

# Лікування діуретиками хворих на артеріальну гіпертензію залежно від солечутливості

С.А. Єрмоленко, В.Ф. Орловський, А.В. Жаркова, О.В. Орловський, Р.А. Романов

Медичний інститут Сумського державного університету

На сьогодні ВООЗ розглядає артеріальну гіпертензію (АГ) як найчастішу причину смерті, якій потенційно можна запобігти. Свочасна діагностика, проведення заходів профілактики, призначення адекватної медикаментозної терапії затримує прогресування захворювання, знижує ризик виникнення ускладнень, сприяє поліпшенню якості життя та збереженню працездатності.

Виникнення і прогресування АГ асоційовано з численними факторами ризику, включно з генетичними чинниками навколишнього середовища та хибними звичками. У літературі наведено результати досліджень щодо зв'язку між кількістю споживаної солі, гіпотензивною ефективністю діуретичної терапії у пацієнтів з АГ та поліморфізмом окремих генів.

**Мета дослідження:** вивчення впливу тiazидних діуретиків на рівень артеріального тиску залежно від Gly460Trp поліморфізму гена ADD1.

**Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 120 пацієнтів української популяції з діагнозом АГ II стадії та 112 практично здорових осіб (група контролю). Для визначення типу сольової чутливості застосовували методику Weinberger M.N (1986). Визначення Gly460Trp поліморфізму гена ADD1 проводили методом ПЛР. Пацієнти були розподілені на дві групи лікування: I група (60 осіб) отримувала індапамід ретард 1,5 мг, II група (60 осіб) – гідрохлортiazид 25 мг.

**Результати.** Серед 120 хворих на АГ 75,8% – гомозиготи за G-алелем, 21,7% гетерозиготи та 2,5% – гомозиготи за T-алелем. Хворих носіїв T-алеля у 2 рази більше, ніж здорових осіб ( $p < 0,05$ ). У підгрупі Ia у носіїв генотипу GG зниження рівня середньодобового САТ ( $\Delta$ САТ) становило 16,5 мм рт.ст., а серед носіїв T-алеля – 49,8 мм рт.ст. У підгрупі Ib – 12,6 та 26,3 мм рт.ст. відповідно. Гіпотензивний ефект після лікування носіїв T-алеля I групи був у 2 рази більше. У підгрупі IIa у носіїв генотипу GG зниження  $\Delta$ САТ становило 18,5 мм рт.ст., а у носіїв T-алеля – 29,8 мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ), у підгрупі IIb – 16,4 та 31,3 мм рт.ст. відповідно. Отже, застосування тiazидних діуретиків у хворих носіїв T-алелю дає кращий гіпотензивний результат та не залежить від солечутливості.

**Заключення.** Хворі на АГ мають достовірно вищу частоту T-алеля G460T поліморфного маркера гена ADD1 порівняно зі здоровими особами (12,5% vs 6,7%). Присутність у генотипі хворого на АГ T-алеля є предиктором успішного використання тiazидних діуретиків.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, генний поліморфізм, солечутливість, тiazидні діуретики.

## Treatment of arterial hypertension with diuretics depending on patient's salt sensitivity

S.A. Yermolenko, V.F. Orlovskiy, A.V. Zharkova O.V. Orlovskiy, R.A. Romanov

At present WHO considers arterial hypertension (AH) as the most frequent cause of death that can potentially be prevented. Timely diagnosis, preventive measures, and use of the adequate pharmacotherapy delays the progression of the disease, reduces the risk of complications, improves the quality of life and helps to maintain working capacity. The onset and progression of hypertension is associated with numerous risk factors, including environmental, genetic factors and the negative habits. The medical analytical literature provides evidence for the relationship between the amount of salt consumed and the hypotensive efficacy of diuretic drugs in patients with hypertension and genetic polymorphism.

**The objective:** to study the effect of thiazide diuretics on the level of blood pressure depending on the Gly460Trp polymorphism of the ADD1 gene.

**Materials and methods.** The study involved 120 patients of the Ukrainian population with a diagnosis of stage II hypertension (main group) and 112 apparently healthy individuals (control group). The method of Weinberger MN (1986) was used to determine the type of salt sensitivity. The Gly460Trp polymorphism of the ADD1 gene was determined by PCR. Patients of the main group were divided into two treatment groups: group I (60 people) received indapamide retard 1.5 mg daily, group II (60 people) – hydrochlorothiazide 25 mg daily.

**Results.** Among 120 hypertensive patients, 75.8% were homozygotes for the G-allele, 21.7% – were heterozygotes and 2.5% – homozygotes for the T-allele. There were 2 times more sick carriers of the T-allele than healthy individuals ( $p < 0.05$ ). In subgroup Ia (carriers of the GG genotype), the decrease in the level of mean daily SBP ( $\Delta$ SBP) was 16.5 mmHg, among carriers of the T-allele – 49.8 mm Hg, in subgroup Ib – 12.6 and 26.3 mm Hg respectively. The antihypertensive effect of treatment in carriers of the T-allele of group I was 2 times greater. In subgroup IIa (carriers of the GG genotype), the decrease in  $\Delta$ SBP was 18.5 mmHg, and in carriers of the T-allele – 29.8 mm Hg. ( $p < 0.05$ ). In subgroup IIb – 16.4 and 31.3 mm Hg. respectively. Therefore, the use of thiazide diuretics in carriers of T-allele gives the best hypotensive result and does not depend on salt sensitivity.

**Conclusion.** Patients with hypertension have a significantly higher frequency of the T-allele G460T of the ADD1 gene compared with healthy individuals (12.5% vs 6.7%). The presence of the T-allele in the genotype of a patient with AH is a predictor of the successful use of thiazide diuretics.

**Keywords:** arterial hypertension, gene polymorphism, salt sensitivity, thiazide diuretics.

## Лечение диуретиками больных артериальной гипертензией в зависимости от солечувствительности

С.А. Ермоленко, В.Ф. Орловский, А.В. Жаркова, А.В. Орловский, Р.А. Романов

На сегодняшний день ВОЗ рассматривает артериальную гипертензию (АГ) как наиболее частую причину смерти, которую потенциально можно предотвратить. Своевременная диагностика, проведение мероприятий по профилактике, назначение адекватной медикаментозной терапии задерживает прогрессирование заболевания, снижает риск возникновения осложнений, способствует улучшению качества жизни и сохранению работоспособности. Возникновение и прогрессирование АГ ассоциировано с многочисленными факторами риска, включая генетические факторы окружающей среды и поведенческие факторы. В литературе приведены результаты исследований связи между количеством потребляемой соли, гипотензивной эффективностью диуретической терапии у пациентов с АГ и полиморфизмом определенных генов.

**Цель исследования:** изучение влияния тиазидных диуретиков на уровень артериального давления в зависимости от Gly460Trr полиморфизма гена ADD1.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 120 пациентов украинской популяции с диагнозом АГ II стадии и 112 практически здоровых лиц (группа контроля). Для определения типа солевой чувствительности применяли методику Weinberger MN (1986). Определение Gly460Trr полиморфизма гена ADD1 проводили методом ПЦР. Пациенты были распределены на две группы лечения: I группа (60 человек) получала индапамид ретард 1,5 мг, II группа (60 человек) – гидрохлоротиазид 25 мг.

**Результаты.** Среди 120 больных АГ 75,8% – гомозиготы по G-аллелю, 21,7% гетерозиготы и 2,5% – гомозиготы по T-аллелю. Больных носителей T-аллеля в 2 раза больше, чем здоровых лиц ( $p < 0,05$ ). В подгруппе Ia у носителей генотипа GG снижение уровня среднесуточного САТ ( $\Delta$ САТ) составило 16,5 мм рт.ст., а среди носителей T-аллеля – 49,8 мм рт.ст., в подгруппе Ib – 12,6 и 26,3 мм рт.ст. соответственно. Гипотензивный эффект после лечения носителей T-аллеля I группы был в 2 раза больше. В подгруппе IIa у носителей генотипа GG снижение  $\Delta$ САТ составило 18,5 мм рт.ст., а у носителей T-аллеля – 29,8 мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ). В подгруппе IIб – 16,4 и 31,3 мм рт.ст. соответственно. Следовательно, применение тиазидных диуретиков у больных носителей T-аллеля дает лучший гипотензивный результат и не зависит от солечувствительности.

**Заключение.** Больные АГ имеют достоверно более высокую частоту T-аллеля G460T полиморфного маркера гена ADD1 по сравнению со здоровыми лицами (12,5% vs 6,7%). Присутствие в генотипе больного АГ T-аллеля является предиктором успешного использования тиазидных диуретиков.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, генный полиморфизм, солечувствительность, тиазидные диуретики.

Артеріальна гіпертензія (АГ) – поширене хронічне захворювання, яке призводить до розвитку різноманітних ускладнень і високого рівня смертності [21].

Вплив надмірного вживання кухонної солі на роботу серцево-судинної системи ще декілька тисячоліть назад помітили китайські вчені [4]. Перші клінічні дослідження про шкідливий вплив кухонної солі на організм людини з'явилися на початку ХХ століття [5, 6, 13, 14]. Після проведення міжпопуляційного аналізу «Intersalt», INTERMAP, DASH встановлено взаємозв'язок між добовою екскрецією натрію із сечею і рівнем не тільки систолічного (САТ), а й діастолічного артеріального тиску (ДАТ), підвищенням артеріального тиску (АТ) з віком, особливо у віковій групі 40–59 років, та поширеністю АГ [11].

За останні 30 років проведено більш ніж 80 рандомізованих контрольованих досліджень, в яких вивчалася роль кухонної солі у виникненні АГ [2]. Існує зв'язок між кількістю споживаної солі та рівнем АТ. Встановлено, що в генезі сольової чутливості АТ значну роль відіграє ниркова дисфункція, а саме – порушення виведення натрію [2, 17]. Тому серед антигіпертензивних препаратів діуретики є препаратами першої лінії вибору у терапії АГ, особливо це стосується діуретиків тиазидного походження [1]. Механізм дії останніх полягає у зниженні екскреції кальцію і підвищенні концентрації натрію в дистальному відділі нефрону, що підвищує виділення калію та справляє помірний натрійуретичний і діуретичний ефекти з тривалою дією [1, 3].

Індивідуальний підхід до лікування АГ, як визначено за останні 20 років, залежить від фармакогенетики препаратів. Визначення поліморфізму «генів кандидатів», що відповідальні за розвиток АГ, сприяє ефективній та безпечній антигіпертензивній терапії [19]. Серед таких досліджують Gly460Trr поліморфізм гена  $\alpha$ -аддуцина [7, 15, 20]. Ген  $\alpha$ -аддуцина (ADD1) входить у першу десятку часто досліджуваних поліморфізмів щодо ризику розвитку АГ у різних популяціях [9, 16, 20]. Відомі дані досліджень різних етнічних груп щодо зв'язку ефективності діуретичної терапії у пацієнтів із солечутливою АГ з поліморфізмом Gly460Trr гена ADD1 [12, 20, 22]. Хоча на сьогодні недостатньо даних для прогнозування гіпотензивної ефективності діуретиків у кожному окремому випадку.

**Мета дослідження:** аналіз впливу гідрохлортіазиду та індапаміду на рівень АТ залежно від Gly460Trr поліморфізму гена ADD1 в українській популяції.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У проспективне рандомізоване моноцентрове подвійне відкрите дослідження в паралельних групах залучено 120 пацієнтів української популяції (52 чоловіки та 68 жінок; середній вік [ $\pm$ SD] – 54,69 $\pm$ 9,9 року) із верифікованим діагнозом АГ II стадії (основна група) згідно з уніфікованим клінічним протоколом № 564 МОЗ України (від 13.06.2016 р.) [21] та Європейської Асоціації кардіологів (2018) [1]. Пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні у терапевтичних відділеннях Сумської районної лікарні та Центральної

**Частота генотипів та розподіл алелів за Gly460Trp – поліморфізмом гена ADD1 у загальній популяції та у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від солечутливості**

Показник	генотип GG		генотип GT+TT		G-алель		T-алель	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Солечутливі, n=62	41	66,2	21	33,9	100	80,6	24	19,4
Солерезистентні, n=58	50	86,2	8	13,8	108	93,1	8	6,9
P	0,02		0,005		0,02		0,005	
Хворі на артеріальну гіпертензію, n=120	91	75,8	29	24,2	224	87,5	32	12,5
Контрольна група, n=112	98	87,5	14	12,5	209	93,3	15	6,7
P1	0,07		0,003		0,002		0,003	

Примітки: n – кількість пацієнтів; p – різниця показників між хворими на солечутливу артеріальну гіпертензію та солерезистентну; p1 – різниця показників між хворими на артеріальну гіпертензію та групою контролю.

клінічної лікарні № 1 м. Суми протягом 2018–2019 рр. До групи контролю увійшли 112 практично здорових осіб (73 чоловіка та 39 жінок; середній вік [±SD] – 57,89±10,05 року). Усі обстежені надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

*Критерії виключення з групи дослідження:*

- симптоматична АГ,
- вагітність і період лактації,
- гострі інфекційні захворювання,
- загострення хронічних інфекційних хвороб,
- новоутворення,
- психічні розлади та захворювань нервової системи,
- системні захворювання сполучної тканини,
- гострі порушення мозкового кровообігу в анамнезі (до 3 міс),
- відмова пацієнта від участі у дослідженні.

Для визначення типу сольової чутливості застосовували методику Weinberger M.N (1986), яка полягає в отримуванні високосольової дієти (15 г повареної солі в день) з подальшим обмеженням споживання солі (до 2 г на день). Дотримання дієти оцінювали за добовою екскрецією натрію із сечею під час високосольової та низькосольової дієти. Офісне вимірювання АТ проводили вранці в останній день дотримання дієти. До солечутливих належали хворі, в яких перехід із дієти з підвищеним вмістом солі на низькосольову дієту супроводжується зменшенням САТ більше ніж на 10 мм рт.ст; до солерезистентних – пацієнти, в яких після переходу з високосольової на низькосольову дієту САТ знижувався не більше ніж на 10 мм рт.ст. [23].

Визначення Gly460Trp поліморфізму гена ADD1 проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з подальшим 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). Протокол дослідження виконували відповідно до положень Гельсінської декларації, він був 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,
- ацетилсаліцилова кислота – 75 мг.

Обстежені пацієнти були розподілені на дві групи:

- І група – 60 осіб, які отримували індапамід ретард у добовій дозі 1,5 мг,
- ІІ група – 60 осіб, які отримували гідрохлортіазид у добовій дозі 25 мг.

Динаміку зниження АТ оцінювали кожні 4 тиж, період спостереження становив 8 тиж.

Статистичне оброблення результатів дослідження проводили з використанням методів біостатистики, реалізованих у пакеті програми IBM SPSS Statistics 21. Зв'язок вважали статистично значущим при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Обстежені пацієнти були розподілені на:

- солечутливі – 62 (51,7%) особи, а саме: 22 чоловіки і 40 жінок;
- солерезистентні – 58 (48,3%) осіб, а саме: 30 чоловіків та 28 жінок.

Серед солечутливих пацієнтів було майже в 1,5 раза більше жінок, а серед солерезистентних переважали чоловіки.

За генетичним складом 91 (75,8%) із 120 хворих на АГ виявились гомозиготами за G-алелем, 26 (21,7%) осіб – гетерозиготами та 3 (2,5%) особи – гомозиготами за T-алелем, при цьому частота G-алеля у хворих на АГ становила 0,87, а T-алеля – 0,13. Серед практично здорових осіб групи контролю 98 (87,5%) осіб гомозиготами за G-алелем, 13 (11,6%) осіб – гетерозиготами та 1 (0,9%) особа – гомозиготою за T-алелем, при цьому частота носіїв G- та T-алелів становила 0,93 та 0,07 відповідно.

Отже, алельний розподіл свідчить про переважання носіїв G-алеля за Gly460Trp – поліморфізмом гена ADD1 серед української популяції незалежно від наявності АГ. Водночас серед хворих на АГ носіїв T-алеля у 2 рази більше ( $p < 0,05$ ), ніж серед здорових осіб (табл. 1). Згідно з показником рівноваги Харді–Вайнберга, розподіл алелів за Gly460Trp – поліморфізмом

Показники артеріального тиску залежно від поліморфізму *Gly460Trp* гена  $\alpha$ -аддуцина у хворих на артеріальну гіпертензію, пролікованих індапамідом (I група)

Генотипи	Показник					
	САТ до лікування (мм.рт.ст.)	САТ після лікування (мм.рт.ст.)	P	ДАТ до лікування (мм.рт.ст.)	ДАТ після лікування (мм.рт.ст.)	P
Солечутливі, n=31 (51,6%) – підгрупа Ia						
GG, n=20	168,2 (164,3–174,3)	151,7 (150,2–153,6)	p<0,001	102,4 (102,3–105,0)	87,0 (85,0–90,0)	p<0,001
	Δ16,5			Δ15,4		
GT+TT, n=11	174,8 (174,2–176,6)	125 (122,2–137,7)	p=0,003	106,2 (104,8–107,2)	67,3 (65,0–70,0)	p=0,003
	Δ49,8			Δ38,9		
Солерезистентні, n=29 (48,3%) – підгрупа Ib						
GG, n=25	164,2 (162,2–166,8)	151,2 (149,0–152,2)	p<0,001	104,6 (102,3–106,3)	93,6 (90,0–94,6)	p<0,001
	Δ12,6			Δ11		
GT, n=4	165,25 (164,7–166,3)	138,95 (137,8–139,9)	p=0,68	100,6 (99,2–101,9)	79,2 (77,2–80,4)	p=0,68
	Δ26,3			Δ21,4		

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

гена ADD1 серед хворих на АГ та здорових осіб (0,494 vs 0,452 відповідно) не відрізняється.

Також заслуговує на увагу те, що хворих на солечутливу АГ носіїв Т-алеля (генотип GT+TT) було майже у 3 рази більше, ніж серед солерезистентних хворих (p<0,005) (див. табл. 1).

Для оцінювання ефективності комплексного лікування із застосуванням тiazидних діуретиків обстежених хворих було розподілено на дві групи по 60 осіб, рівноцінних за генетичним складом.

У I групі хворих у комбінованому лікуванні застосовували індапамідом та залежно від солечутливості поділили на підгрупи, які не відрізнялись за генетичним складом:

- Ia підгрупа – 31 (51,6%) особа із солечутливою АГ;
- Ib підгрупа – 29 (48,3%) осіб із солерезистентною АГ.

У II групі хворі були проліковані із застосуванням гідрохлортiazиду на рівноцінні за генетичним складом підгрупи:

- IIa підгрупа – 31 (51,6%) особа із солечутливою АГ;
- IIb підгрупа – 29 (48,3%) осіб із солерезистентною АГ.

У підгрупі Ia серед носіїв генотипу GG (n=20) зниження рівня середньодобового САТ (ΔСАТ) становило 16,5 мм рт.ст., а серед носіїв Т-алелю цієї підгрупи ΔСАТ – 49,8 мм рт.ст., тобто у 3 рази більше (табл. 2). Такі самі зміни відбулися і з середньодобовим ДАТ – ΔДАТ 15,4 vs ΔДАТ 38,9 мм рт.ст. відповідно, тобто у 2,5 рази більше. У підгрупі Ib у носіїв генотипу GG ΔСАТ – 12,6 мм рт.ст., у носіїв Т-алелю цієї самої підгрупи – 26,3 мм рт.ст. Тобто зниження рівня АТ в результаті лікування носіїв Т-алелю у 2 рази більше порівняно з носіями генотипу GG. Аналогічні зміни відбулися із середньодобовим

ДАТ – ΔДАТ 11 vs ΔДАТ 21,4 мм рт.ст. У результаті 8-тижневого лікування у 85% хворих I групи було досягнуто цільових значень АТ. Це демонструє залежність гіпотензивного ефекту індапаміду від алельного складу у хворих від наявності поліморфного Т-алеля вивченого генотипу і слабо пов'язане із солечутливістю.

У підгрупі IIa серед носіїв генотипу GG зниження рівня середньодобового САТ (ΔСАТ) становило 18,5 мм рт.ст., а серед носіїв Т-алелю цієї підгрупи (p<0,05) – 29,8 мм рт.ст. (табл. 3). Змінилися також відповідні показники середньодобового ДАТ (ΔДАТ) – Δ17,9 vs Δ24,7 мм рт.ст., згідно з алельним складом (p<0,05). У підгрупі IIb (хворі на солерезистентну АГ) у носіїв генотипу GG зниження рівня середньодобового САТ (ΔСАТ) було 16,4 мм рт.ст., у носіїв Т-алелю цієї підгрупи ΔСАТ – 31,3 мм рт.ст. Аналогічні зміни прослідковуються з середньодобовим ДАТ – ΔДАТ 15,8 vs ΔДАТ 25,8 мм рт.ст. відповідно до алельного складу. Отримані дані демонструють, що у разі застосування гідрохлортiazиду у хворих носіїв Т-алелю більш виражений гіпотензивний ефект, ніж у хворих з генотипом GG, хоча він дещо поступається гіпотензивному ефекту індапаміду.

Отже, в обох групах рівноцінних за генетичним складом хворих отримано гіпотензивну відповідь на тiazидні діуретики незалежно від солечутливості. Носії Т-алелю після лікування діуретиками мали Δ середньодобового АТ у 2,2 рази більшу, ніж носії генотипу GG. Серед хворих значні переваги гіпотензивної терапії тiazидними діуретиками (індапамідом і гідрохлортiazидом) виявили у носіїв Т-алелю досліджуваного поліморфізму порівняно з носіями генотипу GG гена  $\alpha$ -аддуцина.

Отримані дані свідчать, що гіпотензивний ефект тiazидних діуретиків залежить не від солечутливості, а

Показники артеріального тиску залежно від поліморфізму Gly460Trp гена  $\alpha$ -аддуцина у хворих на артеріальну гіпертензію, пролікованих гідрохлортіазидом (II група)

Генотипи	Показники					
	САТ до лікування (мм.рт.ст.)	САТ після лікування (мм.рт.ст.)	P	ДАТ до лікування (мм.рт.ст.)	ДАТ після лікування (мм.рт.ст.)	P
<b>Солечутливі, n=31 (51,6%) – підгрупа IIa</b>						
GG, n=21	169,3 (165,1–172,0)	150,8 (149,4–153,6)	p<0,001	104,5 (102,9–106,8)	86,6 (79,1–89,3)	p<0,001
	Δ 18,5			Δ 17,9		
GT+TT, n=10	171,9 (170,5–173,2)	142,1 (139,1–143,3)	p=0,005	103 (102,0–103,8)	78,35 (77,5–78,8)	p=0,005
	Δ 29,8			Δ 24,65		
<b>Солерезистентні, n=29 (48,3%) – підгрупа IIб</b>						
GG, n=25	162,6 (162,4–164,2)	146,2 (143,9–151,9)	p<0,001	104,6 (103,1–105,6)	88,8 (85,6–90,0)	p<0,001
	Δ 16,4			Δ 15,8		
GT, n=4	170,3 (169,7–170,5)	139,0 (138,8–139,8)	p=0,06	105,1 (103,8–139,8)	79,3 (78,4–80,3)	p=0,06
	Δ 31,3			Δ 25,8		

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

від їхнього генотипового складу – наявності T-алелю. Визначення Gly460Trp поліморфізму гена  $\alpha$ -аддуцина у хворих на АГ дозволяє прогнозувати із самого початку лікування оптимальну терапевтичну дію без втрати часу (декілька місяців) на клінічний підбір діуретика та не проводити громіздку методику визначення солечутливості у хворих на АГ.

### ВИСНОВКИ

1. Серед української популяції переважають носії G-алеля за генотипами Gly460Trp-поліморфізму гена ADD1 незалежно від наявності артеріальної гіпертензії (АГ).

2. Хворі на АГ демонструють вищу частоту T-алеля G460T поліморфного маркера гена  $\alpha$ -аддуцина (12,5% vs 6,7%) порівняно зі здоровими особами української популяції.

3. Терапія індапамідом справляє хороший гіпотензивний ефект у всіх хворих, при цьому серед носіїв T-алелю гена  $\alpha$ -аддуцина його ефективність майже у 3 рази вища та сприяє досягненню цільових значень АТ через 8 тиж лікування у 85% хворих. Відповідний гіпотензивний ефект справляє гідрохлортіазид у носіїв T-алелю, який дещо поступається індапаміду.

4. Присутність у генотипі хворого на артеріальну гіпертензію T-алеля є предиктором успішного використання тiazидних діуретиків, а саме індапаміду.

**Конфлікт інтересів:** автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Внесок у підготовку рукопису.** С.А. Єрмоленко (A-F), В.Ф. Орловський (A,D,E,F), О.В. Орловський (B,D), А.В. Жаркова (B,D,E), Р.А. Романов (B)

### Відомості про авторів

**Єрмоленко Світлана Анатоліївна** – Кафедра внутрішньої медицини Сумського державного університету, 40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2; тел.: (099) 355-15-36. E-mail: sa.ermolenko@med.sumdu.edu.ua  
ORCID – 0000-0003-0295-9613

**Орловський Віктор Феліксівич** – Кафедра сімейної медицини з курсом дерматовенерології Сумського державного університету, 40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2. E-mail: family@med.sumdu.edu.ua  
ORCID – 0000-0002-5951-5047

**Орловський Олександр Вікторович** – Кафедра внутрішньої медицини Сумського державного університету, 40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2. E-mail: o.orlovsky@med.sumdu.edu.ua  
ORCID – 0000-0001-7679-2858

**Жаркова Альбіна Володимирівна** – Кафедра сімейної медицини з курсом дерматовенерології Сумського державного університету, 40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2. E-mail: a.v.zharkova@gmail.com  
ORCID – 0000-0002-1679-359x

**Романенко Роман Анатолійович** – Сумський державний університет, 40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2. E-mail: crazybarak@gmail.com

## Information about the authors

**Yermolenko Svitlana A.** – Department of Internal Medicine, Sumy State University, 40007, Sumy, 2 Rymyskogo-Korsakova Str.; тел.: (099) 355-15-36. *E-mail: sa.ermolenko@med.sumdu.edu.ua*

ORCID – 0000-0003-0295-9613

**Orlovskiy Viktor F.** – Department of Family Medicine with a course in dermatovenereology, Sumy State University, 40007, Sumy, 2 Rymyskogo-Korsakova Str. *E-mail: family@med.sumdu.edu.ua*

ORCID – 0000-0002-5951-5047

**Zharkova Albina V.** – Department of Family Medicine with a course in dermatovenereology, Sumy State University, 40007, Sumy, 2 Rymyskogo-Korsakova Str. *E-mail: a.v.zharkova@gmail.com*

ORCID – 0000-0002-1679-359x

**Orlovskiy Oleksandr V.** – Department of Internal Medicine, Sumy State University, 40007, Sumy, 2 Rymyskogo-Korsakova Str. *E-mail: o.orlovsky@med.sumdu.edu.ua*

ORCID – 0000-0001-7679-2858

**Romanov Roman A.** – Sumy State University, 40007, Sumy, 2 Rymyskogo-Korsakova Str. *E-mail: crazybarak@gmail.com*

## Сведения об авторах

**Ермоленко Светлана Анатольевна** – Кафедра внутренней медицины Сумского государственного университета, 40007, г. Сумы, ул. Римского-Корсакова, 2; тел.: (099) 355-15-36. *E-mail: sa.ermolenko@med.sumdu.edu.ua*

ORCID – 0000-0003-0295-9613

**Орловский Виктор Феликсович** – Кафедра семейной медицины с курсом дерматовенерологии Сумского государственного университета, 40007, г. Сумы, ул. Римского-Корсакова, 2. *E-mail: family@med.sumdu.edu.ua*

ORCID – 0000-0002-5951-5047

**Орловский Александр Викторович** – Кафедра внутренней медицины Сумского государственного университета, 40007, г. Сумы, ул. Римского-Корсакова, 2. *E-mail: o.orlovsky@med.sumdu.edu.ua*

ORCID – 0000-0001-7679-2858

**Жаркова Альбина Владимировна** – Кафедра семейной медицины с курсом дерматовенерологии Сумского государственного университета, 40007, г. Сумы, ул. Римского-Корсакова, 2. *E-mail: a.v.zharkova@gmail.com*

ORCID – 0000-0002-1679-359x

**Романенко Роман Анатольевич** – Сумской государственный университет, 40007, г. Сумы, ул. Римского-Корсакова, 2. *E-mail: crazybarak@gmail.com*

## ПОСИЛАННЯ

- Asotsiatsiia kardiologiv Ukrainy. Arterialna hipertenzija. Klinichna nastanova, perehliad 2016. Available from: [http://dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/kn\\_artergipert.pdf](http://dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/kn_artergipert.pdf)
- Babkin, A.P., Gladkikh V.V., Pershukov I.V. Chuvstvitel'nost' k soli bolnykh arterialnoy gipertenziej. *Kardiologiya*. 2010;10:57-62.
- Bobrishev, K.A., Kolomi'yec, V.V. Solova gipoteza – pro et contra: diskusiyi shhodo roli natriyu khloridu u viniknenni ta rozvitku arterialnoy gipertenziji . *Serchez i sudini*. 2010;1:84-92.
- Poteshkina N.G. Izbytochnoe potreblenie soli: rasprostranennost' i posledstviya dlya zdorovya cheloveka (obzor literatury). *Vestnik RGMU*. 2013;2:29-33.
- Fatula, M.I., Mashura, G.Yu. Arterial'na gipertenzija i khlorid natriyu. *Naukovij visnik Uzhgorodskogo universitetu, seriya «Medicyna»*. 2015;1(51):259-65.
- Arnbarnd L., Beaujard E. Causes de l'hypertension arterielle . *Arch. Gen. Med.* 1904; 1: 520-533.
- Cameron, A.C., Lang, N.N., Touyz, R.M. Drug treatment of hypertension: focus on vascular health. *Drugs*. 2016;76(16):1529-50. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0642-80>
- Cooper-DeHoff Rhonda M., Johnson J.A. Hypertension pharmacogenomics: in search of personalized treatment approaches. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(2):110-22. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.176>
- Dubovyk Ye. I., Harbusova V.Yu., Ataman A V. 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 ID 1298198.10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/1298198>
- Gupta S., Jhawat V., Agarwal B. K.[et al.]. Alpha Adducin (ADD1) Gene Polymorphism and New Onset of Diabetes Under the Influence of Selective Antihypertensive Therapy in Essential Hypertension. *Curr Hypertens Rev*. 2019;15(2):123-34. Available from: <https://doi.org/10.2174/1573402114666180731111453>
- Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ*. 1988;297(6644):319-28.
- Jing rui Zhang, Wan ning Hu, Chang yi Li A. Review of the Epidemiological Evidence for Adducin Family Gene Polymorphisms and Hypertension. *Cardiology Research and Practice*. 2019; 2. PMID: PMC6589276. Available from: <https://doi.org/10.1155/2019/7135604>.
- Joossens I.V., Gebors J. Salt and hypertension . *Prev. Med.* 1983;12:53-9.
- Kempner W. Treatment of hypertensive vascular disease with rice diet . *Am. J. Med.* 4. 1948. 545-77 s.
- Manosroi W, Williams GH. Genetics of Human Primary Hypertension: Focus on Hormonal Mechanisms. *Endocr Rev*. 2019, Jun 1;40(3):825-56. DOI: 10.1210/er.2018-00071
- Manunta P., Ferrandi M., Cusi D. [et al.]. Personalized Therapy of Hypertension: the Past and the Future. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18(3):24. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11906-016-0632-y>.
- Norm RC, Campbell MD, Correa-Rotter R, [et al.]. Proposed nomenclature for salt intake and for reductions in dietary salt. *J. Clin. Hypertens*. (Greenwich). 2015; 17(4):247-51.
- Oliveira-Paula G.H., Pereira S.C. Pharmacogenomics And Hypertension: Current Insights. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2019;12:341-59. Available from: <https://doi.org/10.2147/PGPM.S230201>
- Orlova Y.A., Kurlykina N.V., Seredenina E.M. Thiazide and Thiazide-Like Diuretics in Therapy of Arterial Hypertension. *Kardiologiya*. 2019;59(11):84-94. Available from: <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.11.2653>.
- Singh M, Singh AK, Pandey P [et al.]. Molecular genetics of essential hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2016;38(3):268-77. DOI: 10.3109/10641963.2015.1116543
- Unger T., Borghi C., Charchar F.[et al.]. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75:1334–57. Available from: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>
- Wei L. Au A., Teh L.K., [et al.]. Recent Advances in the Genetics of Hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:561-81. Available from: [https://doi.org/10.1007/5584\\_2016\\_75](https://doi.org/10.1007/5584_2016_75)
- Weinberger MH, Fineberg NS, Fineberg E, Weinberger M. Salt sensitivity, pulse pressure, and death in normal and hypertensive humans. *Hypertens*. 2001; 37(2):429-32.

Стаття надійшла до редакції 04.03.2021. – Дата першого рішення 09.03.2021. – Стаття подана до друку 18.05.2021