

УДК 616.12-008.331.1-08-036.8:575.113/.18

ТИХОНОВА С.А., ПІСКОВАЦЬКА В.П.

Одеський національний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини № 2,
м. Одеса, Україна

АНАЛІЗ КЛІНІЧНИХ, ГЕНЕТИЧНИХ І ГЕНДЕРНИХ ДЕТЕРМІНАНТ НЕЕФЕКТИВНОГО ЛІКУВАННЯ В ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Вступ

Альдостерон — ключовий ефектор ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), що регулює артеріальний тиск (АТ), електролітний обмін, модулює реакції запалення та атерогенезу. У численних дослідженнях як у популяціях здорових нормотензивних осіб, так і в пацієнтів із різними стадіями артеріальної гіпертензії (АГ) було показано, що поліморфізм промоторної ділянки гена альдостеронової синтази СYP11B2 -344C/T (rs1799998) значно впливає на концентрацію альдостерону сироватки та ренін-альдостеронове співвідношення. Дані щодо потенційного впливу гаплотипу СYP11B2 на ефекти антигіпертензивних препаратів (АГП) різних класів неоднозначні, навіть у межах однієї популяції. Пошук потенційних фармакогенетичних маркерів варіантів відповіді на антигіпертензивну терапію (АГТ) зумовлений низькою частотою досягнення цільових рівнів АТ серед гіпертензивних хворих внаслідок причин, не пов'язаних із некоректним вибором АГП, його дозуванням або комплайнсом пацієнтів.

Мета дослідження: визначення ролі мононуклеотидного поліморфізму гена альдостеронової синтази -344C/T СYP11B2 на тлі визнаних факторів кардіоваскулярного ризику (ФР), гендерних особливостей АГ та аналіз їх асоціативного зв'язку з ефективністю контролю АТ у пацієнтів з АГ II–III стадії на етапі надання вторинної або спеціалізованої медичної допомоги.

Матеріали та методи

На базі клініки реконструктивної та відновної медицини (університетська клініка) ОНМедУ обстежені 93 пацієнти з АГ II–III ст. з різною ефективністю АГТ. Недостатній контроль АТ на тлі рекомендованих доз АГП був основною при-

чиною направлення пацієнтів до спеціалізованого етапу надання медичної допомоги та їх включення в дослідження. Цільовими рівнями АТ вважали $\leq 135/85$ мм рт.ст. Не включали пацієнтів із вторинною АГ, відомою непереносимістю АГП 1-го ряду. Пацієнтів було розподілено на 2 групи відповідно до рівнів офісного АТ на момент включення в дослідження: 1-ша група ($n = 38$) — пацієнти з цільовим рівнем АТ на тлі АГТ, 2-га група ($n = 55$) — пацієнти з рівнем АТ $\geq 135/85$ мм рт.ст. Усім пацієнтам виконували клінічні, лабораторні та інструментальні обстеження відповідно до Наказу МОЗ України № 384 (2012 р.), оцінювали традиційні ФР. Усім пацієнтам виконували генотипування із визначенням мононуклеотидного поліморфізму -344C/T СYP11B2. Матеріал для генетичних досліджень було отримано шляхом букального мазка, усі пацієнти надали інформовану згоду щодо вилучення генетичного матеріалу з метою його подальшого аналізу.

Результати та їх обговорення

Середній вік пацієнтів у дослідженні становив $61,1 \pm 8,9$ року. Переважну частину досліджуваної групи становили жінки (64,5 %). Середня тривалість АГ — $11,2 \pm 7,1$ року. Більша частина пацієнтів (61,3 %) мали ожиріння абдомінального типу. Майже половина пацієнтів (45,2 %) репрезентували високий кардіоваскулярний ризик через перенесені серцево-судинні події та наявність ≥ 3 ФР. Великою була частка пацієнтів із гіпертен-

Адреса для листування з авторами:
Пісковацька Вероніка Павлівна
E-mail: vprl@mail.ru

© Тихонова С.А., Пісковацька В.П., 2016
© «Артеріальна гіпертензія», 2016
© Заславський О.Ю., 2016

живним ремоделюванням міокарда лівого шлуночка (69,9 %) та пацієнтів із поєднаним ураженням церебральних та коронарних артерій — кожний третій пацієнт у дослідженні.

Більше ніж половина хворих (59,1 %) не досягли цільових рівнів АТ, незважаючи на прийом максимально переносимих рекомендованих доз АГП. За середньою кількістю призначених АГП групи були порівнянними: у середньому 2 препарати на 1 пацієнта. Суттєвих відмінностей не було й у якісному складі терапії, зокрема за кількістю комбінацій АГП 1-го ряду та їх характером. Групи пацієнтів із різними рівнями АТ були порівнянними за кількістю пацієнтів чоловічої статі та частотою модифікованих ФР. Водночас частка курців була достовірно більшою в групі осіб з неконтрольованою АГ ($p = 0,04$). Пацієнти 2-ї групи частіше мали супутній цукровий діабет 2-го типу, ніж пацієнти з оптимальним контролем АТ ($p = 0,02$). Отже, ретельне урахування та корекція модифікованих ФР і супутніх порушень вуглеводного обміну є важливим компонентом ефективності АГТ. При субаналізі ФР у жінок та чоловіків 2-ї групи було показано значно більшу частоту ЦД 2-го типу в жінок із незадовільним контролем АТ ($p = 0,01$).

При аналізі частотного розподілу алельних варіантів поліморфізму гена CYP11B2 визначено,

що частка пацієнтів, які мали Т-монозиготний генотип, була достовірно вищою серед хворих із неефективним контролем АГ ($p = 0,003$). Водночас пацієнтки із С-монозиготним генотипом частіше мали АГ у менопаузі, ніж Т-монозиготні жінки з АГ ($p = 0,02$). Можна припустити, що носії ТТ-генотипу CYP11B2 мають гіперпродукцію альдостерону на фоні зміненої експресії гена та гіперактивацію натрійзалежних механізмів АГ у поєднанні із множинними ФР.

Висновки

У пацієнтів з АГ II–III стадії виявлені клінічні та генетичні маркери, що асоціюються з неефективністю лікування антигіпертензивними препаратами 1-го ряду. Серед пацієнтів, які не досягли цільових рівнів АТ, була достовірно більшою частка осіб, які палять, мають супутній цукровий діабет 2-го типу, ніж у групі пацієнтів з оптимальним контролем АТ при еквівалентному антигіпертензивному лікуванні. Наявність Т-алелі та гомозиготність за Т-алеллю -344С/Т CYP11B2 асоціювалася із недостатнім контролем АТ незалежно від кількісного та якісного складу антигіпертензивної терапії.

Отримано 31.05.16 ■