

**Шманько В. В.**, д-р мед. наук, професор, завідувач курсу клінічної фармакології

**Гніздюх Р. В.**, аспірант

Кафедра фармакології з клінічною фармакологією, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», м. Тернопіль, Україна

## Роль комбінованої антигіпертензивної терапії з позиції генного поліморфізму

**Резюме.** Огляд присвячений проблемі поширення артеріальної гіпертензії, адже протягом останніх років вона набула великого медичного та соціального значення. Проведено аналіз основних статистичних і наукових даних, що стосуються поширеності, прогресування та ускладнень артеріальної гіпертензії. Розглянуто основні групи антигіпертензивних засобів, особливості їх використання залежно від клінічної ситуації. На основі аналізу наукових досліджень проведено оцінювання ефективності та безпечності застосування фіксованих комбінацій антигіпертензивних засобів. Коротко проаналізовано ключові ланки патогенезу артеріальної гіпертензії. Систематизовано актуальну інформацію щодо впливу генетичних чинників на розвиток і прогресування артеріальної гіпертензії.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, комбінована антигіпертензивна терапія, генетичний поліморфізм.

Як відомо, артеріальна гіпертензія (АГ) належить до найпоширеніших серцево-судинних захворювань не тільки в Україні, а й загалом у світі [1]. За даними МОЗ України, близько 35 % дорослого населення страждає від проявів АГ, зокрема серед чоловіків 40,4 %, серед жінок – 27,5 %. За даними багатьох епідеміологічних досліджень, підвищення артеріального тиску (АТ) є провідним чинником ризику розвитку таких серцево-судинних подій, як інфаркт міокарда та мозковий інсульт [2–6]. Відповідно до результатів Фремінгемського дослідження, підвищений АТ (у цьому дослідженні межею служив рівень АТ 160/95 мм рт. ст.) асоціюється з підвищенням ризику від 5 до 30 разів у різних вікових і статевих групах. Загалом хворі з АГ порівняно з особами з нормальним АТ мають у 7 разів більшу частоту виникнення інсульту, у 6 разів – серцевої недостатності, у 4 рази – виникнення ішемічної хвороби серця (ІХС), удвічі – розвитку ураження периферичних артерій [7]. Попри значну увагу медичної науки до проблеми АГ протягом останніх років, вона залишається вагомим чинником захворюваності, інвалідизації та смертно-

сті працездатного населення. Тому її поширеність становить не лише медичну, а й соціальну загрозу сучасному суспільству. Нині доведений факт, що не лише шкідливі звички, надмірне вживання кухонної солі, високе моральне й психологічне навантаження, хронічний стрес, а й генетичні чинники є предикторами розвитку підвищеного АТ. Отже, АГ є мультифакторним захворюванням, і підходи до її лікування мають урахувати її генез у кожному окремому випадку.

Нині відомо 5 груп препаратів першої лінії для лікування АГ, а саме: інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРАII), антагоністи кальцію (АК), бета-адреноблокатори та діуретики.

Інгібітори АПФ зменшують концентрацію ангіотензину II в крові й тканинах, а також збільшують у них уміст брадикініну, завдяки чому знижується тонус судин і АТ. Їх застосовують для лікування як м'якої, так і тяжкої гіпертензії. Особливо вони ефективні у хворих із високою активністю реніну, а також у тих, хто приймає діуретики, оскільки діуретики підвищують рівень реніну та активність ренін-ангіотензинової системи (РАС) у крові.

Механізм антигіпертензивної дії блокаторів рецепторів ангіотензину II полягає в блокаді рецепторів ангіотензину II типу 1 (АТ<sub>1</sub>-рецепторів), що запобігає реалізації основних фізіологічних ефектів ангіотензину II. За механізмом дії та клінічною ефективністю ці препарати близькі до інгібіторів АПФ. Як правило, вони не спричинюють кашлю та ангіоневротичного набряку. Відсутність істотних побічних ефектів є їх особливістю.

Антагоністи кальцію зменшують АТ завдяки зниженню судинного тону, зумовленого зменшенням концентрації кальцію в гладких м'язах судин. Ці препарати на відміну від діуретиків і бета-адреноблокаторів є метаболічно нейтральними: вони не впливають на толерантність до глюкози та рівень ліпідів у крові. Варто зазначити, що всі антагоністи кальцію, крім амлодипіну та фелодипіну, протипоказані при серцевій недостатності із систолічною дисфункцією, оскільки справляють виражену негативну інотропну дію.

Бета-адреноблокатори. Препарати цієї групи сприяють зниженню захворюваності на ІХС та смертності від серцево-судинних захворювань. Вони запобігають розвитку серцевої недостатності, однак менш ефективні, ніж антагоністи кальцію та блокатори рецепторів ангіотензину II в запобіганні інсульту. Бета-адреноблокатори знижують АТ завдяки зменшенню серцевого викиду та пригніченню секреції реніну. Для лікування АГ призначають усі групи бета-адреноблокаторів: селективні та неселективні, із внутрішньою симпатоміметичною дією та без неї.

Діуретики широко застосовують як препарати першої лінії. Доведено, що тіазидні діуретики запобігають розвитку серцево-судинних

---

ускладнень при АГ, особливо мозкового інсульту. Препарати цієї групи знижують АТ завдяки зменшенню реабсорбції натрію та води, а в разі тривалого застосування – зменшують судинний опір, що є основою їх антигіпертензивного ефекту. Найприйнятнішими для лікування АГ є тіазидні та тіазидоподібні діуретики. Петльові діуретики (фуросемід, торасемід) призначають для лікування АГ за наявності ниркової недостатності, що супроводжується підвищенням рівня креатиніну крові до 220 мкмоль/л і вище, а також у хворих із серцевою недостатністю, коли тіазидні діуретики неефективні [8].

Значна кількість пацієнтів з АГ, які звертаються на прийом до лікаря, належать до групи високого або дуже високого кардіоваскулярного ризику, тому сучасний лікар терапевт чи кардіолог повинні фокусуватися не лише на досягненні цільового АТ, а й урахувати прогностичні й органопротекторні властивості призначеної антигіпертензивної терапії. Водночас слід звертати увагу на наявність коморбідної патології, ступінь ураження органів-мішеней (гіпертензивна нефропатія, ретинопатія, енцефалопатія, наявність гіпертрофії стінок лівого шлуночка тощо). Досить часто призначення монотерапії таким пацієнтам виявляється неефективним. Згідно з рекомендаціями МОЗ України та Асоціації кардіологів України, при рівні АТ > 160/100 мм рт. ст. антигіпертензивну терапію слід розпочинати одразу двома різними препаратами, що пов'язано з неоднаковим механізмом дії, які можуть посилювати ефект кожного окремого засобу. Крім того, спостерігається активація фізіологічних компенсаторних механізмів зворотного зв'язку, які виникають у разі взаємодії препаратів або розвитку їхніх побічних ефектів [9].

Відповідно до результатів досліджень AASK, ABCD, INVEST, які проводили за участю різних категорій хворих, можливості монотерапії досить обмежені. Так, за даними різних авторів, ефективність монотерапії становить близько 30 % у пацієнтів з АГ 1-го та 2-го ступенів та є абсолютно неефективною в пацієнтів з АГ 3-го ступеня [10–12].

Одним з ефективних методів контролю АТ та підвищення прихильності пацієнтів до лікування є застосування фіксованих комбінацій антигіпертензивних засобів [13]. Питання підвищення комплаєнсу пацієнтів при лікуванні підвищеного АТ останнім часом стало наріжним каменем сучасної терапії та кардіології, адже досить часто досягти цільового рівня АТ не вдається лише через низьку прихильність хворого до лікування. Найкращим вирішенням цієї проблеми стало використання фіксованих комбінацій антигіпертензивних засобів, що пояснюється спрощенням режиму приймання препарату [14, 15].

У великих клінічних дослідженнях досягти цільового зниження АТ вдалося лише при застосуванні комбінації з двох та більше препаратів. Кількість таких пацієнтів, наприклад у дослідженні SHEP, становила 45 %, MAPHY – 48,5 %, ALLHAT – 62 %, STOP-Hypertension –

66 %, а в дослідженнях INVEST та LIFE комбінованої терапії потребувала переважна більшість хворих – 80 та 92 % відповідно [12, 16–20].

Застосовуючи комбіновану антигіпертензивну терапію, лікар повинен урахувати її безпеку та ефективність для конкретного пацієнта, збалансованість компонентів за біодоступністю та тривалістю дії, переносимість і частоту побічних ефектів.

Нині під час лікування АГ значну увагу приділяють безпеці призначеної терапії. Як відомо, усі побічні реакції мають дозозалежний характер: що вища доза, то більший ризик їх розвитку. Поєднання двох лікарських засобів в одному препараті дозволяє використовувати мінімально ефективні дози обох речовин, що значно підвищує безпечність лікування та мінімізує прояви побічних реакцій. Також слід зазначити, що за даними метааналізу 42 досліджень, які в сукупності включали близько 11 тис. учасників, зниження АТ є більш вираженим за умови призначення двох препаратів різних груп, ніж застосування подвійної дози препарату однієї групи [21]. Отже, препарати з фіксованою комбінацією речовин з антигіпертензивною дією в мінімально ефективній дозі дозволяють швидше досягти цільового рівня АТ при достатньо низькому ризику виникнення побічних реакцій.

За даними багатьох сучасних досліджень, фіксована комбінація іАПФ або БРА разом з діуретиком виявляється досить ефективною в лікуванні хворих з есенціальною АГ. Поєднання цих двох груп препаратів сприяє не лише потенціюванню ефекту кожного з них, а й зменшенню виникнення побічних ефектів.

Слід відзначити також високу антигіпертензивну ефективність поєднання БРА з антагоністами кальцію. Така антигіпертензивна ефективність цієї комбінації зумовлена різними механізмами дії сартанів та антагоністів кальцію, що мають синергічний ефект. Сартан через блокаду АТ<sub>1</sub>-рецепторів запобігає реалізації негативних ефектів ангіотензину II, зумовлюючи вазодилатацію та збільшення натрійурезу, а вазодилатативні властивості антагоністу кальцію реалізуються через зменшення трансмембранного току іонів кальцію в гладком'язові клітини судин.

На сьогодні беззаперечними чинниками ризику розвитку АГ є надлишкова маса тіла, особливо абдомінальне ожиріння, надмірне вживання кухонної солі, куріння, низька фізична активність, психосоціальний стрес і спадковість. Внесок генетичних чинників у розвиток АГ є предметом багатьох наукових досліджень останніх років, однак спроби пов'язати мутацію конкретного гена чи групи генів із розвитком АГ не зазнали успіху. Поліморфізм генів, експресія яких впливає на системи контролю АТ, активно вивчається в усьому світі, але їх вплив на патогенез АГ є досить суперечливим, а результати подібних досліджень вагомо відрізняються в популяціях.

---

З огляду на патогенез АГ, слід відзначити важливу роль гемодинамічної теорії її розвитку, а саме дисбалансу в дії агентів, що звужують і розширюють судини. Передусім має значення нирковий чинник, який пов'язаний з ішемією нирок. Ішемія нирок, що виникає внаслідок звуження артеріол, стимулює синтез юктагломерулярним апаратом клубочків реніну, який у крові перетворюється в ангіотензин I. Під впливом конвертуючого ферменту крові ангіотензин I перетворюється в ангіотензин II – найсильніший з усіх відомих на сьогодні пресорних агентів. Крім того, ангіотензин II стимулює секрецію гормону кори надниркових залоз – альдостерону, який спричинює затримку в організмі натрію (через його підвищену реабсорбцію з первинної сечі на всій довжині каналців) і посилює виділення калію. Накопичення в стінці артеріол натрію зумовлює затримку рідини та призводить до її набрякового набухання і звуження, що, своєю чергою, сприяє підвищенню АТ. Через збільшену концентрацію іонів натрію та кальцію в стінці судин зростає її чутливість до різних пресорних впливів – нервових і гуморальних (катехоламіни, вазопресин, ангіотензин II).

Вважається, що в 30 % випадків коливання АТ генетично детерміновані, а в близько 50 % обумовлені чинниками навколишнього середовища. Про важливу роль генетичного компонента свідчать результати сімейного та близнюкового аналізів. Так, ступінь конкордантності у групах хворих з АГ вище в монозиготних близнюків, ніж у дизиготних, а також вище у сибсів, ніж у зведених братів і сестер. У становленні гіпертонії може брати участь цілий ряд генів. Про полігенність цього захворювання свідчить той факт, що успадкування більшості випадків АГ не підпорядковується класичним законам Менделя [22]. Припускають, що за розвиток АГ відповідальні гени RAS: гени реніну, АПФ, ангіотензиногену, рецептора до ангіотензину II, ендотеліальної NO-синтази. Ренін-ангіотензинова система бере участь як у регуляції АТ, так і в патогенезі деяких різновидів експериментальної та есенціальної АГ. Функціонування системи RAS визначається 4 основними білками: реніном, ангіотензиногеном, АПФ і судинним рецептором до ангіотензину II. Фермент ренін каталізує реакцію перетворення неактивного білка ангіотензиногену, що секретується печінкою, в ангіотензин I. Утворення реніну є першою ланкою в ланцюгу реакцій, що призводять до утворення ангіотензину II. Приблизно 30 % хворих з есенціальною гіпертонією мають вищий рівень реніну, ніж нормотоніки. Однак для певного висновку про вплив гена реніну на розвиток АГ необхідні подальші дослідження.

Ангіотензинперетворюючий фермент перетворює ангіотензин I в ангіотензин II та інактивує брадикінін. Рівень АПФ у плазмі детермінований генетично на 50 % і пов'язаний з поліморфізмом гена АПФ типу I/D (insertion/deletion – наявність або відсутність 287-ї пари ос-

нов); поліморфізм – наявність у генофонді популяції кількох алелів будь-якого гена; алелі – збережені в популяції варіанти одного гена, що виникли внаслідок генних мутацій і відрізняються один від одного послідовністю пар нуклеотидів. Ця поліморфна ділянка розташована в 16-му інтроні гена АПФ і містить 2 алелі залежно від наявності (алель I) або відсутності (алель D) вставки з 287 пар основ. За даними багатьох досліджень, генотип II свідчить про низький рівень АПФ, тоді як генотип DD – про високий.

Рівень ангіотензиногену в плазмі впливає на продукцію ангіотензину I. В епідеміологічних дослідженнях відзначена кореляція між концентрацією ангіотензиногену в плазмі та рівнем АТ. З гіпертонією пов'язують 2 поліморфних варіанти гена ангіотензиногену – T174M і M235T, обумовлених заміною треоніну (T) на метіонін (M) у 174-му і 235-му положеннях амінокислотної послідовності. У пацієнтів з АГ порівняно з нормотоніками збільшена частка генотипу T235T. Імовірно, молекулярні варіанти ангіотензиногену M235T вносять важливий внесок у спадкову схильність до есенціальної АГ. Ген рецептора до ангіотензину II типу 1 у своїй третій нетрансльованій ділянці містить поліморфну ділянку A1166C (заміна аденіну на цитозин в 1166-му положенні нуклеотидної послідовності). Значну поширеність алеля C в осіб з гіпертонією дало змогу припустити, що цей варіант рецептора ангіотензину II типу 1 впливає на регуляцію АТ. Як імовірні маркери АГ, крім генів PАС, розглядаються гени аполіпопротеїду E і альфа-адущину (адущин – білок, що входить до складу клітинної мембрани і бере участь у транспорті іонів Na в клітинах ниркових каналців). Є дані про зв'язок поліморфізму гена альфа-адущину з розвитком есенціальної АГ. Аполіпопротеїд E – один з основних ліпопротеїдів (ЛП) плазми, які беруть участь у транспорті й метаболізмі ЛП. Синтез його контролюється 3 алелями (e2, e3, e4). Алель e4 пов'язаний з підвищеним рівнем загального холестерину і ЛП низької щільності.

Ендотелій судин відіграє безпосередню роль у стабілізації тонуусу судин, дії лікарських засобів, інтегруючи різні механізми: рефлекторні, гуморальні, а також місцеві чинники [23–25]. Ендотеліоцити синтезують речовини, які, безпосередньо впливаючи на гладком'язові клітини судин, викликають або вазодилатацію (оксид азоту, простагліцин, епоксиейкозатрієнова кислота), або вазоконстрикцію (простаглідин H<sub>2</sub>, ендотелін-1). За фізіологічних умов ці фактори перебувають у стані динамічної рівноваги. У разі АГ ця рівновага порушується в бік вазоконстрикторних факторів [26, 27].

Основним гуморальним фактором ендотелію, що відіграє провідну роль у регуляції тонуусу судин, є оксид азоту (NO). Оксид азоту утворюється з амінокислоти L-аргініну за допомогою ферменту NO-синтази (NOS). При розщепленні L-аргініну беруть участь O<sub>2</sub> та НАДФ•H. NH<sub>2</sub>-група L-аргініну перетворюється на NOH-групу, з якої вивільняється

---

ся NO в процесі утворення L-цитруліну. Оксид азоту має властивість вільно дифундувати через цитоплазматичну мембрану і взаємодіяти з гуанілатциклоазою – ферментом, який каталізує перетворення гуанозинтрифосфату в циклічний гуанозинмонофосфат (цГМФ). Останній активує цГМФ-залежну протеїнкіназу G, яка каталізує фосфорилування кальцієвих і калієвих каналів [28]. Фосфорилування калієвих каналів спричинює виникнення  $K^+$ -вихідного струму, а фосфорилування кальцієвих каналів припиняє  $Ca^{2+}$ -вхідний струм. Унаслідок таких змін іонних струмів зменшується внутрішньоклітинна концентрація кальцію. Коли концентрація кальцію становить менше ніж 500 нмоль,  $Ca^{2+}$  не зв'язується з кальмодуліном. Це призводить до від'єднання кальцію від кінази легкого ланцюга міозину – ферменту, що каталізує фосфорилування легкого ланцюга міозину, викликаючи її інактивацію. Дефосфорилування легких ланцюгів міозину запобігає їх зв'язуванню з актином, що врешті-решт призводить до розслаблення гладком'язових клітин судинної стінки [27].

Основною ланкою в утворенні оксиду азоту є NO-синтаза. Відомо три ізоформи NO-синтази, а саме: нейрональна (nNOS), ендотеліальна (eNOS) та індукційна (iNOS). Біологічні ефекти оксиду азоту залежать від його концентрації. У малих концентраціях NO зумовлює вазодилатацію, справляє антиагрегантний вплив, регулює розслаблення міокарда, покращує умови роботи серця. У незначних кількостях NO гальмує експресію цитокінів, молекул адгезії, поглинання кисню і кальцію мітохондріями. У великій концентрації сприяє некрозу й апоптозу, гальмує відповідь на бета-адренергічну стимуляцію та скоротливу функцію міокарда [29].

Важливе значення в патогенезі АГ мають алельні поліморфізми генів NOS. Ген eNOS розміщений на хромосомі 7q35-36 і складається з 26 екзонів та 25 інтронів. Серед 453 алельних варіантів цього гена (за даними бази NCBI) виділено три поліморфізми, що найчастіше спостерігаються у хворих із серцево-судинними захворюваннями і вважаються вагомими чинниками ризику останніх. Це трансверсія T-786→C у промоторі гена eNOS, трансверсія G894→T в 7-му екзоні, що призводить до заміни глутаміну на аспарагін у 298-му положенні білка eNOS, і тандемні повтори варіабельної кількості 4-го інтрону (4b/4a) [30]. Важливе значення в патогенетичних механізмах серцево-судинних захворювань серед усіх поліморфізмів гена eNOS має алельний поліморфізм промотору цього гена. В експерименті було доведено, що наявність алеля C у положенні (-786) промотору гена eNOS призводить до зниження його активності, а недостатня кількість eNOS, яка при цьому виникає, є причиною зменшення синтезу та вивільнення оксиду азоту й дисфункції ендотелію. Інтенсивність експресії гена ендотеліальної NO-синтази на 35 % менше при генотипі C/C промотору, ніж при T/T варіанті, а активність продукції NO тромбоци-

тами людей з С/С варіантом промотору в 2,1 раза менша, ніж при Т/Т генотипі [31].

Досить часто неефективність призначеної антигіпертензивної терапії зумовлена особливістю фармакогеноміки та фармакогенетики препаратів. Уперше наявність індивідуальних генетичних особливостей метаболізму ліків було доведено на прикладі метаболізму дебризохіну (антигіпертензивний засіб), а потім спартеїну (антиаритмічний препарат) цитохромом Р450. Виявилося, що в 10 % осіб білої раси швидкість метаболізму дебризохіну знижена. Це пов'язано з рецесивною мутацією СYP 2В6, яка призводить до зниження активності ферменту. Крім того, відзначалося, що деякі ліки можуть вплинути на цей метаболізм, активуючи (індуктори) чи пригнічуючи (інгібітори) його [32].

СYP 450 ферментативна система – добре відома група ферментів людини, які метаболізують ксенобіотики, розподіляються на три сім'ї (СYP 1, СYP 2 та СYP 3). Щоб розрізнити одну родину від іншої, додають літери та номери без зазначення номера 450. Кожен СYP має різну здатність до метаболізму препаратів [33]. Найбільшу кількість лікарських засобів метаболізує фермент СYP 3А4. Ферменти системи СYP 450 можуть інгібуватися та індукуватися ліками, що призводить до клінічно значущих варіантів взаємодії і, як наслідок, неефективної чи несприятливої дії. Генетичний поліморфізм цих ферментів може змінювати очікувану відповідь на призначені препарати. Будь-який пацієнт може мати різну відповідь на той чи інший антигіпертензивний препарат, що пов'язано з генетичним поліморфізмом продукції ферментів групи цитохрому Р450. Кожна людина успадковує по одному алелю від кожного з батьків. Алелі отримали назву «wild type» (дикі), які найчастіше трапляються в загальній популяції, та «variant» (мінливі) [34].

За швидкістю активності генотипів виділяють:

- гомозиготи (носії WW) – швидкі метаболізатори;
- гомозиготи (носії VV, мутантного алеля) – повільні метаболізатори;
- гетерозиготи (WV) – проміжні метаболізатори;
- носії двох і більше ідентичних генів – ультрашвидкі метаболізатори.

Поліморфізм генів, які кодують утворення ферментів системи СYP 450, відбувається, коли алелі «variant» замінюють алелі «wild type». Алель «variant» зазвичай кодує фермент СYP 450 зі зниженою або відсутньою ферментативною активністю. Отже, генотипічна мінливість ферментів системи СYP 450 може впливати на особливості лікування пацієнтів різних етнічних груп.

Разом із тим, знання найважливіших варіантів взаємодії препаратів (а саме: найсильніших індукторів та інгібіторів СYP 450) допоможе мінімізувати побічні реакції.



---

Таким чином, доведено тісний взаємозв'язок генетичних чинників на розвиток АГ, зокрема вплив різних поліморфізмів генів, експресія яких є вагомою в клінічному перебігу та, ймовірно, впливає на регуляцію тону судин і, відповідно, ефективність антигіпертензивної терапії.

### **ВИСНОВКИ**

1. Встановлено важливу роль поліморфізму генів, які кодують основні ланки в патогенезі АГ, зокрема ген рецептора до ангіотензину II та ген ендотеліальної NO-синтази.

2. Визначення поліморфізму генів є прогностичним чинником у розвитку АГ, визначає перебіг захворювання та ефективність фармакотерапії.

3. Подальше вивчення поліморфізму генів системи CYP 450 дозволить прогнозувати фармакологічну відповідь на ліки, а також підвищити ефективність і безпеку їх застосування.

**Shmanko V. V.**, Doctor of Medical Science, Professor, Head of Clinical Pharmacology Course

**Hnizdyukh R. V.**, Postgraduate Student

Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ternopil, Ukraine

## **The role of combined antihypertensive therapy from the standpoint of gene polymorphism**

**SUMMARY.** Hypertension is one of the most important problems of modern cardiology. According to the data of the Ministry of Healthcare of Ukraine, about 35 % of adult population suffers from manifestations of high blood pressure. Results of many epidemiological studies show that hypertension is the leading risk factor for cardiovascular events such as myocardial infarction and cerebral stroke.

Recommendations for the management of patients with this condition are being constantly reviewed, approaches to the assessment of cardiovascular risk are changing, new strategies aimed to increase the efficiency of antihypertensive therapy are considered; however, according to the results of AASK, ABCD, INVEST studies, efficiency of the monotherapy is about 30 %.

Today, most patients require combined antihypertensive therapy, as they usually belong to the group of high or very high cardiovascular risk.

The article highlights the main advantages of using fixed combinations of antihypertensive drugs (safety, high compliance, rapid achievement of target blood pressure compared to monotherapy).

The review provides analysis of the key stages of hypertension pathogenesis. It elucidates the contribution of genetic factors into the development of hypertension. The focus is on the

genetic polymorphism of angiotensin II receptor type 1 and endothelial NO synthase receptors.

The article also examines the role of genetic polymorphism of cytochrome P450 and effectiveness of the prescribed antihypertensive therapy.

**KEYWORDS:** hypertension, combined antihypertensive therapy, genetic polymorphism.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

### REFERENCES

1. Law M, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *Bmj*. 2009;338:b1665.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1136/bmj.b1665>
2. Гогин ЕЕ. Гипертоническая болезнь – основная причина, определяющая сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность в стране. *Терапевтический архив*. 2003;75(9):31–6.  
Gogin EE. [Hypertensive disease is the main cause of cardiovascular morbidity and mortality in Russia]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2003;75(9):31–6. (in Russian).
3. Горбась ІМ. Динаміка епідеміологічної ситуації щодо артеріальної гіпертензії (20-річне спостереження). *Кровообіг та гемостаз*. 2005;(2):29–33.  
Gorbasy IM. [Dynamics of the epidemiological situation regarding arterial hypertension (20-year observation)]. *Krovoobih ta hemostaz*. 2005;(2):29–33. (in Ukrainian).
4. Константинов ВВ, Жуковский ГС, Тимофеева ТН, Капустина АВ, Шестов ДБ, Алексеев ВП, Осипова ОН, Иванов КИ, Волож ОИ, Гафаров ВВ, Эльгаров АА. Распространённость артериальной гипертонии и её связь со смертностью и факторами риска среди мужского населения в городах разных регионов. *Кардиология*. 2001;41(4):39–43.  
Konstantinov VV, Zhukovskiy GS, Timofeeva TN, Kapustina AV, Shestov DB, Alekseev VP, Osipova ON, Ivanov KI, Volozh OI, Gafarov VV, Elgarov AA. [Prevalence of Hypertension and Its Relation to Mortality and Risk Factors in Urban Male Population of Different Region]. *Kardiologiya*. 2001;41(4):39–43. (in Russian).
5. Оганов РГ, Шальнова СА, Деев АД, Жуковский ГС, Шестов ДБ. Артериальная гипертония и ее вклад в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. *Профилактическая медицина*. 2001;4(4):11–5.  
Oganov RG, Shalnova SA, Deev AD, Zhukovskiy GS, Shestov DB. [Essential hypertension, cardiovascular mortality and a contribution to the longevity of the population]. *Profilakticheskaya meditsina*. 2001;4(4):11–5. (in Russian).
6. Flack JM, Calhoun D, Schiffrin EL. The New ACC/AHA hypertension guidelines for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. *American Journal of Hypertension*. 2018;31(2):133–5.
7. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *The Lancet*. 2014;383(9921):999–1008.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61752-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61752-3)
8. Свищенко ЄП, Багрій АЕ, Єна ЛМ, Коваленко ВМ, Коваль СМ, Меліна ІМ та ін. Рекомендації української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. *Артеріальна гіпертензія*. 2009;1(3).

---

Svishhenko EP, Baghrij AE, Jena LM, Kovalenko VM, Kovalj SM, Mellina IM, et al. [Recommendations of the Ukrainian Association of Cardiologists on Occupational Pathology and Treatment of Arterial Hypertension]. *Arterialnaya gipertenziya*. 2009;1(3). (in Ukrainian).

9. Долженко МН. Как предотвратить повреждение органов-мишеней при артериальной гипертензии? Коррекция метаболических нарушений. *Здоров'я України*. 2014;6(331):18–9.

Dolzhenko MN. [How to prevent target organ damage in hypertension? Correction of metabolic disorders]. *Zdorovia Ukrainy*. 2014;6(331):18–9. (in Russian).

10. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, Cheek D, Douglas-Baltimore JG, Gassman J, Glassock R, Hebert L, Jamerson K, Lewis J, Phillips RA, Toto RD, Middleton JP, Rostand SG; African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA*. 2002 Nov 20;288(19):2421–31.

<https://doi.org/10.1001/jama.288.19.2421>

11. Costantini O, Hohnloser SH, Kirk MM, Lerman BB, Baker JH 2nd, Sethuraman B, Dettmer MM, Rosenbaum DS; ABCD Trial Investigators. The ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator) Trial: strategies using T-wave alternans to improve efficiency of sudden cardiac death prevention. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009 Feb 10;53(6):471–9.

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.077>

12. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancina G, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW; INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease: the International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 Dec 3;290(21):2805–16.

<https://doi.org/10.1001/jama.290.21.2805>

13. Assaad-Khalil SH, Najem R, Sison J, Kitchlew AR, Cho B, Ueng KC, DiTommaso S, Shete A. Real-world effectiveness of amlodipine/valsartan and amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide in high-risk patients and other subgroups. *Vascular health and risk management*. 2015 Jun 21;11:71–8.

<https://doi.org/10.2147/VHRM.S76599>

14. Deharo P, Quilici J, Bonnet G, Pankert M, Verdier V, Morange P, Alessi MC, Bonnet JL, Cuisset T. Fixed-dose aspirin-clopidogrel combination enhances compliance to aspirin after acute coronary syndrome. *International journal of cardiology*. 2014 Mar 1;172(1):e1-2.

<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.12.194>

15. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation*. 2009 Jun 16;119(23):3028-35.

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.768986>

16. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*. 1991 Jun 26;265(24):3255–64.

<https://doi.org/10.7326/ACPJC-1991-115-3-065>

17. Wikstrand J, Warnold I, Olsson G, Tuomilehto J, Elmfeldt D, Berglund G, Barber HJ, Eliasson K, Jastrup B, Karatzas NB, Leer J. Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension: mortality results from the MAPHY study. *JAMA*. 1988 Apr 1;259(13):1976–82.

<https://doi.org/10.1001/jama.1988.03720130040027>

18. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, Black HR, Hamilton BP,

- Holland J, Nwachuku C, Papademetriou V, Probstfield J, Wright JT Jr, Alderman MH, Weiss RJ, Piller L, Bettencourt J, Walsh SM; ALLHAT Collaborative Research Group. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *The Journal of Clinical Hypertension*. 2002 Nov-Dec;4(6): 393–404. <https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2002.02045.x>
19. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER, Simons-Morton DG, Karanja N. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *New England journal of medicine*. 2001 Jan 4;344(1): 3–10. <https://doi.org/10.1056/NEJM200101043440101>
20. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002 Mar 23;359(9311): 995–1003. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08089-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08089-3)
21. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlöf B, Pitt B, Jamerson K, Velazquez EJ, Staikos-Byrne L, Kelly RY, Shi V, Chiang YT, Weber MA; ACCOMPLISH Trial investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2010 Apr 3;375(9721):1173–81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)62100-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)62100-0)
22. Kaplan NM, Victor RG. *Kaplan's clinical hypertension*. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
23. Загородний МІ, Свінціцький ІА. Ендотеліальна дисфункція при артеріальній гіпертензії: сучасні погляди на причини й механізми розвитку, діагностику та корекцію. *Практикуючий лікар*. 2013;(2): 17–27.
- Zahorodnyi M, Svintsitskyi I. [Endothelial dysfunction in hypertension: current views on the causes and pathogenetic mechanisms, diagnosis and therapeutic strategies]. *Praktykuiuchy lykar*. 2013;(2):17–27. (in Ukrainian).
24. Cohen RA, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent hyperpolarization: beyond nitric oxide and cyclic GMP. *Circulation*. 1995 Dec 1;92(11):3337–49. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.11.3337>
25. Smith AP, Demoncheaux EA, Higenbottam TW. Nitric oxide gas decreases endothelin-1 mRNA in cultured pulmonary artery endothelial cells. *Nitric oxide*. 2002 Mar 1;6(2):153–9. <https://doi.org/10.1006/niox.2001.0400>
26. Сагач ВФ, Базілюк ОВ, Коцюрuba АВ, Буханевич ОМ. Порушення ендотеліязалежних судинних реакцій, аргіназного та NO-синтазного шляхів обміну L-аргініну при артеріальній гіпертензії. *Фізіол. журн*. 2000;46(3):3–13.
- Sagach VF, Bazilyuk OV, Kotsyuruba AV, Buchanevich AM. [Disturbance of endothelium-dependent vascular responses, arginase and no-synthase pathways of L-arginine metabolism at spontaneously hypertensive rats]. *Fiziol. zhurn*. 2000;46(3):3–13. (in Ukrainian).
27. Stankevičius E, Kėvelaitis E, Vainorius E, Simonsen U. Role of nitric oxide and other endothelium-derived factors. *Medicina (Kaunas)*. 2003;39(4):333–41.

- 
28. Lincoln TM, Komalavilas P, Cornwell TL. Pleiotropic regulation of vascular smooth muscle tone by cyclic GMP-dependent protein kinase. *Hypertension*. 1994 Jun;23(6\_pt\_2):1141–7.  
<https://doi.org/10.1161/01.HYP.23.6.1141>
29. Schulz R, Kelm M, Heusch G. Nitric oxide in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Cardiovascular research*. 2004 Feb 15;61(3):402–13.  
<https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2003.09.019>
30. Wolfarth B, Rankinen T, Mühlbauer S, Ducke M, Rauramaa R, Boulay MR, Pérusse L, Bouchard C. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and elite endurance athlete status: the Genathlete study. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2008 Aug;18(4):485–90.  
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2007.00717.x>
31. Досенко ВЕ. Роль алельного поліморфізму генів ендотеліальної NO-синтази та протеасоми в патогенезі серцево-судинних захворювань: молекулярно-генетичні аспекти [дис. доктора мед. наук]. Київ: НАН України, Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця; 2006.  
Dosenko VE. [The role of allelic polymorphism of genes of endothelial NO synthase and proteasome in the pathogenesis of cardiovascular diseases: molecular genetic aspects] [dissertation]. Kyiv; 2006. (in Ukrainian).
32. Chen C, Cook LS, Li XY, Hallagan S, Madeleine MM, Daling JR, Weiss NS. CYP2D6 genotype and the incidence of anal and vulvar cancer. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 1999 Apr 1;8(4):317–21.
33. Верткин АЛ, Козлов СН. Клиническая фармакология: Учебное пособие. Москва: Издательская группа «ГЭОТАР–Медиа»; 2007.  
Vertkin AL, Kozlov SN. [Clinical Pharmacology: Textbook]. Moscow; 2007.
34. Кукес ВГ, ред. Клиническая фармакология. Издание третье, переработанное и дополненное. Москва: Издательская группа «ГЭОТАР–Медиа»; 2006.  
Kukes VG, editor. [Clinical Pharmacology]. 3rd ed. Moscow; 2006.

Стаття надійшла в редакцію 10.01.2019 р.