

Эффективность антагониста кальция амлодипина в терапии солечувствительной артериальной гипертензии у больных с различным генетическим статусом

Орлова Н. В.¹, Аляутдинова И. А.¹, Копылов Ф. Ю.², Бонкало Т. И.³, Шмелева С. В.⁴

Цель. Изучить эффективность антагониста кальция амлодипина в терапии солечувствительной артериальной гипертензии и сопоставить с генотипами пациентов.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 96 больных в возрасте 42,7±5,2 лет. Критерии включения: диагноз — гипертоническая болезнь 1 степени, 1 стадии, риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) низкий. До включения в исследование в течение 3 мес. пациенты не принимали регулярной антигипертензивной терапии. Далее всем пациентам выполнялось определение чувствительности к солевой нагрузке артериального давления по методу М. Н. Weinberger и исходя из результатов данного тестирования производилось разделение участников на солечувствительных и солерезистентных. Независимо от результата всем пациентам была рекомендована низкосолевая диета 3-5 г/сут., с последующей регистрацией параметров суточного мониторирования артериального давления (СМАД) на фоне диеты. У пациентов, у которых диета не была эффективной, на 26 день был назначен амлодипин в дозе 2,5-5 мг 1 раз/сут. Эффективность препарата оценивалась путем проведения повторного СМАД. Кроме того, было выполнено генетическое исследование 4 полиморфных варианта генов *AGT* (T704C), *AGT* (C521T), *AGTR1* (A1166C), *AGTR2* (G1675A), *ADD1* (G1378T), *CYP11B2* (C344T), *GNB3* (C825T), *NOS3* (T786C), *NOS3* (G894T), с целью определения их ассоциации с эффективностью низкосолевой диеты и терапии амлодипином.

Результаты. У пациентов с гипертонической болезнью 1 степени, 1 стадии, низким риском ССО, чувствительных к соли выявлена эффективность низкосолевой диеты и монотерапии амлодипином в дозе 2,5-5 мг/сут. Результаты исследования подтверждены достижением целевых значений офисного артериального давления и параметрами СМАД. У пациентов с гипертонической болезнью, не чувствительных к соли, монотерапия амлодипином была неэффективна. Проведенное генотипирование выявило взаимосвязь антигипертензивной терапии амлодипином у больных, чувствительных к соли, с носительством полиморфизма GG гена *AGTR2*.

Заключение. Выявлена эффективность амлодипина и низкосолевой диеты у пациентов с гипертонической болезнью 1 степени, 1 стадии, низкого риска ССО, чувствительных к соли, с носительством генотипа GG гена *AGTR2*.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антагонисты кальция, амлодипин, чувствительность к соли, генотипирование.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; ²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, Москва; ³ГБУ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы, Москва; ⁴ФГБОУ ВО Московский государственный университет технологий и управления им. К. Г. Разумовского (Первый казачий университет), Москва, Россия.

Орлова Н. В. — д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0002-4293-3285, Аляутдинова И. А. — к.м.н., ассистент, ORCID: 0000-0003-3076-2180, Копылов Ф. Ю. — д.м.н., профессор, директор Института персонализированной кардиологии Центра «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение», ORCID: 0000-0001-5124-6383, Бонкало Т. И. — д.п.н., профессор, ORCID: 0000-0003-0887-4995, Шмелева С. В.* — д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0003-0390-194X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): 89151479832@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БКК — блокаторы кальциевых каналов, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ССО — сердечно-сосудистые осложнения.

Рукопись получена 14.05.2023

Рецензия получена 23.07.2023

Принята к публикации 21.08.2023



Для цитирования: Орлова Н. В., Аляутдинова И. А., Копылов Ф. Ю., Бонкало Т. И., Шмелева С. В. Эффективность антагониста кальция амлодипина в терапии солечувствительной артериальной гипертензии у больных с различным генетическим статусом. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):5464. doi:10.15829/1560-4071-2023-5464. EDN EYNZUW

Efficacy of the calcium channel blocker amlodipine in the treatment of salt-sensitive hypertension in patients with different genetic status

Orlova N. V.¹, Alyautdinova I. A.¹, Kopylov F. Yu.², Bonkalo T. I.³, Shmeleva S. V.⁴

Aim. To study the effectiveness of the calcium channel blocker amlodipine in the treatment of salt-sensitive hypertension (HTN) and compare it with the genotypes of patients.

Material and methods. The study involved 96 patients aged 42,7±5,2 years. There were following inclusion criteria: diagnosis — grade 1, stage 1 hypertension with low risk of cardiovascular events (CVEs). Before inclusion in the study, patients had not taken regular antihypertensive therapy for 3 months. Next, all patients underwent assessment of salt sensitivity of blood pressure according to the M. H. Weinberger method and, based on it, the participants were divided into salt-sensitive and salt-resistant. Regardless of the result, all patients were recommended to have a low-salt diet of 3-5 g/day, with subsequent 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) during the diet. In patients with ineffective diet, amlodipine was prescribed on day 26 at a dose of 2,5-5 mg once a day. The effectiveness of the drug was assessed by repeated ABPM. In addition, a genetic study was

performed on 4 polymorphic variants of the genes *AGT* (T704C), *AGT* (C521T), *AGTR1* (A1166C), *AGTR2* (G1675A), *ADD1* (G1378T), *CYP11B2* (C344T), *GNB3* (C825T), *NOS3* (T786C), *NOS3* (G894T), to determine their association with the effectiveness of a low-salt diet and amlodipine therapy.

Results. In patients with grade 1, stage 1 hypertension with low risk of CVEs, the effectiveness of a low-salt diet and amlodipine monotherapy at a dose of 2,5-5 mg/day was revealed. The results of the study were confirmed by achieving target values of office blood pressure and ABPM. In hypertensive patients not sensitive to salt, amlodipine monotherapy was ineffective. The genotyping revealed a relationship between antihypertensive therapy with amlodipine in salt-sensitive patients and carriage of the GG polymorphism of the *AGTR2* gene.

Conclusion. The effectiveness of amlodipine and a low-salt diet in salt-sensitive patients with grade 1 hypertension, stage 1, low risk of CVEs with carriage of the GG genotype of the *AGTR2* gene.

Keywords: hypertension, calcium channel blockers, amlodipine, salt sensitivity, genotyping.

*Corresponding author:
89151479832@mail.ru

Relationships and Activities: none.

Received: 14.05.2023 **Revision Received:** 23.07.2023 **Accepted:** 21.08.2023

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ³Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management, Moscow; ⁴K. G. Razumovsky Moscow State University of Technologies and Management, Moscow, Russia.

For citation: Orlova N. V., Alyautdinova I. A., Kopylov F. Yu., Bonkalo T. I., Shmeleva S. V. Efficacy of the calcium channel blocker amlodipine in the treatment of salt-sensitive hypertension in patients with different genetic status. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):5464. doi:10.15829/1560-4071-2023-5464. EDN EYNZUW

Orlova N. V. ORCID: 0000-0002-4293-3285, Alyautdinova I. A. ORCID: 0000-0003-3076-2180, Kopylov F. Yu. ORCID: 0000-0001-5124-6383, Bonkalo T. I. ORCID: 0000-0003-0887-4995, Shmeleva S. V.* ORCID: 0000-0003-0390-194X.

Ключевые моменты

- Генотипирование позволяет определить индивидуальную чувствительность к лекарственным препаратам.
- Гипотензивный эффект антагонистов кальция у пациентов с артериальной гипертензией, чувствительных к соли, связан с носительством полиморфизма GG гена *AGTR2*.
- У пациентов с гипертонической болезнью 1 степени, 1 стадии, низким риском сердечно-сосудистых осложнений, чувствительных к соли, гипотензивный эффект может быть достигнут на низкосолевой диете с монотерапией амлодипином.

Течение солечувствительной артериальной гипертензии (АГ) имеет ряд особенностей. У солечувствительных пациентов отмечается исходно более высокий уровень артериального давления (АД), а также тенденция к развитию резистентной гипертензии [1]. Особенности патогенеза, а также течения солечувствительной АГ предполагают персонализированный подход к лечению.

Индивидуальная генетическая изменчивость может частично объяснить различие в чувствительности к антигипертензивным препаратам и должна учитываться в прогнозировании их терапевтической эффективности [2-4].

Проведено изучение у 768 пациентов локусов/SNP, связанных с АГ, и оценка их взаимосвязи с гипотензивным эффектом монотерапии атенололом или гидрохлоротиазидом. Выявлено, что из генотипов 37 локусов только 3 были связаны с реакцией АД на атенолол ($P < 0,01$) и гидрохлоротиазид ($P = 0,0006$ для систолического АД; $P = 0,0003$ для диастолического АД). Более выраженная связь была прослежена у белых пациентов, чем у чернокожих [5].

Известно, что варианты *GRK4* связаны с нарушением экскреции Na. Установлено, что АД может зависеть от полиморфизмов *GRK4*, которые связаны с активностью АТ1-рецепторов. *GRK4* экспрессиру-

Key messages

- Genotyping makes it possible to determine individual sensitivity to drugs.
- The hypotensive effect of calcium channel blockers in patients with salt-sensitive hypertension is associated with the carriage of the GG polymorphism of the *AGTR2* gene.
- In patients with grade 1, stage 1 hypertension with low risk of CVDs, the hypotensive effect can be achieved on a low-salt diet with amlodipine monotherapy.

ется в гладкомышечных клетках сосудов аорты, а гетерологичная экспрессия варианта *GRK4* p.Ala142Val увеличивает экспрессию белка рецептора АТ1 и увеличивает внутриклеточную концентрацию кальция. Терапевтическая опосредованность однонуклеотидных полиморфизмов *GRK4* была выявлена в исследовании, в котором 3 группы афроамериканцев получали амлодипин, рамиприл или метопролол. Мужчины с генотипом p.Ala142Val реже реагировали на метопролол, особенно если у них также был вариант p.Arg65Leu. В ранее проведенных исследованиях гетерозиготы 65Leu/142Val был показан низкий эффект лечения атенололом [6, 7].

Цель представленного исследования — изучить эффективность антагониста кальция амлодипина в терапии солечувствительной АГ у больных с различными полиморфизмами гена *AGTR2*: 1675 G>A среди жителей г. Москвы.

Материал и методы

В исследование включены 96 пациентов с гипертонической болезнью 1 степени, 1 стадии, риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) низкий. Исследование проведено на базе поликлинического отделения Городской клинической больницы № 13 г. Москвы. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты подписали информированное согласие. Распределение пациентов по полу: 53 мужчины и 43 женщины.

Таблица 1

Клиническая характеристика групп

Показатели	Группы	Группа солечувствительных (n=52)	Группа солерезистентных (n=44)	Здоровые (n=30)	P
Возраст, лет		36 (25-50)	36 (25-50)	38 (34-50)	N/S
Пол мужчины/женщины		26/26	27/17	18/12	
Офисные САД, мм рт.ст./ДАД, мм рт.ст.		147 (143-152)/92(86-96)*	144 (142-150)/90 (85-98)*	118 (114-122)/75 (71-79)	<0,05
Длительность АГ, лет		1,5 (0,6-2,8)	1,4 (0,8-2,3)	—	N/S
ИМТ, кг/м ²		27,2 (24,4-27,7)	26,8 (23,2-27,5)	25,8 (23-27,5)	N/S
Обхват талии, см		95 (76,0-98,0)	92 (73,0-89,0)	88 (75,0-90)	N/S
Глюкоза, ммоль/л		4,5 (3,8-5,0)	4,3 (3,5-4,8)	4,4 (3,5-5,2)	N/S
ОХС, ммоль/л		5,14 (4,58-5,2)	5,10 (4,29-5,43)	4,8 (4,29-5,4)	N/S
ТГ, ммоль/л		1,32 (0,75-2,90)	1,27 (0,97-1,57)	1,22 (0,87-2,5)	N/S
ЛВП, ммоль/л		1,35 (1,18-1,6)	1,32 (1,14-1,61)	1,4 (1,1-1,6)	N/S
ЛНП, ммоль/л		3,01 (2,4-3,96)	3,05 (2,4-3,81)	2,85 (1,4-3,8)	N/S
ЛОНП, ммоль/л		0,53 (0,48-1,12)	0,52 (0,5-1,07)	0,56 (0,5-0,97)	N/S
Общий белок, г/л		81 (72-85)	80 (69-85)	76 (65-92)	N/S
Мочевина, ммоль/л		5,8 (4,3-7,1)	5,4 (4,2-6,8)	5,5 (4,3-6,5)	N/S
Креатинин, мкмоль/л		80 (66-99)	77 (64-98)	75 (64-96)	N/S
Калий ⁺ , ммоль/л		3,9 (3,7-4,6)	4,2 (3,7-4,8)	4,3 (3,8-4,7)	N/S
Натрий ⁺ , ммоль/л		142 (137-147)	140 (137-145)	140 (138-144)	N/S
КДР, мм		48,0 (47,0-49,0)	47,0 (43,5-49,5)	46 (44-48)	N/S
КСР, мм		33,0 (32,0-35,0)	33,0 (28,5-33,5)	32 (29-34)	N/S
ФВ ЛЖ, %		62,5 (61,0-65,01)	63,0 (59,5-65,5)	63,2 (59-64)	N/S
Масса миокарда ЛЖ, г		187 (170,3-207)	180,9 (164-195,7)	182 (165-198)	N/S

Примечание: * — различия достоверны с группой контроля (p<0,05). Данные представлены в виде медианы (25-75 процентиля). N/S — различия не достоверны.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, КДР — конечно-диастолический размер, КСР — конечно-систолический размер, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛЖ — левый желудочек, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, ТГ — триглицериды, ФВ — фракция выброса.

Средний возраст пациентов $42,7 \pm 5,2$ года. Критерием исключения являлось наличие вторичной АГ, 2-3 стадии гипертонической болезни, беременность, лактация, постменопауза, курение, злоупотребление алкоголем, также исключались те, у кого были отмечены нежелательные побочные явления на фоне терапии амлодипином ранее. До включения в исследование пациенты не принимали регулярно антигипертензивную терапию в течение 3 мес. Далее всем пациентам выполнялось определение чувствительности к солевой нагрузке АД по методу М. Н. Weinberger и, исходя из результатов данного тестирования, производилось разделение участников на солечувствительных и солерезистентных.

При скрининговом обследовании пациентов на выявление порога вкусовой чувствительности к поваренной соли у пациентов с АГ 1 стадии, 1 степени, низким риском ССО в возрасте 25-50 лет из 412 человек 132 человека (32%) имели высокий порог, 280 человек (68%) нормальный и низкий порог. Для дальнейшего генетического анализа в исследование были включены 96 пациентов с впервые выявленной АГ 1 степени, 1 стадии, низкого риска ССО, 53 мужчины и 43 женщины, средний возраст 36 (25-50) лет. Критерии включения: впервые выявленная АГ 1 степени, 1 стадии, низкого риска ССО, отсутствие ре-

гулярной гипотензивной терапии в течение 3 мес. перед включением, возраст 25-50 лет.

Критерии не включения: вторичная гипертензия, острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, ишемическая болезнь сердца, острый инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, заболевания почек, печени, сахарный диабет I и II типов, беременность, лактация, менопауза, табакокурение, злоупотребление алкоголем, нежелательные побочные явления на фоне терапии амлодипином в анамнезе. Группу контроля для генетического анализа составили 30 здоровых людей (табл. 1).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование предполагало 6 визитов, подробное описание представлено ниже.

На визите «1» (день 0) всем пациентам проводилось исследование на биоимпедансометре «ABC-01 Медасс» для оценки жидких сред организма и наличия скрытых отеков. На 5 дней назначалась диета с содержанием пищевого натрия 10-12 г/сут.

На визите «2» (6 день диеты с высоким содержанием пищевого натрия) пациентам проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) с оценкой параметров и определение экскреции суточного натрия



Рис. 1. Описание медицинского вмешательства.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АК — антагонисты кальция, СКАД — самоконтроль артериального давления, СМАД — суточное мониторирование артериального давления.

мочи при помощи ионоселективных электродов (для определения соблюдения диетических рекомендаций употребления соли). На последующие 5 дней назначалась диета с содержанием пищевого натрия 3–5 г/сут.

На визите «3» (6 день диеты с низким содержанием пищевого натрия) пациентам проведен СМАД с оценкой параметров и определение экскреции суточного натрия мочи. По данным параметров СМАД на фоне диеты с повышенным и пониженным содержанием соли пациенты были разделены на две группы: чувствительные к соли (со снижением показателей АД на ≥ 10 мм рт.ст. на фоне диеты с низким содержанием натрия) и не чувствительные к соли (снижение параметров АД на фоне диеты незначительное). Больным назначалась диета с низким содержанием пищевого натрия на 14 дней. Контроль АД осуществлялся домашним мониторированием АД с ведением дневника самоконтроля АД.

На визите «4» (26 день) было установлено, что 6 пациентов, чувствительных к соли, достигли цифр АД $< 140/90$ мм рт.ст. Результат зафиксирован по дневнику самоконтроля АД. Пациентам, не достигшим целевых значений АД, был рекомендован прием амлодипина 2,5 мг 1 раз/сут. в течение 14 дней. Контроль АД осуществлялся ведением дневника самоконтроля АД.

На визите «5» (40 день) — 24 (46%) пациента, чувствительных к соли, достигли АД ниже 140/90 мм рт.ст. (по данным дневника самоконтроля АД). Проведена оценка приверженности терапии и соблюдению диеты. Диету с низким содержанием пищевого натрия продолжали соблюдать 14 (27%). 10 (19%) пациентов нарушали диету 3 и более раз в нед., что оценивалось нами как несоблюдение диеты. 22 (54%) пациентам, не достигшим целевых значений АД, доза амлодипина была повышена до 5 мг/сут. с рекомендацией дальнейшего соблюдения диеты с низким содержанием пищевого натрия. У больных, не чувствительных к соли, снижение АД $< 140/90$ мм рт.ст. отмечено у 8 (18%) человек. 36 (82%) больным, не достигшим снижения АД $< 140/90$ мм рт.ст., было рекомендовано увеличение дозы амлодипина до 5 мг/сут. Приверженность к лечению оценивалась методом счета препарата на каждом визите.

На визите «6» (90 день) пациентам проведен СМАД и определение генетического профиля. Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции в лаборатории «Клиника новых медицинских технологий АрхиМед» г. Москвы на амплификаторах с детекцией результатов в режиме реального времени: ДТ лайт и ДТ-96 с использованием приборов (серии ДТ) и специализированного

Таблица 2
Достижение целевых показателей АД у пациентов с различной солечувствительностью

Лечение	Солечувствительные (n=52) (%)	Солерезистентные (n=44) (%)
Диета	11,5	0
Диета+амлодипин 2,5 мг	27	0
Амлодипин 2,5 мг	19	18
Амлодипин 5 мг	42	82

программного обеспечения производства общества с ограниченной ответственностью «НПО ДНК-Технология». Использовали набор реактивов для определения полиморфизмов гена *AGTR2* (G1675A). По данным проведенного нами анализа литературы аналогичное генотипирование по исследуемым генам у пациентов с гипертонической болезнью и различной чувствительностью к соли ранее не проводилось (рис. 1).

Результаты исследования статистически обработаны с помощью программного обеспечения Statistika 10.0. Количественные показатели представлены в виде среднего значения (M) $\pm$ стандартное отклонение S или медиана, 25 и 75 перцентиль. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Для сравнения частот аллелей и полиморфизмов генов в группах пациентов чувствительных и не чувствительных к соли использовался критерий χ^2 .

Результаты

Анализ групп пациентов, чувствительных к соли (52 пациента) и не чувствительных к соли (44 пациента), показал, что группы были сопоставимы по основным клиническим характеристикам (возрасту,

полу, индексу массы тела, показателям липидного спектра и уровня глюкозы крови, офисных показателей АД, массе миокарда левого желудочка по данным эхокардиографии).

Соблюдение диеты с низким содержанием пищевого натрия (<5 мг/сут.) в течение 14 дней позволило 6 пациентам (4 мужчины и 2 женщины), чувствительным к соли, достигнуть снижения АД <140/90 мм рт.ст. без антигипертензивной терапии. Полученные данные свидетельствуют об эффективности низкосолевой диеты в снижении АД у пациентов, чувствительных к соли, что определяет целесообразность определения солечувствительности пациентов-гипертоников. Остальным пациентам, независимо от чувствительности к соли, потребовалось назначение антигипертензивной терапии, т.к. целевые значения АД достигнуты не были. Исследование выявило низкую комплаентность к соблюдению диеты с низким содержанием пищевого натрия. 20 больных, чувствительных к соли, либо не соблюдали диету систематически, либо нарушали ее более 3 раз в нед. (табл. 2).

Анализ проведенной антигипертензивной монотерапии амлодипином выявил эффективность низких доз (2,5 мг/сут.) в комплексе с соблюдением диеты с низким содержанием пищевого натрия у пациентов, чувствительных к соли. Достижение целевых значений АД подтверждено данными дневника самоконтроля АД и параметрами СМАД.

Антигипертензивная монотерапия амлодипином сопровождалась снижением параметров СМАД в обеих группах с различной чувствительностью к соли. Через 3 мес. терапии достоверно значимых различий между показателями СМАД в группах отмечено не было (табл. 3).

Таблица 3
Динамика показателей СМАД на фоне лечения амлодипином в группах солечувствительных и солерезистентных больных АГ

Показатели	Группа солечувствительных (n=52)		P	Группа солерезистентных (n=44)		P
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
СИ САД, %	13,7 (6,2-22,1)	17 (15,9-18,2)	<0,05	13,5 (7,6-15,6)	16 (15,51-17)	N/S
СИ ДАД, %	9,3 (7-13,3)	15 (13-15,6)	<0,05	12 (8-13)	14 (12,3-15,2)	N/S
ВУП САД, мм рт.ст.	55 (36,1-58)	32 (24-34)	<0,005	36,5 (30-43)	30 (25-32)	N/S
ВУП ДАД, мм рт.ст.	37 (34,1-41)	18 (16-21)	<0,008	25,5 (22-28)	19 (17-22)	N/S
СУП САД, мм рт.ст.	26 (22,4-35,2)	12,4 (11-13)	<0,008	19 (16-32)	11 (10,6-12,4)	<0,05
СУП ДАД, мм рт.ст.	17 (14,3-20,1)*	8,7 (7,3-11,0)	<0,05	13 (10-16)	9,1 (8,3-9,6)	<0,05
Ср. ПАД, мм рт.ст.	55 (48-57)	45 (40-54)	N/S	46 (43-50)	42 (36-52)	N/S
Вариаб. САД дн., мм рт.ст.	18 (16-23)	12,3 (10-13,1)	<0,05	13 (12-16)	10,1 (9-11,5)	<0,05
Вариаб. ДАД дн., мм рт.ст.	15 (14,5-17)	10,2 (9,6-11,3)	<0,05	9,5 (8-13)	9,0 (8,7-9,5)	N/S
ЧСС, мин.	72 (68-78)	69 (63-76)	N/S	69 (65-72)	66 (60-72)	N/S
Степень снижения ночного давления, %	50% — non-dippers	98,1% — dippers	<0,05	45% — non-dippers	100% — dippers	<0,05

Примечание: * — различия достоверны с группой контроля ($p < 0,05$). Данные представлены в виде медианы (25-75 перцентиль). N/S — различия не достоверны.

Сокращения: ВУП — величина утреннего подъема, ДАД — диастолическое артериальное давление, ПАД — пульсовое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, СИ — суточный индекс, СУП — скорость утреннего подъема, ЧСС — частота сердечных сокращений.

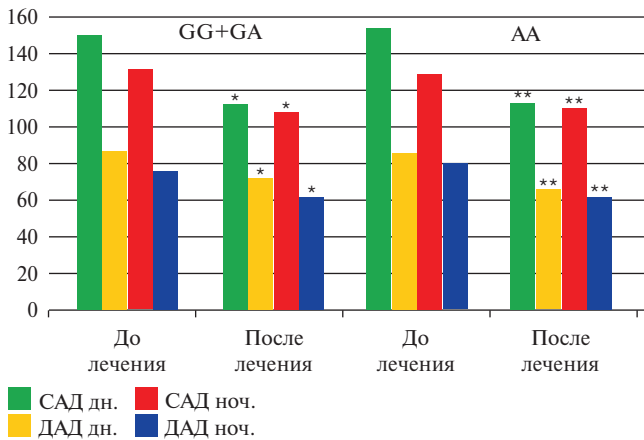


Рис. 2. Динамика показателей систолического и диастолического АД дневных и ночных часов у носителей разных генотипов G1675A гена *AGTR2* на фоне терапии амлодипином.

Примечание: * — $p < 0,05$ достоверное различие в группе GG + GA до и после лечения, ** — $p < 0,05$ достоверное различие в группе GG + GA после лечения с группой AA после лечения.

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

При оценке динамики параметров СМАД до и после лечения амлодипином подтверждена его более достоверно значимая антигипертензивная эффективность у пациентов, чувствительных к соли, в сравнении с пациентами, не чувствительными к соли, по величине и скорости утреннего подъема АД, вариабельности АД и суточного индекса систолического и диастолического АД. У 50% пациентов, чувствительных к соли, до начала медикаментозной терапии отмечено недостаточное снижение ночного АД по СМАД. Среди пациентов, не чувствительных к соли, недостаточное снижение ночного АД по СМАД отмечено у 45%. На фоне антигипертензивной терапии амлодипином в течение 3 мес. отмечен переход пациентов с «non-dippers» в «dippers». С большим эффектом в группе пациентов, чувствительных к соли.

Была выявлена ассоциация генотипа GG гена *AGTR2* с гипотензивной эффективностью низкосолевой диеты и терапии амлодипином у солечувствительных больных с АГ и низким риском ССО. Генотипирование пациентов выявило, что носительство аллеля G гена *AGTR2* ассоциировано с более высоким антигипертензивным эффектом амлодипина (рис. 2).

Обсуждение

Предыдущие полногеномные ассоциативные исследования и исследования стратегии генов-кандидатов выявили множество генов и вариантов, связанных с антигипертензивным ответом. Например, некоторые гены участвуют в функции ионных каналов, таких как субъединица потенциал-зависимого кальциевого канала α_1C (*CACNA1C*),

которая, как установлено, связана с антигипертензивным ответом на блокаторы кальциевых каналов (БКК) [8].

У солечувствительных пациентов АГ амлодипин показал более выраженный гипотензивный эффект, по сравнению с группой солерезистентных пациентов, что позволяет рекомендовать применение амлодипина в качестве монотерапии у солечувствительных гипертоников.

AGTR2 рецептор стимулирует вазодилатацию и натрийурез с помощью аутокринного каскада, включая брадикинин, оксид азота и циклический GMP (гуанозинмонофосфат). Было обнаружено, что рецептор *AGTR2* участвует в продукции NO, вазодилатации, контролирует простагландины, которые играют роль в регуляции кровяного давления. Изменения в генах ангиотензиновых рецепторов *AGTR1* (A1166C) и *AGTR2* (G1675A) влияют на повышение активности ренин-ангиотензиновой системы, что позволяет с успехом использовать в терапии таких пациентов группы препаратов, ингибирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Нами было выявлено, что у солечувствительных больных АГ с генотипом GG гена *AGTR2* имеет место высокая эффективность достижения целевого уровня АД на фоне диеты с ограничением соли и малых доз амлодипина — 2,5 мг. Эффективность амлодипина у носителей аллеля G гена *AGTR2* подтверждалась динамикой показателей СМАД.

Исследование, проведенное в Китае с участием 1953 пациентов с АГ, изучало эффективность БКК, сартанов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, тиазидных диуретиков и бета-блокаторов. В исследовании было генотипировано 11 генетических вариантов, связанных с антигипертензивным ответом. Эти варианты были локализованы в 9 генах, включая 3 гена, участвующие в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (*AGT*, *AGTR1*, *ACE2*), 2 генах, участвующих в ионных каналах (*CACNA1C*, *NEDD4L*), 3 генах, связанных с сосудистыми функциями (*NR1H3*, *PTPRD*, *MMP3*) и гене *ADD1*. Было установлено, что у китайских пациентов с АГ вариант промотора *NR1H3* rs11039149A>G был связан с ответом систолического АД на монотерапию БКК, а пациенты с АГ с генотипом rs11039149AG в гене *NR1H3* имеют значительно худший контроль систолического АД в ответ на монотерапию БКК [9].

Исследование, проведенное с участием 86 пациентов с солечувствительной АГ, выявило эффективность применения комбинированной терапии периндоприлом и амлодипином в качестве антигипертензивной терапии с достижением целевых значений АД у >87% участников исследования в течение 6 мес. [10].

В многоцентровых клинических исследованиях при оценке генетических маркеров также не учитывалась разнородность групп по различным параметрам.

рам. Получение противоречивых результатов исследований по ассоциации генотипов с эффективностью лекарственных препаратов позволяет предположить, что, помимо известных генов, участвующих в регуляции АД, есть гены-кандидаты, функции которых в настоящее время до конца не исследованы. Определение генетической предрасположенности к эффективности антигипертензивной терапии имеет большое прогностическое значение, позволяя оптимизировать подбор терапии как на начальном этапе, так и при лечении рефрактерной гипертензии. Необходимо проведение исследований по изучению эффективности гипотензивных препаратов у пациентов с различными полиморфизмами генов, что в конечном итоге позволит персонифицировать терапию.

Заключение

На основании данных проведенного исследования была выявлена терапевтическая антигипертензивная эффективность монотерапии амлодипином на фоне низкосолевой диеты у пациентов с полиморфизмом GG гена *AGTR2*. Полученные результаты определяют необходимость проведения исследований по изучению эффективности гипотензивных препаратов у пациентов с различными полиморфизмами генов, что в конечном итоге позволит персонифицировать терапию.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Mohammadifard N, Moazeni F, Azizian-Farsani F, et al. Genetic variation in salt taste receptors impact salt intake and blood pressure. *Sci Rep*. 2023;13(1):4037. doi:10.1038/s41598-022-23827-0.
2. Wang Y, Liu XB, Cao J, et al. Effects of clinical medicine on salt sensitivity hypertension: a systematic review and meta-analysis. 2019;99(30):2367-74. Chinese. doi:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.30.009.
3. Garza AE, Rariy CM, Sun B, et al. Variants in striatin gene are associated with salt-sensitive blood pressure in mice and humans. *Hypertension*. 2015;65(1):211-7. doi:10.1161/hypertensionaha.114.04233.
4. Cao N, Tang H, Tian M, et al. Genetic variants of GRK4 influence circadian rhythm of blood pressure and response to candesartan in hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens*. 2021;43(7):597-603. doi:10.1080/10641963.2021.
5. Eadon MT, Maddatu J, Moe SM, et al. Pharmacogenomics of Hypertension in CKD: The CKD-PGX Study. *Kidney360*. 2022;3(2):307-16. doi:10.34067/kid.0005362021.
6. Zhang F, Lei L, Huang J, et al. G-protein-coupled receptor kinase 4 causes renal angiotensin II type 2 receptor dysfunction by increasing its phosphorylation. *Clin Sci (Lond)*. 2022;136(12):989-1003. doi:10.1042/CS20220236.
7. Singh S, El Roubi N, McDonough CW, et al. Genomic Association Analysis Reveals Variants Associated With Blood Pressure Response to Beta-Blockers in European Americans. *Clin Transl Sci*. 2019;12(5):497-504. doi:10.1111/cts.12643.
8. Masilela C, Adeniyi OV, Benjeddou M. Single Nucleotide Polymorphisms in Amlodipine-Associated Genes and Their Correlation with Blood Pressure Control among South African Adults with Hypertension. *Genes (Basel)*. 2022;13(8):1394. doi:10.3390/genes13081394.
9. Chen Y, Han Y, Wu Y, et al. Pharmacogenetic association of the NR1H3 promoter variant with antihypertensive response among patients with hypertension: A longitudinal study. *Front Pharmacol*. 2023;14:1083134. doi:10.3389/fphar.2023.1083134.
10. Skibitskiy VV, Vasil'ev VYu, Fendrikova AV. Salt sensitivity and timed drug therapy in arterial hypertension. Enhancing antihypertensive drug efficacy: a controlled randomised trial. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2021;28(2):46-58. (In Russ.) Скибицкий В.В., Васильев В.Ю., Фендрикова А.В. Солечувствительность и хронофармакотерапия артериальной гипертензии. Возможности повышения эффективности антигипертензивных препаратов: контролируемое рандомизированное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021;28(2):46-58. doi:10.25207/1608-6228-2021-28-2-46-58.