. Доступно на: https://moz.gov.ua/uploads/7/35063-dn_2857_23_12_2021_dod.pdf

17. Gamil S, Erdmann J, Abdalrahman IB, Mohamed AO. Association of NOS3 gene polymorphisms with essential hypertension in Sudanese patients: a case control study. *BMC Med Genet*. 2017;18(1):128. DOI: 10.1186/s12881-017-0491-7. PMID: 29132319.

18. Xie X, Shi X, Xun X, Rao L. Endothelial nitric oxide synthase gene single nucleotide polymorphisms and the risk of hypertension: A meta-analysis involving 63,258 subjects. *Clin Exp Hypertens*. 2017;39(2):175-82. DOI: 10.1080/10641963.2016.1235177. PMID: 28287883.

19. Hashimoto M, Miyai N, Hattori S, Iwahara A, Utsumi M, Arita M, et al.; Age and gender differences in the influences of eNOS T-786C polymorphism on arteriosclerotic parameters in general population in Japan. *Environ Health Prev Med*. 2016;21(4):274-82. DOI: 10.1007/s12199-016-0527-1. PMID: 27038349.

20. Shankarishan P, Borah PK, Ahmed G, Mahanta J. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and the risk of hypertension in an Indian population. *Biomed Res Int*. 2014;2014:793040. DOI: 10.1155/2014/793040. PMID: 25165716.

Гниздюк Р.В., Шманько В.В.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ С ГЕННЫМ ПОЛИМОРФИЗМОМ ПОД ВЛИЯНИЕМ ФИКСИРОВАННЫХ КОМБИНАЦИЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ

Артериальная гипертензия является гетерогенным заболеванием, поэтому влияние факторов внешней среды наряду с генетическими факторами приводит к разным вариантам развития и течения артериальной гипертензии. Целью нашей работы было установление влияния фиксированных комбинаций антигипертензивных средств на особенности клинического течения артериальной гипертензии у больных с полиморфизмом

генов. Обследовано 86 пациентов. Больные были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 43 человека, получавших фиксированную комбинацию валсартана с амлодипином, во 2-ю – 43 пациента, получавших фиксированную комбинацию олмесартана с амлодипином. У пациентов 1-й группы установлено достоверное снижение среднесуточного систолического АД (САД) у носителей AC генотипа гена AGTR1 на 7,0 % ($p < 0,01$), а также САД и ДАД (диастолического артериального давления) у носителей CC генотипа на 11,3 % и 9,8 % ($p < 0,01$) соответственно. У носителей TT, TC и CC генотипов гена eNOS наблюдалось достоверное снижение САД на 7,8%, 8,3% и 13,6% ($p < 0,01$) соответственно, а ДАД вероятно отличался от показателя до лечения у носителей CC генотипа и снизился на 11,0 % ($p < 0,02$). У больных 2 группы установлено достоверное снижение САД у носителей AC генотипа гена AGTR1 на 8,2 %, и ДАД у носителей CC генотипа на 11,2 % ($p < 0,01$). У носителей TT, TC и CC генотипов гена eNOS отмечалось вероятное снижение уровня среднесуточного САД на 8,3 %, 9,7 % и 16,5 % по сравнению с уровнем до лечения ($p < 0,01$). У носителей CC генотипа гена eNOS ДАД вероятно снизилось на 13,2 % ($p < 0,01$). Доказано, что применение фиксированных комбинаций валсартана с амлодипином и олмесартана с амлодипином по своему влиянию на клиническое течение и уровень САД и ДАД у больных артериальной гипертензией с генным полиморфизмом является практически одинаковым и наиболее выраженным у носителей CC генотипа генов AGTR1.

Ключевые слова: валсартан, олмесартан, амлодипин.

Hnizdiukh R.V., Shmanko V.V.

FEATURES OF THE CLINICAL COURSE OF ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH GENE POLYMORPHISM UNDER THE INFLUENCE OF ANTI-HYPERTENSIVE MEDICINES

Arterial hypertension is a very heterogeneous disease, therefore the influence of environmental factors along with genetic factors leads to various options for the development and course of arterial hypertension. The aim of the study – to find out the effect of fixed combinations of antihypertensive drugs on the features of the clinical course of arterial hypertension in patients with gene polymorphism. We examined 86 patients. The patients were divided into 2 groups: group 1 consisted of 43 people who received a fixed combination of valsartan and amlodipine, group 2 included 43 patients who received a fixed combination of olmesartan and amlodipine. In patients of group 1, a significant decrease in average daily systolic blood pressure (SBP) in carriers of the AC genotype of the AGTR1 gene was established by 7.0% ($p < 0.01$), as well as SBP and DBP (diastolic blood pressure) in carriers of the CC genotype by 11.3 % and 9.8% ($p < 0.01$) respectively. Carriers of the TT, TC, and CC genotypes of the eNOS gene had a significant decrease in SBP by 7.8%, 8.3%, and 13.6% ($p < 0.01$), respectively, and DBP was significantly different from the indicator before treatment in carriers of the CC genotype and decreased by 11.0% ($p < 0.02$). In patients of group 2, a significant decrease in SBP in carriers of the AC genotype of the AGTR1 gene was established by 8.2 % and in DBP in carriers of the CC genotype by 11.2% ($p < 0.01$). Carriers of TT, TC and CC genotypes of the eNOS gene had a probable decrease in the level of average daily SBP by 8.3%, 9.7% and 16.5%, respectively, compared to the level before treatment ($p < 0.01$). In carriers of the CC genotype of the eNOS gene, BP decreased by 13.2% ($p < 0.01$). It has been proven that the use of fixed combinations of valsartan with amlodipine and olmesartan with amlodipine in terms of its effect on the clinical course and the level of SBP and DBP in patients with arterial hypertension with

a gene polymorphism is almost the same and is most pronounced in carriers of the CC genotype of the AGTR1 and eNOS genes.

Keywords: *valsartan, olmesartan, amlodipine.*

Надійшла до редакції 04.10.2021

Відомості про авторів

Гніздюх Роман Володимирович – завідувач терапевтичного відділення Козівської ЦРЛ, лікар терапевт першої категорії, магістр медицини.

Адреса: Україна, 46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1, ТНМУ ім. І. Горбачевського.

E-mail: hnizdyukh_rv@i.ua

ORCID: 0000-0003-2833-0661.

Шманько Володимир Васильович – доктор медичних наук, професор, завідувач курсу клінічної фармакології, кафедри фармакології з клінічною фармакологією.

Адреса: Україна, 46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1, ТНМУ ім. І. Горбачевського.

E-mail: sh_vol@ukr.net

ORCID: 0000-0003-1128-200X.