

Ефективність використання діуретиків у комплексному лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію залежно від Gly460Trp поліморфізму гена α -аддуцина

С. А. Єрмоленко ^{id}*^{A,F}, В. Ф. Орловський ^{id}^{A,D,E,F}, О. В. Орловський ^{id}^{B,D},
А. В. Жаркова ^{id}^{B,D,E}, І. О. Моїсеєнко ^{id}^{B,D}, А. В. Колногуз^B

Сумський державний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – вивчення впливу тіазидних діуретиків на рівень артеріального тиску (АТ) залежно від Gly460Trp поліморфізму гена ADD1 у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) української популяції для прогнозування їхньої індивідуальної ефективності.

Матеріали та методи. У дослідження залучили 232 осіб: 120 пацієнтів із верифікованою АГ II стадії та 112 практично здорових осіб. Для генотипування за Gly460Trp-поліморфним локусом гена ADD1 застосовували полімеразну ланцюгову реакцію з аналізом довжини рестрикційних фрагментів (PCR-RFLP). Хворі отримували стандартну терапію: інгібітор АПФ раміпріл 5 мг, антагоніст кальцевих каналів амлодипін 5 мг, статин аторвастатин 20 мг, ацетилсаліцилову кислоту 75 мг. Пацієнтів поділили на дві групи, зіставні за генотипуванням: I група (60 осіб) додатково отримувала індапамід ретард 1,5 мг; II група (60 осіб) – гідрохлортіазид 25 мг. Динаміку зниження АТ оцінювали кожні 4 тижні протягом 2 місяців.

Результати. 3-поміж 120 хворих на АГ гомозиготами за G алелем (GG) була 91 (75,8 %) особа, гетерозиготами (GT) – 26 (21,7 %), гомозиготами за T-алелем (TT) – 3 (2,5 %) особи; частота G-алеля у хворих на АГ становила 0,87, а T-алеля – 0,13. 98 практично здорових осіб (87,5 %) були гомозиготами за G-алелем, 13 (11,6 %) – гетерозиготами, 1 (0,9 %) особа – гомозиготою за T-алелем. Частота носіїв G- і T-алелів становила 0,93 і 0,07 відповідно. Апельний розподіл вказує на переважання носіїв G-алеля за Gly460Trp поліморфізмом гена ADD1 серед української популяції залежно від наявності АГ. Серед хворих носіїв T-алеля вдвічі більше, ніж серед здорових осіб. У хворих-носіїв T-алеля гіпотензивна ефективність індапаміду майже втричі вища, ніж у хворих-носіїв G-алеля. Гіпотензивний ефект гідрохлортіазиду у хворих-носіїв GT і TT генотипів удвічі вищий, ніж у хворих-носіїв GG генотипу, тобто залежав від наявності T-алеля G460T поліморфізму гена ADD1 у генотипі.

Висновки. Апельний розподіл вказує на переважання носіїв G алеля за Gly460Trp поліморфізмом гена ADD1 в українській популяції незалежно від наявності АГ. Серед хворих на АГ накопичення T-алеля G460T поліморфного маркера гена α -аддуцина вдвічі більше порівняно зі здоровими особами. У хворих-носіїв T-алеля визначили вдвічі вищу гіпотензивну ефективність індапаміду порівняно з гідрохлортіазидом.

Ключові слова:

артеріальна гіпертензія, Gly460Trp поліморфізм генів, генотипування, антигіпертензивна терапія.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 4(127). С. 503-508

*E-mail:

sa.ermolenko@med.sumdu.edu.ua

The efficacy of diuretics in complex treatment of patients with hypertension according to the Gly460Trp polymorphism of the α -adducin gene

S. A. Yermolenko, V. F. Orlovskiy, O. V. Orlovskiy, A. V. Zharkova, I. O. Moiseienko, A. V. Kolnohuz

The aim of the study was to investigate the effect of thiazide diuretics on blood pressure (BP) depending on Gly460Trp ADD1 gene polymorphism in arterial hypertension (AH) patients of the Ukrainian population in order to predict their individual treatment efficacy.

Material and methods. The study included 232 persons: 120 patients with verified stage II AH and 112 healthy individuals. Restriction fragment length polymerase chain reaction (PCR-RFLP) was used to detect genotype (the Gly460Trp-polymorphic locus of the ADD1 gene). The patients received standard therapy, which included ACE inhibitor – ramipril 5 mg, calcium channel antagonist – amlodipine 5 mg, statin – atorvastatin 20 mg, acetylsalicylic acid 75 mg. The patients were randomized into two groups: group I (60 persons) additionally taking treatment with 1.5 mg of indapamide retard and group II (60 persons) – with 25 mg of hydrochlorothiazide. The dynamic reduction of blood pressure has been assessed every 4 weeks for 2 months.

Results. Among 120 patients with AH, 91 persons (75.8 %) were homozygous for the G allele (GG), 26 persons (21.7 %) – heterozygous (GT) and 3 persons (2.5 %) – homozygous for the T allele (TT), while the G allele frequency in patients with hypertension was 0.87, and the T allele – 0.13. 98 healthy individuals (87.5 %) were homozygous for the G allele, 13 individuals (11.6 %) were heterozygous, and 1 person (0.9 %) was homozygous for the T allele. The carrier frequency of the G and T alleles was 0.93 and 0.07, respectively. Allelic distribution indicated the predominance of the G allele carriers by Gly460Trp polymorphism of the ADD1 gene among the Ukrainian population, regardless of whether AH symptoms were present. It is noteworthy that the number of the T allele carriers was 2 times large among symptomatic patients than that among healthy individuals. In patients with the T allele, the hypotensive efficacy of indapamide was almost 3 times higher than that in patients with the G allele. The antihypertensive effect of hydrochlorothiazide in patients with the GT and TT genotypes was 2 times greater than that in the GG genotype carriers depending on the presence of the T allele G460T polymorphism of ADD1 gene in the genotype.

Key words:

hypertension, genetic polymorphism, genotyping, therapy.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (4), 503-508

Conclusions. Allelic distribution indicates the predominance of the G allele carriers by Gly460Trp ADD1 gene polymorphism among the Ukrainian population, regardless of whether AH symptoms are present. Among patients with AH, the accumulation of the T allele G460T polymorphic marker of the α -adducin gene is 2 times more than that in healthy individuals. Patients carrying the T allele demonstrate 2 times higher hypotensive efficacy of indapamide compared with hydrochlorothiazide.

Ключевые слова:

артериальная гипертензия, Gly460Trp полиморфизм генов, генотипирование, антигипертензивная терапия.

Запорожский медицинский журнал. 2021. Т. 23, № 4(127). С. 503-508

Эффективность использования диуретиков в комплексном лечении больных артериальной гипертензией в зависимости от Gly460Trp полиморфизма гена α -аддуцина

С. А. Ермоленко, В. Ф. Орловский, А. В. Орловский, А. В. Жаркова, И. О. Моисеенко, А. В. Колногуз

Цель работы – изучение влияния тиазидных диуретиков на уровень артериального давления (АД) в зависимости от Gly460Trp полиморфизма гена ADD1 у больных артериальной гипертензией (АГ) украинской популяции для прогнозирования их индивидуальной эффективности.

Материалы и методы. В исследование включили 232 человека: 120 пациентов с верифицированной АГ II стадии и 112 практически здоровых лиц. Для генотипирования по Gly460Trp-полиморфному локусу гена ADD1 применяли полимеразную цепную реакцию с анализом длины рестрикционных фрагментов (PCR-RFLP). Больные получали стандартную терапию: ингибитор АПФ рамиприл 5 мг, антагонист кальциевых каналов амлодипин 5 мг, статин аторвастатин 20 мг, ацетилсалициловую кислоту 75 мг. Пациенты разделены на две группы, равноценные по генотипированию: I группа (60 человек) дополнительно получала индапамид ретард 1,5 мг, II группа (60 человек) – гидрохлортиазид 25 мг. Динамику снижения АД оценивали каждые 4 недели в течение 2 месяцев.

Результаты. Среди 120 больных АГ гомозиготами по G аллели (GG) был 91 (75,8 %) человек, гетерозиготами (GT) – 26 (21,7 %), гомозиготами по T-аллели (TT) – 3 (2,5 %); частота G-аллеля у больных АГ составила 0,87, а T-аллеля – 0,13. 98 практически здоровых лиц (87,5 %) были гомозиготами по G-аллели, 13 (11,6 %) – гетерозиготами, 1 (0,9 %) – гомозиготой по T-аллели. Частота носителей G- и T-аллелей составила 0,93 и 0,07 соответственно. Аллельное распределение указывает на преобладание носителей G-аллеля по Gly460Trp полиморфизму гена ADD1 среди украинской популяции независимо от наличия АГ. Среди больных-носителей T-аллеля в 2 раза больше, чем среди здоровых. У больных-носителей T-аллеля гипотензивная эффективность индапамида почти в 3 раза выше, чем у больных-носителей G-аллеля. Гипотензивное действие гидрохлортиазида у больных-носителей GT и TT генотипа было в 2 раза больше, чем у больных-носителей GG генотипа, и зависело от наличия T-аллеля G460T полиморфизма гена ADD1 в генотипе.

Выводы. Аллельное распределение указывает на преобладание носителей G-аллеля по Gly460Trp полиморфизму гена ADD1 в украинской популяции независимо от наличия АГ. Среди больных АГ накопление T-аллеля G460T полиморфного маркера гена α -аддуцина в 2 раза больше по сравнению со здоровыми. У больных-носителей T-аллеля отмечена в 2 раза высшая гипотензивная эффективность индапамида по сравнению с гидрохлортиазидом.

Актуальність вивчення артеріальної гіпертензії (АГ) визначається високим рівнем смертності та інвалідизації в світі без тенденції до зниження [1]. За даними українських учених, 51 % міського населення України мають встановлену АГ, із них лікуються тільки 32 %, а належного контролю артеріального тиску (АТ) досягають лише 16 % [2].

У терапії АГ діуретики входять до складу 5 основних класів антигіпертензивних препаратів [1]. Нині в Україні у складі комбінованої антигіпертензивної терапії найчастіше використовують тіазидні діуретики – гідрохлортиазид або індапамід [3].

Тіазидні діуретики – сечогінні препарати середньої сили, механізм їхньої дії полягає у зменшенні екскреції кальцію, підвищенні концентрації натрію в дистальному відділі нефрону, підвищуючи виділення калію, а також мають помірний натрійуретичний і діуретичний ефекти з тривалою дією [4–8]. Класичний представник цієї групи – гідрохлортиазид, який, блокуючи карбоангідразу, знижує реабсорбцію іонів натрію на рівні кортикального сегмента петлі Генле, не впливаючи на ділянку, що проходить у мозковому шарі нирки [9].

Індапамід – сульфонамідний діуретик, фармакологічно споріднений із тіазидними діуретиками, механізм дії якого полягає у блокуванні реабсорбції натрію в кортикальному сегменті нирок, що підвищує його екскрецію та діурез. Індапамід забезпечує зниження скоротливої

здатності гладких м'язів судин шляхом змін трансмембранного обміну іонів (передусім кальцію), стимуляцію синтезу простагландину PGE2 та простагліну PGI2, котрі забезпечують вазодилатацію та поліпшення реологічних властивостей крові [9,10].

Емпіричне призначення діуретиків потребує до 3 місяців на визначення індивідуальної чутливості та клінічної ефективності препаратів. Використання даних щодо фармакогенетики діуретиків дає змогу індивідуалізувати їх призначення без втрати часу. Останнім часом вивчають участь генів, які регулюють роботу певних ниркових механізмів і структур, зокрема досліджують Gly460Trp поліморфізм гена α -аддуцина (ADD1) [11–14]. Ген α -аддуцина входить у першу десятку часто досліджуваних поліморфізмів щодо ризику розвитку АГ у різних популяціях [15,16,20]. Виявлено суттєвіше зниження АТ у результаті тривалого приймання тіазидних діуретиків в осіб із поліморфізмом Gly460Trp гена ADD1 [17,18], що дало змогу вивчити ефективність нового гіпотензивного препарату (ростафуроксину) [19].

Мета роботи

Вивчити вплив тіазидних діуретиків на рівень АТ залежно від Gly460Trp поліморфізму гена ADD1 у хворих на АГ української популяції для прогнозування їхньої індивідуальної ефективності.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 232 особи української популяції (125 чоловіків і 107 жінок; середній вік $[\pm SD]$ – $55,68 \pm 10,86$ року). Основна група – 120 пацієнтів (52 чоловіки та 68 жінок; середній вік $[\pm SD]$ – $53,48 \pm 11,67$ року) з верифікованим діагнозом АГ II стадії згідно з уніфікованим клінічним протоколом щодо артеріальної гіпертензії (наказ МОЗ України від 24.05.2012 р. № 384, Державний експертний центр МОЗ України, Асоціація кардіологів України. Артеріальна гіпертензія. Клінічна настанова, перегляд 2016 р.) [2] та Європейської асоціації кардіологів (2018) [1], які перебували на стаціонарному лікуванні в терапевтичних відділеннях Сумської центральної районної клінічної лікарні та КНП «Центральна міська клінічна лікарня» СМР протягом 2018–2019 р. Усі хворі надали письмову згоду на участь у дослідженні, збір та обробку персональних даних.

Критерії виключення з групи дослідження: наявність симптоматичної АГ, вагітність і період лактації, діагностовані гострі інфекційні захворювання, загострення хронічних інфекційних хвороб, наявність новоутворень, психічних розладів і захворювань нервової системи, системних захворювань сполучної тканини, гострих порушень мозкового кровообігу в анамнезі (до 3 місяців); відмова пацієнта від участі в дослідженні.

Група порівняння – 112 практично здорових осіб (73 чоловіки і 39 жінок; середній вік $[\pm SD]$ – $57,89 \pm 10,05$ року).

Визначення Gly460Trp поліморфізму гена ADD1 здійснили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з аналізом довжини рестрикційних фрагментів (PCR-RFLP) за методикою виробника. ДНК виділяли із 50 мкл цільної венозної крові за стандартним протоколом виробника, використовуючи набір для виділення ДНК NeoPrep100DNA_Blood (Neogene). На етапі ампліфікації використовували реакційну суміш такого складу: 5 мкл FastDigest Green Buffer (10X) (Thermo Scientific™, USA), 0,5 мкл dNTP Mix (містить 10 mM кожного дезоксирибонуклеотиду) (Thermo Scientific™, USA), 0,75 U DreamTaq DNA Polymerase (5 U/мкл) (Thermo Scientific™, USA), 0,1 мкл кожного праймера, деіонізована вода до загального об'єму 25 мкл. Після цього додавали 2 мкл розчину ДНК. Ампліфікацію виконали за допомогою Thermocycler GeneAmp PCR System 2700 (Thermo Fisher Scientific, USA).

На етапі рестрикції реакційна суміш складалася з 0,8 мкл CutSmart Buffer (New England BioLabs), 0,2 мкл Sau96I (New England BioLabs), деіонізованої води до загального об'єму 2 мкл. Зразки інкубували в термостаті за температури 37 °C протягом 20 год.

Генотипування здійснили за допомогою горизонтального електрофорезу (10V/cm) у 2,5 % агарозному гелі з додаванням етидію броміду (10 мг/мл). Дискримінацію генотипів виконали, використовуючи транслюмінатор («Биоком», РФ). Протокол дослідження укладений відповідно до положень Гельсінської декларації, погоджений комісією з біоетики Медичного інституту Сумського державного університету (протокол № 1 від 08.04.2017 р.).

Усі хворі отримували стандартну терапію: інгібітор АПФ раміприл 5–10 мг, антагоніст кальцієвих каналів амлодипін 5 мг, статин аторвастатин 20 мг, ацетилсалі-

цилова кислота 75 мг. Пацієнтів поділили на дві групи: I група (60 осіб) отримувала індапамід ретард у добовій дозі 1,5 мг, II (60 осіб) – гідрохлортіазид у добовій дозі 25 мг. Динаміку зниження АТ оцінювали кожні 4 тижні, період спостереження – 8 тижнів.

Статистичне опрацювання результатів дослідження виконали, використовуючи методи біостатистики, що реалізовані в пакеті програм IBM SPSS Statistics 21. Під час дослідження використовували статистичні методи для непараметричних показників, оскільки кількісні показники не відповідали нормальному розподілу; дані наведено як медіани з інтерквартильним розмахом (25 і 75 процентиля). Для порівняння двох незалежних груп за одним кількісним показником використовували метод Манна–Вітні (p). Зв'язок вважали статистично значущим при $p < 0,05$. Частотний розподіл алелів, генотипів та інші категоріальні змінні порівнювали за допомогою χ^2 -критерію Пірсона.

Результати

3-поміж 120 хворих на АГ гомозиготами за G алелем (GG) була 91 (75,8 %) особа, гетерозиготами (GT) – 26 (21,7 %), гомозиготами за T алелем (TT) – 3 (2,5 %); частота G-алеля у хворих на АГ становила 0,87, T-алеля – 0,13. У групі порівняння 98 (87,5 %) осіб були гомозиготами за G-алелем, 13 осіб (11,6 %) – гетерозиготами, 1 (0,9 %) особа – гомозиготами за T-алелем. Частота носіїв G і T алелів – 0,93 та 0,07 відповідно (табл. 1).

Отже, алельний розподіл вказує на переважання носіїв G алеля за Gly460Trp поліморфізмом гена ADD1 серед обстежених пацієнтів незалежно від наявності АГ. Визначили, що 3-поміж хворих носіїв T-алеля вдвічі більше, ніж серед здорових ($p = 0,03$). За показником рівноваги Харді–Вайнберга розподіл алелів за Gly460Trp поліморфізмом гена ADD1 серед хворих на АГ і здорових в обстеженій популяції не відрізняється (0,494 vs 0,452 відповідно).

Для порівняння ефективності лікування тіазидними діуретиками залежно від Gly460Trp поліморфізму гена ADD1 хворих поділили на 2 групи. У I групі – 60 осіб: 45 із генотипом GG, 13 із генотипом GT, двоє із генотипом TT. У II групі також 60 осіб: 46 із генотипом GG, 13 із генотипом GT, одна особа з генотипом TT. Такі дані свідчать про аналогічний розподіл генотипів поліморфізму, який вивчали, у групах дослідження.

За даними, що наведені в таблиці 2, гіпотензивний ефект ідапаміду у хворих-носіїв GT і TT генотипу у 2,9 раза вищий, ніж у хворих-носіїв GG генотипу (рівень середньодобового систолічного артеріального тиску (САТ) у носіїв GG генотипу знизився на 13 мм рт. ст., а в носіїв GT та TT генотипу – на 37,7 мм рт. ст.). Подібну закономірність спостерігали за даними середньодобового діастолічного артеріального тиску (ДАТ) у хворих-носіїв GT і TT генотипу – у 2,6 раза більший, ніж у хворих-носіїв GG генотипу ($\Delta 13,8$ мм рт. ст. vs $\Delta 36,6$ мм рт. ст. відповідно), $p = 0,001$. Результати аналізу показали: у хворих-носіїв T-алеля гіпотензивна ефективність індапаміду майже втричі вища, ніж у хворих-носіїв G-алеля.

За даними таблиці 3, гіпотензивний ефект гідрохлортіазиду (II група) у хворих на АГ носіїв GT і TT

Таблиця 1. Частота генотипів і розподіл алелів за Gly460Trp поліморфізмом гена ADD1 у здорових і хворих на артеріальну гіпертензію

Показник	GG генотип		GT+TT генотип		G алель		T алель		PHWE
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Хворі на АГ (n = 120)	91	75,8	29	24,2	224	87,5	32	12,5	0,494
Група порівняння (n = 112)	98	87,5	14	12,5	209	93,3	15	6,7	0,452
p	0,070		0,030		0,002		0,033		

n: кількість пацієнтів; p: порівняно зі здоровими, PHWE, p: значення рівноваги Харді-Вайнберга, що стосується алельного розподілу.

Таблиця 2. Показники артеріального тиску залежно від G460T поліморфізму гена ADD1 у хворих на артеріальну гіпертензію, які отримували індапамід (група I)

Генотипи	CAT до лікування (мм рт. ст.)	CAT після лікування (мм рт. ст.)	p	ДАТ до лікування (мм рт. ст.)	ДАТ після лікування (мм рт. ст.)	p
GG, n = 45	164,2 (162,2–166,8) Δ13,0	147,4 (142,0–151,0)	<0,001	103,8 (101,6–105,3) Δ13,8	90,0 (86,9–93,9)	<0,001
GT + TT, n = 15	174,5 (166,6–176,4) Δ37,7	136,8 (124,5–138,3)	0,001	105,0 (102,3–106,8) Δ36,6	68,4 (65,0–76,8)	0,001

n: кількість пацієнтів; p: різниця між показниками у групах дослідження до та після лікування (p < 0,05); Δ: величина зміни показника у групі дослідження до та після лікування.

Таблиця 3. Показники артеріального тиску залежно від G460T поліморфізму гена ADD1 у хворих на артеріальну гіпертензію, які отримували гідрохлортiazид (група II)

Генотипи	CAT до лікування (мм рт. ст.)	CAT після лікування (мм рт. ст.)	p	ДАТ до лікування (мм рт. ст.)	ДАТ після лікування (мм рт. ст.)	p
GG, n = 46	164,3 (162,3–168,8) Δ14,3	150,0 (145,0–152,6)	<0,001	104,6 (103,1–106,4) Δ17,3	87,3 (82,8–90,0)	<0,001
GT + TT, n = 14	170,7 (170,3–172,6) Δ30,70	140,0 (38,8–142,7)	0,001	103,45 (102,4–105,0) Δ25,05	78,4 (78,1–79,6)	0,001

n: кількість пацієнтів; p: різниця між показниками у групах дослідження до та після лікування (p < 0,05); Δ: величина зміни показника у групі дослідження до та після лікування.

генотипу був удвічі більшим, ніж у хворих-носіїв GG генотипу (рівень середньодобового САТ у носіїв GG генотипу знизився на 14,3 мм рт. ст., а в носіїв GT- та TT-генотипу – на 30,7 мм рт. ст.); рівні середньодобового ДАТ знизилися в 1,4 раза та становили Δ25 мм рт. ст. vs 17,3 мм рт. ст. відповідно, p = 0,001. Отже, гіпотензивна дія гідрохлортiazиду також залежала від наявності Т-алеля G460T поліморфізму гена ADD1 у генотипі хворих, але його гіпотензивна ефективність поступається ефективності індапаміду.

Обговорення

За відомостями фахової літератури, в пацієнтів з АГ різних етнічних груп зниження АТ на тлі лікування тiazидними діуретиками пов'язане з загальним функціональним поліморфізмом Gly460Trp гена α-аддуцина [17,18,20], що поклато початок розроблення нового класу антигіпертензивних препаратів [19]. Але в окремих дослідженнях не визначили асоціацію Gly460Trp поліморфізму гена ADD1 із розвитком АГ у пацієнтів з есенціальною АГ, зокрема в жителів Індії [21], Кореї [22], Японії [23], Сполучених Штатів Америки [24].

У дослідженні, яке виконали, встановлено: в пацієнтів з АГ після лікування тiazидними та тiazидоподібними діуретиками відбулося зниження рівня середньодобового АТ. У носіїв GT- і TT-генотипів зниження АТ було у 2,2 раза вираженішим порівняно з носіями GG-генотипу. Визначили вірогідну залежність гіпотензивної терапії індапамідом від наявності у генотипі хворих Т-алеля поліморфного генотипу гена α-аддуцина. Так, зниження рівня середньодобового САТ у пацієнтів з АГ, носіїв Т-алеля, I групи було майже в 1,5 раза вираженішим

порівняно з показниками відповідних хворих II групи, а зниження рівня середньодобового ДАТ виявилось майже вдвічі ефективнішим. Крім того, 85 % пацієнтів I групи досягли цільових рівнів САТ і ДАТ.

Отже, можна стверджувати, що наявність у генотипі хворих на АГ Т-алеля G460T поліморфізму гена ADD1 – показання для пріоритетного використання тiazидоподібних діуретиків, як-от індапаміду. Визначення Gly460Trp поліморфізму гена α-аддуцина у хворих на АГ із виявленням поліморфного Т-алеля дає можливість із самого початку лікування прогнозувати оптимальну терапевтичну ефективність без втрати часу на клінічний підбір антигіпертензивного препарату, а також є першим кроком до персоналізованого підходу в лікуванні АГ. На нашу думку, це зумовлює доцільність включення поліморфізму, який вивчили, в «фармакогенетичний паспорт» хворого на АГ, адже нині визначення генотипу – доступне лабораторне дослідження, що виконується тільки один раз.

Висновки

1. Серед української популяції алельний розподіл вказує на переважання носіїв G-алеля за Gly460Trp поліморфізмом гена α-аддуцина (ADD1) незалежно від наявності артеріальної гіпертензії.
2. Хворі на артеріальну гіпертензію мають вірогідно більше накопичення Т-алеля G460T поліморфного маркера гена α-аддуцина порівняно з групою порівняння.
3. Терапія індапамідом сприяє зниженню середньодобового АТ у всіх хворих і досягненню цільових значень АТ через 8 тижнів лікування в носіїв Т-алеля гена α-аддуцина порівняно з носійством G-алеля.

4. Серед обстежених пацієнтів з АГ II стадії виявили 30 % носіїв Т-аллеля, в яких встановили майже вдвічі вищу гіпотензивну ефективність індапаміду порівняно з гідрохлортіазидом (зниження рівня середньодобового САТ у I групі на 37,7 мм рт. ст., ДАТ – на 36,6 мм рт. ст., у II групі – зниження на 30,7 мм рт. ст. і 25,05 мм рт. ст. відповідно).

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні роботи з визначення генотипу хворих на АГ для прогнозування індивідуальної ефективності гіпотензивних препаратів і створення «фармакогенетичного паспорта» цих пацієнтів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 22.02.2021

Після доопрацювання / Revised: 13.03.2021

Прийнято до друку / Accepted: 19.03.2021

Відомості про авторів:

Єрмоленко С. А., аспірант каф. внутрішньої медицини, Сумський державний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-0295-9613](https://orcid.org/0000-0003-0295-9613)

Орловський В. Ф., д-р мед. наук, професор, зав. каф. сімейної медицини з курсом дерматовенерології, Сумський державний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-5951-5047](https://orcid.org/0000-0002-5951-5047)

Орловський О. В., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини, Сумський державний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-7679-2858](https://orcid.org/0000-0001-7679-2858)

Жаркова А. В., канд. мед. наук, доцент каф. сімейної медицини з курсом дерматовенерології, Сумський державний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-1679-359X](https://orcid.org/0000-0002-1679-359X)

Моисеєнко І. О., канд. мед. наук, старший викладач каф. внутрішньої медицини, Сумський державний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-1851-4598](https://orcid.org/0000-0003-1851-4598)

Колногуз А. В., студент V курсу, Медичний інститут, Сумський державний університет, Україна.

Information about the authors:

Yermolenko S. A., MD, Postgraduate student of the Department of Internal Medicine, Sumy State University, Ukraine.

Orlovskiy V. F., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Family Medicine with a course of Dermatovenereology, Sumy State University, Ukraine.

Orlovskiy O. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Sumy State University, Ukraine.

Zharkova A. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Family Medicine with a course of Dermatovenereology, Sumy State University, Ukraine.

Moiseienko I. O., MD, PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine, Sumy State University, Ukraine.

Kolnohuz A. V., 5th-year student of the Medical Institute, Sumy State University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Єрмоленко С. А., аспірант каф. внутрішньої медицини, Сумський державний університет, Україна.

Орловський В. Ф., д-р мед. наук, професор, зав. каф. сімейної медицини з курсом дерматовенерології, Сумський державний університет, Україна.

Орловський О. В., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини, Сумський державний університет, Україна.

Жаркова А. В., канд. мед. наук, доцент каф. сімейної медицини з курсом дерматовенерології, Сумський державний університет, Україна.

Моисеєнко І. О., канд. мед. наук, старший преподаватель каф. внутренней медицины, Сумский государственный университет, Украина.

Колногуз А. В., студент V курса, Медицинский институт, Сумский государственный университет, Украина.

Список літератури

- [1] (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) / B. Williams et al. *European Heart Journal*. Vol. 39. Issue 33. P. 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- [2] Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії : наказ МОЗ України від 24.05.2012 № 384. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0384282-12#Text>
- [3] Жарінова В. Ю., Шаповаленко І. С., Войнаровська Г. П. Прогностичне значення основних факторів кардіоваскулярного ризику у людей з ішемічною хворобою серця віком понад 60 років. *Сімейна медицина*. 2018. № 4. С. 70-73. <https://doi.org/10.30841/2307-5112.4.2018.161073>
- [4] Матюха Л. Ф. Застосування діуретиків у пацієнтів із артеріальною гіпертензією: перспективи й обмеження. *Український медичний часопис*. 2016. № 2. С. 33-36.
- [5] Орлова Я. А., Курлыкина Н. В., Середина Е. М. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики в терапии артериальной гипертензии. *Кардиология*. 2019. Т. 59. № 11. С. 84-94. <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.11.2653>
- [6] Контролируемая монотерапия диуретиками у больных артериальной гипертензией: эффективность и метаболическая безопасность / А. А. Семенкин, и др. *Терапевтический архив*. 2016. Т. 88. № 9. С. 59-64. <https://doi.org/10.17116/terarkh201688959-64>
- [7] Cameron A. C., Lang N. N., Touyz R. M. Drug Treatment of Hypertension: Focus on Vascular Health. *Drugs*. 2016. Vol. 76. Issue 16. P. 1529-1550. <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0642-8>
- [8] A review of the prescribing trend of thiazide-type and thiazide-like diuretics in hypertension: A UK perspective / R. J. McNally et al. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2019. Vol. 85. Issue 12. P. 2707-2713. <https://doi.org/10.1111/bcp.14109>
- [9] Hydrochlorothiazide vs chlorthalidone, indapamide, and potassium-sparing/hydrochlorothiazide diuretics for reducing left ventricular hypertrophy: A systematic review and meta-analysis / G. C. Roush et al. *Journal of Clinical Hypertension*. 2018. Vol. 20. Issue 10. P. 1507-1515. <https://doi.org/10.1111/jch.13386>
- [10] Asil S., Atalar E. Hipertansiyon tedavisinde kullanılan tüm diüretikler aynı değildir. *Türk Kardiyoloji Demeği Arşivi*. 2017. Vol. 45. Issue 1. P. 94-101. <https://doi.org/10.5543/tkda.2016.93137>
- [11] Dubovyk Ye. I., Harbuzova V. Yu., Ataman A. V. (2016). G-1639A but Not C1173T VKORC1 Gene Polymorphism Is Related to Ischemic Stroke and Its Various Risk Factors in Ukrainian Population. *BioMed Research International*. Vol. 2016. P. 1298198. <https://doi.org/10.1155/2016/1298198>
- [12] Personalized Therapy of Hypertension: the Past and the Future / P. Manunta et al. *Current Hypertension Reports*. 2016. Vol. 18. Issue 3. P. 24. <https://doi.org/10.1007/s11906-016-0632-y>
- [13] Дроботя Н. В., Арутюнян Л. В., Пирожено А. А. Роль определения генетического полиморфизма в патогенезе артериальной гипертензии с целью индивидуализации медикаментозной терапии. *Consilium Medicum*. 2017. Т. 19. № 5. С. 26-30.
- [14] Molecular genetics of essential hypertension / M. Singh et al. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2016. Vol. 38. Issue 3. P. 268-277. <https://doi.org/10.3109/10641963.2015.1116543>
- [15] Wei L. K., Au A., Teh L. K., Lye H. S. Recent Advances in the Genetics of Hypertension. *Hypertension: from basic research to clinical practice. Advances in Experimental Medicine and Biology* / ed. M. S. Islam. Springer, Cham, 2016. Vol. 956. P. 561-581. https://doi.org/10.1007/5584_2016_75
- [16] Cooper-DeHoff R. M., Johnson J. A. Hypertension pharmacogenomics: in search of personalized treatment approaches. *Nature Reviews Nephrology*. 2016. Vol. 12. Issue 2. P. 110-122. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.176>
- [17] Pharmacogenomics And Hypertension: Current Insights / G. H. Oliveira-Paula, S. C. Pereira, J. E. Tanus-Santos, R. Lacchini. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2019. Vol. 12. P. 341-359. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S230201>
- [18] Alpha Adducin (ADD1) Gene Polymorphism and New Onset of Diabetes Under the Influence of Selective Antihypertensive Therapy in Essential Hypertension / S. Gupta et al. *Current Hypertension Reviews*. 2019. Vol. 15. Issue 2. P. 123-134. <https://doi.org/10.2174/1573402114666180731111453>

- [19] Adducin- and Ouabain-Related Gene Variants Predict the Antihypertensive Activity of Rostafuroxin, Part 2: Clinical Studies / C. Lanzani et al. *Science Translational Medicine*. 2010. Vol. 2. Issue 59. P. 59ra87. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3001814>
- [20] Zhang J. R., Hu W. N., Li C. Y. A Review of the Epidemiological Evidence for Adducin Family Gene Polymorphisms and Hypertension. *Cardiology Research and Practice*. 2019. Vol. 2019. P. 7135604. <https://doi.org/10.1155/2019/7135604>
- [21] Gly460Trp polymorphism of the ADD1 gene and essential hypertension in an Indian population: A meta-analysis on hypertension risk / P. Ramu et al. *Indian Journal of Human Genetics*. 2010. Vol. 16. Issue 1. P. 8-15. <https://doi.org/10.4103/0971-6866.64938>
- [22] Alpha-Adducin Gly460Trp Polymorphism and Essential Hypertension in Korea / M. H. Shin et al. *Journal of Korean Medical Science*. 2004. Vol. 19. Issue 6. P. 812-814. <https://doi.org/10.3346/jkms.2004.19.6.812>
- [23] No Association Between α -Adducin 460 Polymorphism and Essential Hypertension in a Japanese Population / K. Ishikawa et al. *American Journal of Hypertension*. 1998. Vol. 11. Issue 4. P. 502-506. [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(97\)00486-X](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(97)00486-X)
- [24] Larson N., Hutchinson R., Boerwinkle E. Lack of Association of 3 Functional Gene Variants With Hypertension in African Americans. *Hypertension*. 2000. Vol. 35. Issue 6. P. 1297-1300. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.35.6.1297>
- References**
- [1] Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., de Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S. E., Kreutz, R., Laurent, S., Lip, G., ... ESC Scientific Document Group. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*, 39(33), 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- [2] Ministry of Health of Ukraine. (2012, May 24). *Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tehnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry arterialnii hipertenzii [On Approval and implementation of the technical medical documents on standardizing the management of arterial hypertension (No. 384)]*. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0069-03>
- [3] Zharinova, V. Yu., Shapovalenko, I. S., & Voynarovskaya, G. P. (2018). Prognostychnye znachennia osnovnykh faktoriv kardiovaskuliarnoho ryzyku u liudei z ishemichnoi khvoroboiu sertsia vikom ponad 60 rokiiv [Prognostic significance of the main cardiovascular risk factors in people with ischemic heart disease over 60 years of age]. *Simeina medytsyna*, (4), 70-73. <https://doi.org/10.30841/2307-5112.4.2018.161073> [in Ukrainian].
- [4] Matyukha, L. F. (2016). Zastosuvannia diuretykiv u patsientiv iz arterialnoiu hipertenziieiu: perspektivy y obmezhennia [The use of diuretics in patients with arterial hypertension: perspectives and limitations]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, (2), 33-36. [in Ukrainian].
- [5] Orlova, Ya. A., Kurlykina, N. V., & Seredenina, E. M. (2019). Tiazidnye i tiazidopodobnye diuretyki v terapii arterial'noi gipertenzii [Thiazide and Thiazide-Like Diuretics in Therapy of Arterial Hypertension]. *Kardiologiya*, 59(11), 84-94. <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.11.2653> [in Russian].
- [6] Semenkin, A. A., Zhivilova, L. A., Nechaeva, G. I., Chindareva, O. I., Loginova, E. N., & Pritykina T. V. (2016). Kontroliruemaya monoterapiya diuretikami u bol'nykh arterial'noi gipertoniei: effektivnost' i metabolicheskaya bezopasnost' [Controlled diuretic monotherapy in hypertensive patients: Efficiency and metabolic safety]. *Terapevticheskii arkhiv*, 88(9), 59-64. <https://doi.org/10.17116/terarkh201688959-64> [in Russian].
- [7] Cameron, A. C., Lang, N. N., & Touyz, R. M. (2016). Drug Treatment of Hypertension: Focus on Vascular Health. *Drugs*, 76(16), 1529-1550. <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0642-8>
- [8] McNally, R. J., Morselli, F., Farukh, B., Chowienzyk, P. J., & Faconti, L. (2019). A review of the prescribing trend of thiazide-type and thiazide-like diuretics in hypertension: A UK perspective. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 85(12), 2707-2713. <https://doi.org/10.1111/bcp.14109>
- [9] Roush, G. C., Abdelfattah, R., Song, S., Ernst, M. E., Sica, D. A., & Kostis, J. B. (2018). Hydrochlorothiazide vs chlorthalidone, indapamide, and potassium-sparing/hydrochlorothiazide diuretics for reducing left ventricular hypertrophy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Hypertension*, 20(10), 1507-1515. <https://doi.org/10.1111/jch.13386>
- [10] Asil, S., & Atalar, E. (2017). Hipertansiyon tedavisinde kullanılan tüm diüretikler aynı değildir. *Türk Kardiyoloji Demeği Arşivi*, 45(1), 94-101. <https://doi.org/10.5543/tkda.2016.93137>
- [11] Dubovyk, Ye. I., Harbuzova, V. Yu., & Ataman, A. V. (2016). G-1639A but Not C1173T VKORC1 Gene Polymorphism Is Related to Ischemic Stroke and Its Various Risk Factors in Ukrainian Population. *BioMed Research International*. 2016, Article 1298198. <https://doi.org/10.1155/2016/1298198>
- [12] Manunta, P., Ferrandi, M., Cusi, D., Ferrari, P., Staessen, J., & Bianchi, G. (2016). Personalized Therapy of Hypertension: the Past and the Future. *Current Hypertension Reports*, 18(3), Article 24. <https://doi.org/10.1007/s11906-016-0632-y>
- [13] Drobotya, N. V., Arutyunyan, L. V., & Pirozhenko, A. A. (2017). Rol' opredeleniya geneticheskogo polimorfizma v patogeneze arterial'noi gipertenzii s tsel'yu individualizatsii medikamentoznoi terapii [The role of the genetic polymorphism determination in arterial hypertension pathogenesis with the aim of individualization medical therapy]. *Consilium Medicum*, 19(5), 26-30. [in Russian].
- [14] Singh, M., Singh, A. K., Pandey, P., Chandra, S., Singh, K. A., & Gambhir, I. S. (2016). Molecular genetics of essential hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*, 38(3), 268-277. <https://doi.org/10.3109/10641963.2015.1116543>
- [15] Wei, L. K., Au, A., Teh, L. K., & Lye, H. S. (2016). Recent Advances in the Genetics of Hypertension. In M. S. Islam (Ed.). *Hypertension: from basic research to clinical practice. Advances in Experimental Medicine and Biology* (Vol. 956, pp. 561-581). Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/5584_2016_75
- [16] Cooper-DeHoff, R. M., & Johnson, J. A. (2016). Hypertension pharmacogenomics: in search of personalized treatment approaches. *Nature Reviews Nephrology*, 12(2), 110-122. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.176>
- [17] Oliveira-Paula, G. H., Pereira, S. C., Tanus-Santos, J. E., & Lacchini, R. (2019). Pharmacogenomics And Hypertension: Current Insights. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 12, 341-359. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S230201>
- [18] Gupta, S., Jhawar, V., Agarwal, B. K., Roy, P., & Saini, V. (2019). Alpha Adducin (ADD1) Gene Polymorphism and New Onset of Diabetes Under the Influence of Selective Antihypertensive Therapy in Essential Hypertension. *Current Hypertension Reviews*, 15(2), 123-134. <https://doi.org/10.2174/1573402114666180731111453>
- [19] Lanzani, C., Citterio, L., Glorioso, N., Manunta, P., Tripodi, G., Salvi, E., Carpini, S. D., Ferrandi, M., Messaggio, E., Staessen, J. A., Cusi, D., Macciardi, F., Argiolas, G., Valentini, G., Ferrari, P., & Bianchi, G. (2010). Adducin- and Ouabain-Related Gene Variants Predict the Antihypertensive Activity of Rostafuroxin, Part 2: Clinical Studies. *Science Translational Medicine*, 2(59), Article 59ra87. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3001814>
- [20] Zhang, J. R., Hu, W. N., & Li, C. Y. (2019). A Review of the Epidemiological Evidence for Adducin Family Gene Polymorphisms and Hypertension. *Cardiology Research and Practice*, 2019, Article 7135604. <https://doi.org/10.1155/2019/7135604>
- [21] Ramu, P., Umamaheswaran, G., Shewade, D. G., Swaminathan, R. P., Balachander, J., & Adithan, C. (2010). Gly460Trp polymorphism of the ADD1 gene and essential hypertension in an Indian population: A meta-analysis on hypertension risk. *Indian Journal of Human Genetics*, 16(1), 8-15. <https://doi.org/10.4103/0971-6866.64938>
- [22] Shin, M. H., Chung, E. K., Kim, H. N., Park, K. S., Nam, H. S., Kweon, S. S., & Choi, J. S. (2004). Alpha-Adducin Gly460Trp Polymorphism and Essential Hypertension in Korea. *Journal of Korean Medical Science*, 19(6), 812-814. <https://doi.org/10.3346/jkms.2004.19.6.812>
- [23] Ishikawa, K., Katsuya, T., Sato, N., Nakata, Y., Takami, S., Takiuchi, S., Fu, Y., Higaki, J., & Ogihara, T. (1998). No Association Between α -Adducin 460 Polymorphism and Essential Hypertension in a Japanese Population. *American Journal of Hypertension*, 11(4), 502-506. [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(97\)00486-X](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(97)00486-X)
- [24] Larson, N., Hutchinson, R., & Boerwinkle, E. (2000). Lack of Association of 3 Functional Gene Variants With Hypertension in African Americans. *Hypertension*, 35(6), 1297-1300. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.35.6.1297>