

DOI: 10.26693/jmbs08.01.122

УДК 616.12-008.331.1:616.127-005.8-036.8]-085: 575.113

Колесник Т. В., Фурса О. В.

ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМА ГЕНА РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНА II ТИПУ 1 НА ЕФЕКТИВНІСТЬ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ІНФАРКТ МІОКАРДА ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ДОВГОТРИВАЛОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Дніпровський державний медичний університет,
Дніпро, Україна

Мета. Оцінка ефективності антигіпертензивної терапії за даними добового моніторингу артеріального тиску у пацієнтів із гіпертонічною хворобою і інфарктом міокарда в анамнезі з урахуванням поліморфізму А1166С гену рецепторів 1 типу ангіотензину II за результатами довготривалого спостереження.

Матеріали та методи. В дослідження було включено 36 чоловіків з артеріальною гіпертензією 1–3 ступеню, які перенесли інфаркт міокарда. Середній вік склав 57,0 (52,0; 64,0) років, стаж артеріальної гіпертензії - 6,3 (4,0; 15,0) років, термін після перенесеного інфаркту міокарда - 48,0 (12,0; 144,0) місяців. При визначенні А1166С поліморфізму гену рецепторів ангіотензину II типу 1 хворі були розподілені на 3 групи: 1 групу склали 18 (50%) хворих з АА генотипом, у 2 групу увійшли 12 (33,3%) хворих із АС генотипом, а у 3 групу – 6 (16,7%) хворих з СС генотипом гену рецепторів ангіотензину II типу 1. Добове моніторування артеріального тиску було проведено на початку дослідження та через 38 міс.

Результати. На початку дослідження за результатами добового моніторингу артеріального тиску було виявлено, що в цілому у групі рівні САТ і ДАТ, показник навантаження тиском – індекс часу ДАТ відповідали цільовим значенням за медіаною, однак індекси навантаження тиском для САТ перевищували нормальний діапазон. На фоні довготривалої антигіпертензивної терапії встановлено достовірне зниження рівнів САТ за всі часові періоди доби, особливо вдень. Встановлено суттєве зменшення величин індексів навантаження тиском – індексу часу САТ_{вдень} (дельта -10,49%, що склала -27,9%) та індексу площі САТ_{вдень} (дельта -34,89 мм рт. ст. × год, що склала -32,0%) (р < 0,05).

При аналізі ефективності довготривалої антигіпертензивної терапії в залежності від поліморфізму А1166С гену рецепторів 1 типу ангіотензину II встановлено, що найбільший відсоток досягнення цільового рівня АТ (66,7%) у поєднанні з нормалізацією циркадного ритму АТ визначено у пацієнтів з АА генотипом гену АГTR1. Серед пацієнтів із АС генотипом 33,3% досягли цільових рівнів артеріального тиску, але не вдалось досягти нормалізації

варіабельності артеріального тиску та зберегались патологічні патерни циркадного ритму артеріального тиску, що є ознаками прогностично несприятливого перебігу захворювання. Серед хворих з СС генотипом гену АГTR1 на фоні довготривалого лікування у 33,3% спостерігалось досягнення цільового рівню АТ, в цілому у групі нормалізація ступеню нічного зниження АТ, але встановлено лише зниження рівнів САТ та ДАТ протягом доби в поєднанні з підвищеними величинами індексів навантаження тиском, що вказує на недостатньо ефективний контроль артеріальної гіпертензії.

Висновки. При довготривалому спостереженні за пацієнтами із гіпертонічною хворобою та інфарктом міокарду в анамнезі проведена оцінка ефективності антигіпертензивної терапії з урахуванням поліморфізму А1166С гену АГTR1 за результатами добового моніторингу артеріального тиску дозволила встановити різницю у гіпотензивній відповіді в залежності від встановленого поліморфізму А1166С гена рецепторів 1 типу ангіотензину II.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, інфаркт міокарда в анамнезі, добове моніторування артеріального тиску, А1166С поліморфізм гену рецепторів 1 типу ангіотензину II.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дане дослідження є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри сімейної медицини ФПО та пропедевтики внутрішньої медицини ДДМУ «Нові маркери кардіоваскулярного ризику у хворих на серцево-судинні захворювання в умовах коморбідності», № державної реєстрації 0122U001074.

Вступ. Зростання поширеності артеріальної гіпертензії (АГ) та ішемічної хвороби серця (ІХС), їх міцна лідируюча позиція у структурі смертності населення всього світу та, зокрема, України тримає увагу науковців. Близько третини людей планети мають АГ [1], яка є провідним фактором ризику важких серцево-судинних ускладнень разом із іншими кардіоваскулярними чинниками та факторами навколишнього середовища [2].

Незмінною протягом більше 10 років залишається мета лікування хворих на АГ - максимальне

зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень поряд із досягненням цільових цифр артеріального тиску (АТ). Результати дослідження SPRINT демонструють, що пацієнти з високим кардіоваскулярним ризиком, але без діабету, мають необхідність у підтриманні рівня систолічного АТ (САТ) нижче ніж 120 мм рт. ст. [3]. Згідно з International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines (2020) добове моніторування АТ (ДМАТ) необхідно для точної діагностики гіпертензії, визначення прогнозу та прийняття рішення щодо лікування. До того ж рівні АТ, які отримані під час проведення ДМАТ є більш відтворюваними, тісно зв'язані із ураженням органів-мішеней, ризиком серцево-судинних подій та виявленням маскованої гіпертензії [4]. Важливою є оцінка нічного АТ, який разом із співвідношенням АТ денного до нічного є значущим предиктором несприятливих кардіоваскулярних подій, у тому числі і фатальних [5]. Також мають значення ряд додаткових індексів, які можливо отримати тільки при проведенні ДМАТ, у тому числі варіабельність (В) АТ вдень (д) та вночі (н), індекси навантаження тиском, ступінь нічного зниження (СНЗ) АТ. Довготривале, по суті довічне лікування артеріальної гіпертензії потребує моніторингу, але залишається багато складних питань. Серед них одне із найважливіших - чи приведе антигіпертензивна терапія, що контролюється за результатами ДМАТ, до зниження захворюваності та смертності [5].

Відомо, що 35 – 50% пацієнтів з АГ мають сімейний анамнез. Однак гіпертонія є дуже гетерогенним захворюванням з багатофакторною етіологією. Існують 120 локусів генів, які пов'язані з регуляцією АТ, але вплив факторів зовнішнього середовища поряд із взаємодією алелів у багатьох локусах призводять до численних варіантів експресії генів [6, 7]. І хоча European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension в останній настанові не рекомендують використовувати генетичне тестування у рутинній клінічній практиці [5], високу актуальність мають роботи, які демонструють особливості перебігу АГ та чутливість до антигіпертензивної терапії з урахуванням поліморфізму генів, що мають вплив на регулювання АТ [8, 9, 10].

Мета дослідження. Оцінити ефективність антигіпертензивної терапії, призначеної після інфаркта міокарда пацієнтам з гіпертонічною хворобою, за даними добового моніторування артеріального тиску згідно результатам довготривалого спостереження з урахуванням поліморфізму A1166C гену AGTR1.

Матеріали та методи дослідження. Результати роботи ґрунтуються на даних обстеження пацієнтів на гіпертонічну хворобу (ГХ), яке

проводилось на базі КЗ «Дніпропетровська міська клінічна лікарня № 11» Дніпропетровської обласної ради м. Дніпро на базі кафедри внутрішньої медицини 3 і на базі ДУ «Українського державного науково-дослідного інституту медико-соціальних проблем інвалідності МОЗ України». В дослідження було включено 36 чоловіків з ГХ III стадії, АГ 1 – 3 ступеню, що перенесли інфаркт міокарда (ІМ). Середній вік в групі дослідження склав 57,0 (52,0; 64,0) років, стаж ГХ - 6,3 (4,0; 15,0) років. Середній термін після перенесеного ІМ склав - 48,0 (12,0; 144,0) місяців. За локалізацією ІМ 1 типу найбільш часто зустрічались передні – 11 (30,6%), нижні – 7 (19,4%) та задні – 3 (8,3%). Лише у 1 (2,8%) пацієнта був зареєстрований задньо-бічний ІМ. Перенесли ІМ 2 типу 14 (38,9%) хворих.

Обтяжена спадковість за АГ виявлена у 14 (38,9%) пацієнтів та за ІХС – у 5 (13,9%) пацієнтів. Статус активного курця мали 14 (38,9%) пацієнтів, 9 (25%) хворих раніше курили та кинули після інфаркту, ніколи не курили 13 (36,1%) пацієнтів. Атеросклероз магістральних судин голови мали 13 (36,1%) хворих та артерій нижніх кінцівок – 12 (33,3%) хворих. Серцева недостатність I стадії 2 ФК встановлено у 7 (19,4%) пацієнтів, ІІА 2 ФК - у 11 (30,6%), ІІА 3 ФК – у 18 (50,0%) хворих.

Діагноз ГХ, ІХС та СН встановлювали згідно національним та міжнародним рекомендаціям [5, 8, 11, 12]. Всім хворим на момент включення у дослідження було рекомендоване лікування згідно з українськими та міжнародними протоколами лікування ГХ, ІХС та СН [5, 8, 9, 13].

Критеріями виключення з дослідження були наявність у хворих СН ІІБ ФК 4 та СН III стадії, цукрового діабету.

Регулярну стандартизовану антигіпертензивну терапію отримували 26 (72,2%) обстежених; лікувались нерегулярно, переважно при погіршенні самопочуття та підвищенні АТ 9 (25%) хворих; не приймав терапію 1 (2,8%) пацієнт. Серед хворих, які отримували лікування, інгібітори АПФ приймали 29 хворих: еналаприл - 12 (33,3%), периндоприл – 11 (30,1%), раміприл – 6 (16,7%) пацієнтів. Поєднання інгібіторів АПФ з діуретиками приймали 8 (22,2%) з цих пацієнтів. Сартани у комбінації з діуретиком приймали 2 (5,6%) хворих. Блокатори кальцієвих каналів (переважно амлодипін) приймали 7 (19,4%) пацієнтів. Порівняльний аналіз ефективності різних антигіпертензивних препаратів та їх комбінацій в дослідженні не проводився.

Для досягнення антиангінального ефекту і підтримання цільового рівня ЧСС 32 (88,9%) пацієнта отримували бета-адреноблокатори, а саме бісопролол – 20 (55,6%) хворих, метопрололу тарtrat – 7 (19,4%) хворих, небіволол – 3 (8,3%) хворих, метопрололу сукцинат – 1 (2,8%) хворий та

бетаксол – 1 (2,8%) хворий. Два (5,6%) пацієнта отримували івабрадин. Рекомендовану ЧСС 55 – 70 уд. за хвилину досягли 22 (61,1%) хворих.

Антитромботичну терапію отримували 33 (91,2%) пацієнтів. Переважно аспірин у малих дозах (75 – 100 мг) отримували 26 (72,2%) пацієнтів, клопидогрель – 6 (9,5%), комбінації аспірину та клопидогрелю дотримувались 2 (5,5%) пацієнтів.

Гіполіпідемічну терапію отримували 22 (61,1%) пацієнтів (аторвастатин – 17 (77,3%), симвастатин – 3 (13,6%) та розувастатин – 2 (9,1%) пацієнтів).

Дослідження проведено відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей», «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)» та Наказу МОЗ України «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і типового положення про комісії з питань етики» № 690 від 23.09.2009, також схвалено комісією з питань біомедичної етики ДДМУ. Усі хворі надали інформовану згоду на проведення необхідних методів досліджень.

Згідно до поставленої мети пацієнти за результатами молекулярно-генетичного дослідження були розділені на 3 групи: 1 групу склали хворі з АА генотипом гена AGTR1, у 2 групу увійшли хворі із АС генотипом, а у 3 – з СС генотипом гену AGTR1.

Дослідження А1166С поліморфізму гена AGTR1 за тест-системою «ДНК-сорб-В» було проведено методом полімеразної ланцюгової реакції з проведенням рестрикції продуктів ендонуклеазою [14].

Для визначення змін добового профілю АТ хворим проводили добове моніторування АТ (ДМАТ) (АВРМ, Угорщина) за стандартною методикою на початку дослідження та через 38 місяців. Реєстрували та оцінювали середні величини систолічного та діастолічного АТ за добу ($АТ_{24}$), вдень ($АТ_{д}$) та вночі ($АТ_{н}$), частоту серцевих скорочень (за добу (ЧСС₂₄), вдень (ЧСС_д) та вночі (ЧСС_н), розраховували ступінь нічного уповільнення ЧСС (СНУ ЧСС) для оцінки якості сну і контролю правильності зазначеного періоду неспання і сну, що є важливим для коректного аналізу циркадного ритму (ЦР) АТ. Визначали показники «навантаження тиском» - індекс часу (ІЧ) та індекс «площі гіпертензії» (ІП) САТ і ДАТ для різних періодів доби; варіабельність (В) денного та нічного САТ і ДАТ; ступінь нічного зниження (СНЗ) САТ і ДАТ. Згідно до рекомендацій ESC щодо ДМАТ [15] нормальними вважалися такі середні рівні САТ/ДАТ₂₄ <130/80 мм рт. ст., САТ/ДАТ_д <135/85 мм рт. ст.,

САТ/ДАТ_н <120/70 мм рт.ст., В САТ та ДАТ вдень <11,9 мм рт.ст., вночі – <9,5 мм рт.ст., ІЧ САТ до 15%, ІЧ ДАТ до 25% та ІП САТ та ДАТ до 25 мм рт.ст./год/24 год.

Статистичну обробку проводили з використанням пакетів комп'ютерної програми «STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E-415822FA), «Microsoft Excel (Office Home Business 2KB4Y-6H9DB-BM47K-749PVP3KT)». Величини подані у вигляді медіани та інтерквартильного розподілу даних (Me (25,0%; 75,0%)). Порівняльний аналіз незалежних груп проводили за допомогою теста Мана-Уїтні, для порівняння даних у динаміці використовували тест Уїлкоксона. Різниця вважалася вірогідною при рівні значимості $p < 0,05$ [16].

Результати дослідження. При проведенні ДМАТ на початку дослідження було виявлено, що в цілому у групі рівні САТ, ДАТ відповідали цільовим значенням за медіаною. Величини індексів навантаження тиском для ДАТ були в межах норми, а для САТ – перевищували нормальний діапазон. Характеристика рівнів САТ та ДАТ, величин індексів навантаження тиском вдень (д) та вночі (н) та їх динаміка в цілому у групі наведена у **таблиці 1**.

Встановлено, що на фоні лікування відбулося достовірне зниження рівнів САТ, переважно вдень та індексів навантаження тиском з суттєвим зменшенням величини ІЧ САТ_д (на 27,9%) та ІП САТ_д (на 32,0%) ($p < 0,05$). Відзначено нормалізацію ІЧ САТ за добу і вдень, втім значення ІП САТ за всі періоди доби, незважаючи на суттєве та достовірне зниження, перевищували норму (**табл. 1**). Параметри ДАТ значущо не змінилися, хоча і відмічалось зниження майже всіх показників, головним чином вдень ($p < 0,05$). У той самий час звертає увагу суттєве, більше ніж вдвічі, зниження ІП ДАТ вночі (**табл. 1**).

При проведенні молекулярно-генетичного дослідження було визначено, що АА генотип А1166С поліморфізму гену AGTR1 був зареєстрований у 18 (50%) чоловіків, АС генотип – у 12 (33,3%) чоловіків, СС – у 6 (16,7%) чоловіків. Згідно з даними обстеження усі хворі як в цілому, так і по групах, були співставні за віком, стажем АГ, відношенню до куріння та за спадковістю. Термін після ІМ в цілому у групі склав 48,0 (12,0; 144,0) місяців, зокрема в 1 групі – 96,0 (12,0; 132,0) місяців, у 2 групі – 24,0 (12,0; 168,0) та в 3 групі – 114 (48,0; 180,0) місяців.

Порівняльний аналіз рівня АТ за даними ДМАТ при первинному обстеженні з урахуванням А1166С поліморфізму гену AGTR1 свідчить, що пацієнти 1 групи за медіаною мали дещо підвищений САТ₂₄ (131,81 (124,71; 136,03) мм рт. ст.), незважаючи на нормальні рівні САТ_д та САТ_н (134,67 (125,84; 140,53) мм рт. ст. та 115,28 (107,47;

Таблиця 1 – Динаміка змін параметрів добового профілю АТ у хворих на ГХ III стадії за даними ДМАТ, Me (25%; 75%)

Параметри	Всі хворі (n=36)		
	Первинне обстеження	Обстеження через 38 міс	Δ Абс. (%)
CAT ₂₄ , мм рт. ст.	131,56 (122,67; 137,44)	127,90 (121,40; 138,92)	-3,66 (-2,8)*
CAT _д , мм рт. ст.	133,69 (125,14; 143,06)	130,14 (122,97; 140,84)	-3,55 (-2,7)*
CAT _н , мм рт. ст.	118,42 (110,49; 129,74)	118,00 (110,92; 125,86)	-0,42 (-0,4)*
ІЧ CAT ₂₄ , %	40,73 (27,30; 64,99)	29,57 (16,13; 59,37)	-11,16 (-27,4)*
ІЧ CAT _д , %	37,54 (18,59; 68,72)	27,05 (10,00; 47,06)	-10,49 (-27,9)*
ІЧ CAT _н , %	40,22 (12,30; 77,80)	42,86 (7,14; 56,21)	2,64 (6,6)
ІП CAT ₂₄ , мм рт. ст. × год/24 год	136,12 (43,22; 243,40)	82,05 (30,22; 212,67)	-54,07 (-39,7)*
ІП CAT _д , мм рт. ст. × год/24 год	108,89 (32,54; 232,82)	74,00 (19,85; 186,00)	-34,89 (-32,0)*
ІП CAT _н , мм рт. ст. × год/24 год	102,18 (32,54; 232,82)	84,44 (18,00; 179,23)	-17,74 (-17,4)*
ДАТ ₂₄ , мм рт. ст.	77,58 (73,42; 82,00)	74,90 (70,97; 80,79)	-2,68 (-3,5)*
ДАТ _д , мм рт. ст.	80,14 (75,07; 85,31)	77,05 (72,19; 84,58)	-3,09 (-3,9)*
ДАТ _н , мм рт. ст.	66,53 (60,97; 75,06)	67,09 (61,80; 71,94)	0,56 (0,8)
ІЧ ДАТ ₂₄ , %	20,79 (13,71; 48,09)	18,41 (6,66; 37,06)	-2,38 (-11,5)*
ІЧ ДАТ _д , %	18,37 (11,66; 44,00)	16,64 (6,78; 32,14)	-1,73 (-9,4)*
ІЧ ДАТ _н , %	28,23 (6,51; 60,06)	21,13 (7,06; 45,83)	-7,1 (-25,2)
ІП ДАТ ₂₄ , мм рт. ст. × год/24 год	42,45 (17,09; 95,41)	24,31 (5,95; 67,97)	-42,7
ІП ДАТ _д , мм рт. ст. × год/24 год	27,27 (11,52; 79,00)	21,05 (6,68; 65,00)	-6,22 (-22,8)*
ІП ДАТ _н , мм рт. ст. × год/24 год	41,29 (7,36; 155,00)	20,21 (3,69; 81,00)	-21,08 (-51,1)*

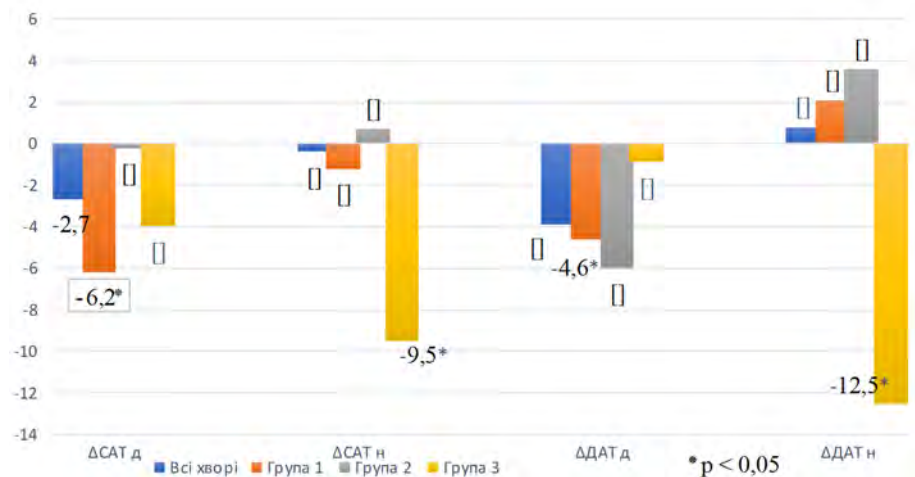
Примітка: *вірогідність відмінностей $p < 0,05$ при первинному обстеженні та обстеженні через 38 міс.

124,37) мм рт. ст. відповідно). Пацієнти 2 групи за медіаною мали цільові рівні САТ: за добу 128,59 (120,51; 137,96) мм рт. ст., вдень 131,31 (124,28; 140,71) мм рт. ст. та вночі 119,51 (108,78; 124,58) мм рт. ст. Пацієнти 3 групи мали підвищені рівні САТ: за добу 137,15 (128,32; 156,00) мм рт. ст., вдень 140,51 (131,13; 156,00) мм рт. ст. та вночі 137,68 (118,50; 153,33) мм рт. ст., і за рівнем САТ_н відрізнялись від пацієнтів 1 групи ($p < 0,05$) та від пацієнтів 2 групи ($p > 0,05$).

Рівні ДАТ у пацієнтів усіх груп при первинному обстеженні відповідали цільовим значенням за медіаною, а саме у пацієнтів 1 групи середній рівень ДАТ за добу склав 74,97 (73,78; 80,99) мм рт. ст., вдень 78,79 (75,56; 82,21) мм рт. ст. та вночі 63,57 (59,0; 74,05) мм рт. ст. Пацієнти 2 групи мали такі рівні ДАТ: за добу 78,85 (71,09; 81,91) мм рт. ст., вдень 82,0 (74,19; 86,29) мм рт. ст. та вночі 65,46 (62,29; 73,56) мм рт. ст. Пацієнти 3 групи мали нормальні рівні ДАТ за добу 81,32 (76,45; 97,87) мм рт. ст. та вдень 83,22 (79,62; 99,63) мм рт. ст., але підвищений ДАТ_н

(77,09 (73,81; 82,00) мм рт. ст.) та за рівнем ДАТ_н відрізнялись від пацієнтів 1 та 2 груп ($p < 0,05$).

Порівняльний аналіз динаміки рівнів АТ за даними ДМАТ в залежності від А1166С поліморфізму гену AGTR1 свідчить, що у пацієнтів 1 групи на фоні лікування відбулося достовірне зниження САТ та ДАТ за добу та вдень за медіаною, рівень АТ вночі залишився незмінним (рис. 1). У пацієнтів 2 групи рівні АТ за медіаною відповідали цільовим значенням при первинному обстеженні та не змінились при обстеженні через 38 місяців. Пацієнти 3 групи при первинному обстеженні мали підвищені рівні АТ та за рівнем САТ_н відрізнялись від

**Рис. 1** – Динаміка змін рівнів САТ та ДАТ у хворих на АГ 3 стадії

пацієнтів 1 групи ($p < 0,05$) та від пацієнтів 2 групи ($p > 0,05$), а за рівнем ДАТ_н від пацієнтів 1 та 3 групи ($p < 0,05$). На фоні лікування у пацієнтів 3 групи зареєстровано зниження рівнів АТ та встановлено достовірне зниження саме вночі ($p < 0,05$) (рис. 1).

Порівняльний аналіз динаміки індексів навантаження тиском за даними ДМАТ в залежності від А1166С поліморфізму гену АGTR1 (табл. 2) дозволив виявити, що у на фоні лікування у пацієнтів 1 групи встановлено зниження ІЧ САТ₂₄, ІЧ САТ_д та ІП САТ у всі періоди доби ($p < 0,05$), а також ІЧ САТ_н ($p > 0,05$). У пацієнтів 2 групи параметри АТ залишилися фактично незмінними. У пацієнтів 3 групи зареєстровано зниження індексів навантаження тиском, серед яких встановлено достовірне зниження ІЧ САТ та ІП САТ саме вночі ($p < 0,05$). За ІЧ ДАТ за всі періоди доби хворі 1 та 2 груп при первинному обстеженні вірогідно не відрізнялись, хоча ІЧ ДАТ_н у 2 групі дещо перевищував норму. Величина ІП ДАТ за всі періоди доби у хворих 1 та 2 груп був у межах норми. Натомість пацієнти 3 групи мали підвищені індекси навантаження тиском у всі періоди доби та достовірно

відрізнялись від пацієнтів 1 та 2 груп саме за нічними показниками ($p < 0,05$).

При аналізі динаміки характеристик ДМАТ на фоні довготривалого лікування у хворих на АГ, які перенесли ІМ, в залежності від А1166С поліморфізму гену АGTR1 встановлено, що у пацієнтів 1 групи відбулося зниження за різні періоди доби індексів часу та площі ($p > 0,05$). У пацієнтів 2 групи відбулося дещо зниження індексів навантаження тиском ($p > 0,05$). У пацієнтів 3 групи зареєстровано зниження величин усіх індексів за ДАТ ($p < 0,05$), хоча й на фоні лікування значення індексів за ДАТ залишилися підвищеними (табл. 2).

Середня ЧСС₂₄ за медіаною при первинному обстеженні була в нормі в цілому у всіх пацієнтів (64,57 (58,25; 72,57) уд. за хв.). Пацієнти 1 та 3 групи були співставні за ЧСС та в цілому досягали цільового рівня (1 групи – 64,14 (57,16; 72,17) уд. за хв. та 3 групи – 64,69 (54,81; 67,30) уд. за хв.). Натомість пацієнти 2 групи мали найвищі рівні добової ЧСС – 71,07 (61,36; 75,04) уд. за хв., ($p > 0,05$). Для оцінки якості сну був проаналізований показник СНУ ЧСС, який виявився більше за 10%

Таблиця 2 – Динаміка змін індексів навантаження тиском АТ у хворих на ГХ ІІІ стадії в залежності від А1166С поліморфізму гена АGTR1 за даними ДМАТ, Ме (25%; 75%)

Параметри	Обстеження	Групи пацієнтів, генотипи АGTR1		
		1 гр., АА (n=18)	2 гр., АС (n=12)	3 гр., СС (n=6)
ІЧ САТ 24, %	первинне	42,20 (22,06; 57,75)	35,35 (24,76; 61,52)	61,66 (35,88; 80,00)
	через 38 міс	23,31 (11,77; 42,00) §	38,48 (21,38; 61,20)	40,97 (28,54; 50,57)
ІЧ САТ д, %	первинне	36,89 (23,45; 67,25)	33,22 (13,98; 60,22)	67,16 (37,64; 72,00)
	через 38 міс	22,22 (9,81; 42,76) §	31,58 (19,93; 70,16)	46,32 (33,90; 47,06)
ІЧ САТ н, %	первинне	26,5 (7,14; 55,21)	46,87 (12,30; 72,14)	79,67 (38,54; 100,00)*
	через 38 міс	19,23 (0,00; 47,46)	48,15 (33,33; 76,47)	55,88 (29,17; 69,40) §
ІП САТ 24, мм рт.ст. × год/24 год	первинне	121,86 (37,00; 212,31)	75,47 (38,92; 210,61)	228,89(169,91; 575,00) *#
	через 38 міс	50,47 (18,82; 99,00) §	128,64 (57,57; 231,00)	122,66 (110,47; 212,67)
ІП САТ д, мм рт.ст. × год/24 год	первинне	86,87 (25,00; 200,67)	90,73 (20,34; 205,76)	249,78 (108,75; 476,00)
	через 38 міс	42,00 (16,50; 109,55) §	88,84 (50,18; 186,00)	158,81 (139,82; 215,06)
ІП САТ н, мм рт.ст. × год/24 год	первинне	71,13 (16,80; 163,20)	93,75 (9,47; 155,10)	389,08 (96,36; 863,00)*
	через 38 міс	67,39 (0,00; 123,43) §	104,00 (73,65; 246,92)	166,55 (84,00; 209,65) §
ІЧ ДАТ 24, %	первинне	16,48 (11,58; 34,56)	19,31 (15,11; 42,24)	44,16 (32,58; 79,00) *
	через 38 міс	18,56 (6,10; 33,98)	14,78 (9,07; 37,06)	28,44 (6,66; 44,16) §
ІЧ ДАТ д, %	первинне	16,79 (10,71; 33,17)	19,13 (11,66; 43,63)	44,02 (14,39; 71,00)
	через 38 міс	16,94 (6,87; 34,30)	12,30 (6,48; 28,95)	31,24 (8,37; 44,35) §
ІЧ ДАТ н, %	первинне	14,30 (0,00; 36,21)	28,64 (8,35; 52,46)	70,90 (46,43; 88,00) *#
	через 38 міс	13,12 (0,00; 42,86)	22,22 (15,84; 35,00)	25,00 (0,00; 45,83) §
ІП ДАТ 24, мм рт.ст. × год/24 год	первинне	18,90 (12,13; 74,02)	38,36 (23,72; 70,43)	110,55 (66,81; 390,95) *#
	через 38 міс	23,83 (6,63; 51,46)	21,18 (5,95; 57,00)	67,97 (3,30; 84,40) §
ІП ДАТ д, мм рт.ст. × год/24 год	первинне	21,40 (8,73; 69,92)	39,38 (12,59; 69,29)	92,57 (23,82; 396,09)
	через 38 міс	21,05 (8,62; 50,58)	14,56 (2,89; 54,58)	76,47 (4,14; 87,94) §
ІП ДАТ н, мм рт.ст. × год/24 год	первинне	30,91 (0,00; 60,00)	36,34 (23,42; 116,98)	206,82 (159,43; 396,00) *#
	через 38 міс	14,64 (0,00; 67,86)	22,29 (11,25; 43,59)	53,00 (0,00; 81,00) §

Примітки: * вірогідність відмінностей $p < 0,05$ між генотипами АА і СС; # вірогідність відмінностей $p < 0,05$ між генотипами АС і СС; § вірогідність відмінностей $p < 0,05$ між первинним обстеженням та обстеженням через 38 міс.

в цілому у всіх хворих (12,5) та окремо у групах (1 група – 13,9, 2 група – 15,4 та 3 група – 17,3), що свідчить о правильності зазначених періодів неспання і сну та дає можливість проведення коректного аналізу ЦР АТ. При обстеженні через 38 місяців суттєвих достовірних змін ЧСС не було встановлено. Середня ЧСС₂₄ за медіаною у всіх пацієнтів залишилась у нормі та склала 69,06 (62,95; 72,13) уд. за хв., зокрема у пацієнтів 1 групи – 69, 57 (60,00; 72,17) уд. за хв. та у пацієнтів 3 групи – 61,24 (59,46; 62,95) уд. за хв. У пацієнтів 2 групи дещо знизилась за медіаною (p>0,05) та склала 69,83 (66,02; 72,13) уд. за хв.

За СНЗ оцінювали циркадний ритм коливань АТ. В цілому у групі пацієнти мали нормальний СНЗ САТ та ДАТ за медіаною (11,12 (5,82; 17,05) та 14,61 (8,92; 22,49) відповідно). Пацієнти 1 та 2 групи були співставні за СНЗ САТ (13,16 (7,54; 19,38) та 10,95 (5,82; 17,05) відповідно) та ДАТ (16,67 (11,60; 23,82) і 13,62 (8,92; 21,02) відповідно) за медіаною. Натомість пацієнти 3 групи за медіаною мали недостатню СНЗ як САТ (4,38 (-1,94; 9,63), так і СНЗ ДАТ (8,04 (1,90; 14,26) (p>0,05). На фоні довготривалого лікування було встановлено, що в цілому у групі, у пацієнтів 1 та 2 груп, значення СНЗ АТ суттєво не змінились. Разом з тим, в 3 групі спостерігалось підвищення та «нормалізація» СНЗ САТ (12,37 (8,49; 12,44), p>0,05) та ДАТ (17,80 (17,58; 18,56), p <0,05).

При первинному обстеженні всередині всієї групи серед обстежених 14 (38,9%) хворих мали патологічний варіант циркадного ритму «non-dipper». Надмірне падіння САТ вночі (тип «over-dipper»), спостерігалось у 4 (11%) пацієнтів, ДАТ – у 10 (27,8%) пацієнтів, що може вказувати на підвищений ризик ішемічних ускладнень саме вночі та в ранні ранкові години [17, 18]. Розподіл варіантів ЦР АТ в залежності від поліморфізму гену AGTR1 проілюстрований на **рис. 2**.

На фоні лікування відбулося зниження СНЗ САТ (p>0,05) у пацієнтів 2 групи,

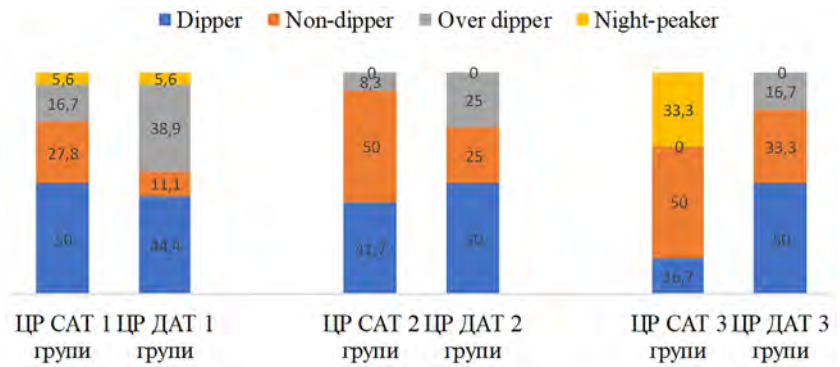


Рис. 2 – ЦР АТ у пацієнтів з АГ при первинному обстеженні з урахуванням поліморфізму гену AGTR1 (%)

але залишився більший відсоток патерну САТ «non-dipper». Серед пацієнтів 3 групи на фоні лікування отримали нормалізацію СНЗ САТ (p>0,05) та ДАТ (p <0,05), а отже зменшилась кількість суб'єктів з несприятливими варіантами добового профілю АТ.

Аналіз варіабельності АТ свідчить, що при первинному обстеженні в цілому у групі спостерігалось її підвищення як вдень, так і вночі. Підвищення хоча б одного параметру ВАТ мали 26 (72,2%) хворих, з яких 13 (36%) пацієнтів 1 групи, 9 (25%) 2 групи та всі пацієнти 3 (100%) групи.

В залежності від поліморфізму A1166C гена AGTR1 найвищу ВСАТ та ВДАТ і вдень, і вночі мали пацієнти 3 групи, які достовірно відрізнялись за медіаною від пацієнтів 1 та 2 групи за ВСАТ_д (p <0,05) та від пацієнтів 1 групи за ВДАТ_н (p <0,05) (**табл. 3**).

Таблиця 3 – Динаміка варіабельності АТ у хворих на ГХ III стадії в залежності від поліморфізму A1166C гена AGTR1 за даними ДМАТ, Ме (25; 75)

Параметри	Групи пацієнтів, генотипи AGTR1							
	Всі хворі (n=36)		1 гр., AA (n=18)		2 гр., AC (n=12)		3 гр., CC (n=6)	
	Первинне обстеження	Обстеження через 38 міс	Первинне обстеження	Обстеження через 38 міс	Первинне обстеження	Обстеження через 38 міс	Первинне обстеження	Обстеження через 38 міс
В САТ д	13,20 (11,40; 14,62)	13,00 (10,58; 16,00)	13,00 (10,81; 13,32)	12,55 (10,42; 16,00)	13,40 (11,30; 14,21)	13,44 (10,72; 15,13)	15,97 (14,82; 20,84)	14,79 (12,53; 19,35)
В САТ н	11,44 (9,22; 14,43)	11,15 (8,74; 13,00)	11,45 (10,03; 14,43)	10,00 (8,48; 11,65)	10,36 (9,09; 11,85)	12,97 (11,15; 13,56)	14,64 (9,54; 15,82)	11,30 (10,86; 13,43)
В ДАТ д	9,34 (8,44; 11,12)	9,20 (7,96; 11,22)	8,88 (7,63; 10,00)	8,83 (8,00; 10,72)	9,32 (8,15; 11,77)	9,20 (7,96; 11,31)	11,13 (9,34; 12,23)	10,99 (9,73; 11,70)
В ДАТ н	9,93 (7,41; 11,97)	8,44 (7,05; 9,83)*	9,29 (7,23; 10,74)	8,00 (6,80; 9,00)*	9,96 (7,23; 11,40)	9,23 (7,42; 9,99)	12,10 (10,47; 14,11)	9,83 (8,40; 9,98)*

Примітка: * вірогідність відмінностей p < 0,05 при первинному обстеженні та обстеженні через 38 місяців.

На фоні лікування спостерігалась тенденція до зниження ВСАТ вдень та вночі та денної ВДАТ. В той же час встановлено зниження саме нічної ВДАТ до норми у цілому у групі спостереження, у пацієнтів 1 та 3 групи ($p < 0,05$) в залежності від поліморфізму А1166С гена AGTR1. У пацієнтів 2 групи спостерігалось недостовірне зниження ВДАТ_н до нормального рівня. Взагалі відбулося зниження кількості пацієнтів з підвищеною ВАТ – 10 (27,8%) в цілому у групі, зокрема у 5 (27,8%) пацієнтів 1 групи була підвищена ВСАТ_д та у 1 (5,6%) пацієнта ВДАТ_н. Серед пацієнтів 2 групи лише у 4 (33,3%) хворих було виявлено підвищення ВСАТ_д та у 1 (8,3%) з них ВСАТ_н. Серед пацієнтів 3 групи підвищення ВСАТ_д було виявлено у 2 (33,3%) пацієнтів та підвищення ВСАТ_н у 1 (16,7%) з них.

Отримані за допомогою ДМАТ середньоденні та середньонічні показники поведінки АТ дозволили деталізувати характер АГ при первинному обстеженні. Контрольовану АГ з досягненням цільових рівнів АТ мали лише 10 хворих (27,8%). У 10 (27,8%) хворих спостерігалася систоло-діастолічна АГ, у тому числі, яка виявлялася лише за період сну – у 3 хворих (8,3%). Ізольована систолічна АГ відзначалась у 10 хворих (27,8%). Перевищення тільки діастолічного АТ було встановлено у 6 пацієнтів (16,6%). Розподіл пацієнтів за рівнями АТ за даними ДМАТ з урахуванням А1166С поліморфізму гена AGTR1 при первинному обстеженні представлений на **рис. 3**.

На фоні лікування в цілому у групі спостерігалось збільшення кількості нормотензивних суб'єктів, переважним чином за рахунок зменшення кількості пацієнтів з ізольованою систолічною АГ та з підвищенням ДАТ (**рис. 4**).

При оцінці ефективності стандартизованої терапії, призначеної після перенесеного ІМ, з урахуванням поліморфізму А1166С гена AGTR1 встановлено, що серед пацієнтів 1 групи 66,7% хворих досягли цільових рівнів АТ, 22,2% мали систоло-діастолічну АГ та 11,1% - ізольовану САГ. Відсоток хворих із контрольованою АГ у 2 групі не змінився та склав 33,3%, зменшилась кількість хворих із ізольованим підвищенням САТ (16,7%) або ДАТ (8,3%), відповідно відносно збільшився відсоток хворих із систоло-діастолічною АГ. Серед пацієнтів 3 групи 33,3% хворих досягли цільових

рівнів АТ, недостатній контроль АГ залишився у 66,7% хворих, а саме наявність систоло-діастолічної АГ у 50%, відсоток хворих із ізольованим підвищенням ДАТ залишився незмінним.

Обговорення. Важливість досягнення цільових рівнів АТ у теперішній час не має сумніву. Чим вищий ризик серцево-судинних ускладнень (ССУ), тим жорсткіше повинен бути контроль профілю АТ. Пацієнти, які перенесли серцево-судинну катастрофу, як правило, знають про наявність АГ та необхідність антигіпертензивної терапії. Але за даними світової статистики лише близько 40% пацієнтів із АГ досягає цільових рівнів тиску [5, 19]. На жаль, за статистичними даними України цей показник не перевищує 15% для міського та 8% для сільського населення [13]. Серед пацієнтів з ІХС в Україні відсоток обізнаності щодо підвищеного АТ та прихильності до лікування дещо більший, але і в цієї категорії пацієнтів досягнення цільових рівнів тиску залишається невисоким, близько 15% [18].

За результатами нашого дослідження при первинному обстеженні було виявлено досягнення цільових рівнів АТ в цілому у групі. Виявлення підвищених індексів навантаженням тиском при проведенні ДМАТ також демонструють недостатній контроль АГ, дає можливість оцінити підвищення АТ у часі та ефективність гіпотензивної відповіді.

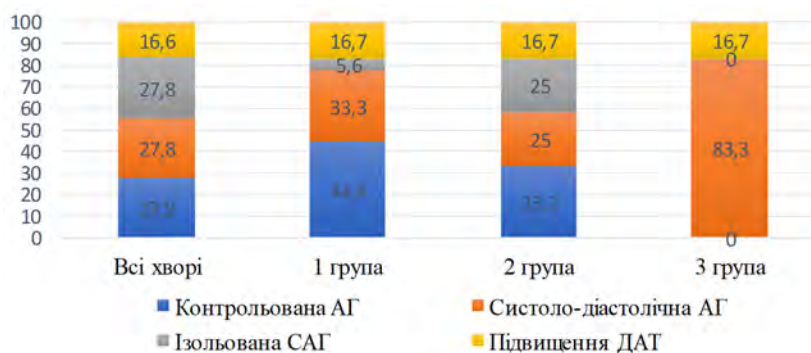


Рис. 3 – Розподіл пацієнтів за рівнями АТ за даними ДМАТ з урахуванням від А1166С поліморфізму гена AGTR1 при первинному обстеженні (%)

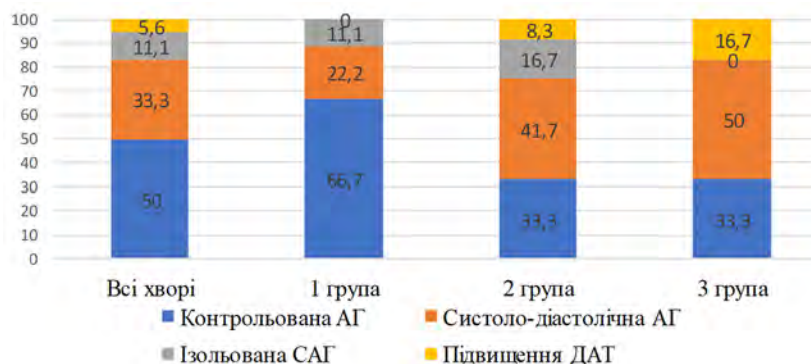


Рис. 4 – Розподіл пацієнтів за рівнями АТ за даними ДМАТ з урахуванням від А1166С поліморфізму гена AGTR1 при обстеженні через 38 місяців (%)

На фоні довготривалого лікування відбулося суттєве зниження індексів навантаженням тиском у цілому по групі та збільшилась кількість нормотензивних суб'єктів – половина усіх пацієнтів досягла цільових рівнів АТ.

Згідно даним Зайцевої [20] генотип може впливати на перебіг АГ та ефективність АГТ. За отриманими результатами при аналізі динаміки характеристик ДМАТ в залежності від А1166С поліморфізму гена AGTR1 звертає увагу найвищі рівні АТ у пацієнтів з СС генотипом. Пацієнти з АА та АС генотипами мали цільові рівні АТ за медіаною на початку дослідження, але підвищені індекси навантаженням тиском. На фоні лікування відбулося суттєве зниження індексів навантаженням тиском у цілому по групі. Дані зміни відбувались за рахунок достовірного зменшення вдвічі ІЧ САТ₂₄, ІЧ САТ_д та ІП САТ за усі періоди доби у пацієнтів 1 групи, а також зменшення в 1,5 – 4 рази ІЧ САТ та ІП САТ саме вночі та усіх індексів ДАТ у пацієнтів 3 групи.

Отримані дані збігаються з даними літератури, які ілюструють зв'язок АГ та гомозиготних генотипів. Ряд дослідників висловили думку, що алель А може бути схильним чинником есенціальної гіпертензії [21]. Інші дослідження [22] повідомляють, що алель С замість цього асоціюється з гіпертонією. В нашому дослідженні саме пацієнти з гетерозиготним АС генотипом мали найбільш низькі величини індексів навантаженням тиску та залишились найбільшими на фоні довготривалого лікування.

Безумовно, нормалізація циркадних коливань АГ є одним із завдань АГТ. За даними 20-річного проспективного дослідження проведеного співробітниками ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска НАМН України» найбільш несприятливий віддалений прогноз визначають у хворих із систоло-діастолічною АГ. У чоловіків з АГ та ІХС рівень САТ у структурі смерті від судинних уражень головного мозку більш вагомий, ніж ДАТ (71% та 64% відповідно) [13]. Але складно недооцінювати вплив рівню ДАТ. Відомо, що кожне наступне збільшення ДАТ на 10 мм рт.ст. подвоює ризик смертності в результаті фатальної коронарної події або інфаркту [5]. В нашому дослідженні на фоні лікування спостерігалось збільшення кількості нормотензивних суб'єктів переважним чином за рахунок зменшення кількості пацієнтів з ізольованою систолічною АГ та з підвищенням ДАТ. Також доведено, що недостатнє зниження АТ в нічний час асоціюється з більшою частотою виникнення інсультів, мікроальбумінурії, розвитком ГЛШ та ІХС [23]. В нашому дослідженні на фоні лікування отримано зменшення кількості хворих з несприятливими добовими профілями АТ, переважно за

рахунок пацієнтів з СС поліморфізмом гену АТ11R, в яких відбулася нормалізація СНЗ АТ.

Однією із умов АГТ є відсутність негативного впливу на варіабельність АТ, так як зростання ВАТ є незалежним предиктором розвитку гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, ІХС, інсульту та появи нових випадків фібриляції передсердь [5]. В нашому дослідженні при первинному обстеженні спостерігалось в цілому у групі спостерігалось підвищення ВСАТ і ВДАТ як вдень, так і вночі. На фоні лікування спостерігалось зниження кількості пацієнтів із підвищеною ВАТ на 44%, що безумовно характеризує позитивний вплив АГТ з точки зору профілактики кардіоваскулярних ускладнень.

При аналізі динаміки ВАТ на фоні лікування в залежності від А1166С поліморфізму гена AGTR1 найвищу ВСАТ та ВДАТ і вдень, і вночі серед груп мали пацієнти з СС генотипом. На фоні лікування спостерігалось зниження ВДАТ_н у пацієнтів з гомозиготними АА та СС генотипами, яке можна розглядати як сприятливий прогностичний чинник у цих пацієнтів [5].

Висновки

1. Проведена оцінка ефективності антигіпертензивної терапії, призначеної після інфаркту міокарда пацієнтам з гіпертонічною хворобою, за даними добового моніторингу артеріального тиску згідно результатам довготривалого спостереження виявила майже вдвічі збільшення кількості пацієнтів, які досягли цільового рівня АТ та зниження індексів навантаженням тиском, що демонструє більш повний контроль артеріальної гіпертензії. Також зниження зустрічаємості патологічних патернів артеріального тиску та зниження кількості пацієнтів із підвищеною варіабельністю АТ на 44%.
2. Проведений аналіз особливостей гіпотензивної відповіді з урахуванням поліморфізму А1166С гену AGTR1 демонструє, що серед всіх хворих саме у пацієнтів з АА генотипом гену AGTR1 на фоні довготривалої антигіпертензивної терапії був встановлений найбільший відсоток досягнення цільового рівня АТ (66,7%) у поєднанні з нормалізацією циркадного ритма АТ. Пацієнти з АС генотипом гену AGTR1 в цілому у групі досягли цільових рівнів АТ (33,3% пацієнтів), але без нормалізації варіабельності АТ і патологічних патернів добового профілю АТ, що є прогностично несприятливими показниками. Такі хворі потребують більш жорсткого контролю рівня артеріального тиску та усіх прогнос-

тично значущих характеристик поведінки тиску на протязі доби.

Найбільш несприятливий варіант перебігу артеріальної гіпертензії був асоційований з СС генотипом гену AGTR1. У цієї категорії хворих при довготривалому лікуванні на фоні нормалізації ступеню нічного зниження АТ відбулося зниження рівнів САТ та ДАТ, але залишились підвищеними величини індексів навантаженням тиском, що вказує на недостатній контроль артеріальної гіпертензії. Цільового рівня АТ досягли лише 33,3%.

- У хворих на артеріальну гіпертензію, які перенесли інфаркт міокарда та є пацієнтами з дуже високим кардіоваскулярним ризиком, використання добового моніторингу артеріального тиску для динамічної

оцінки ефективності антигіпертензивної терапії при тривалому спостереженні дозволяє максимально об'єктивізувати коливання артеріального тиску у часі, верифікувати як досягнення цільових рівнів артеріального тиску, так і встановлення патологічних патернів його поведінки протягом доби, а також сприяє підвищенню прихильності хворих до лікування.

Перспективи подальших досліджень.

Отримані результати свідчать про доцільність подальшого вивчення А1166С поліморфізму гену AGTR1 для визначення індивідуальної ризик-стратегії лікування хворих, які перенесли інфаркт міокарда, з метою проведення максимально ефективної вторинної профілактики артеріальної гіпертензії.

Конфлікт інтересів: відсутній

References

- Stan zdorov'ya narodu Ukrayiny ta medychnoyi dopomogy tretynnogo rivnya [State of health of the people of Ukraine and tertiary level medical care: guide]. Posibnyk. Za red VM Kovalenko, VM Kornatskogo. K; 2019. 224 s. [Ukrainian]
- Sem'yaniv MM. Faktory ryzyku ta polimorfizm gena AGTR1 (1166A>C) u khvorykh na esentsiyu arterialnu gipertenziyu [Risk factors and polymorphism of the AGTR1 gene (1166A>C) in patients with essential arterial hypertension]. *Bukovynskyy medychnyy visnyk*. 2020;4(96):99-10. [Ukrainian]. doi: 10.24061/2413-0737.XXIV.4.96.2020.109
- SPRINT Research Group; Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015 Nov 26;373(22):2103-16. PMID: 26551272. PMCID: PMC4689591. doi: 10.1056/NEJMoa1511939
- Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020 Jun;75(6):1334-1357. PMID: 32370572. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018 Sep;39(33):3021-3104. PMID: 30165516. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
- Saik OV, Demenkov PS, Ivanisenko TV, Bragina EY, Freidin MB, Goncharova IA, et al. Novel candidate genes important for asthma and hypertension comorbidity revealed from associative gene networks. *BMC Med Genomics*. 2018 Feb 13;11(Suppl 1):15. PMID: 29504915. PMCID: PMC6389037. doi: 10.1186/s12920-018-0331-4
- Kamat MA, Blackshaw JA, Young R, Surendran P, Burgess S, Danesh J, et al. PhenoScanner v2: an expanded tool for searching human genotype-phenotype associations. *Bioinformatics*. 2019 Nov 1;35(22):4851-4853. PMID: 31233103. PMCID: PMC6853652. doi: 10.1093/bioinformatics/btz469
- Rekomendatsiyi Asotsiatsiyi kardiologiv Ukrayiny z diagnostyky ta likuvannya khronichnoyi sertsevoyi nedostatnosti [Recommendations of the Association of Cardiologists of Ukraine on diagnosis and treatment of chronic heart failure]. K: 2017. [Ukrainian]. Available from: <https://strazhesko.org.ua/upload/rekomendatsiyi-hsn-a6-ost.pdf>
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111-188. PMID: 31504418. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455
- Liu Y, Kong X, Jiang Y, Zhao M, Gao P, Cong X, et al. Association of AGTR1 A1166C and CYP2C9*3 Gene Polymorphisms with the Antihypertensive Effect of Valsartan. *Int J Hypertens*. 2022 Mar 19;2022:7677252. PMID: 35345577. PMCID: PMC8957473. doi: 10.1155/2022/7677252
- Praktychni rekomendatsiyi shchodo vedennya patsiyentiv z arterialnoyi gipertenziyi [Practical recommendations for the management of patients with arterial hypertension]. [Ukrainian]. Available from: <https://health-ua.com/article/61729-praktychn-rekomendatc-shodo-vedennya-patcntv-zarteralnoyu-gpertenzyu>

12. Adapted from Juhani Knuuti, William Wijns and all, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. The European Society of Cardiology 2019. Peredrukovano z: Ukrayinskyy kardiologichnyy zhurnal. 2020;1 z dozvolu redaktsiyi: <http://practice.ucardioj.com.ua>. [Ukrainian]. Available from: <http://ucardioj.com.ua/index.php/UJC/article/view/209>
13. Nakaz MOZU № 2857 vid 23 grudnya 2021 r. Unifikovanyy klinichnyy protokol pervynnoyi, vtorynnoyi (spetsializovanoyi) ta tretynnoyi (vysokospetsializovanoyi) medychnoyi dopomogy «Stabilna ishemichna khvoroba sertsya» [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care “Stable coronary heart disease”]. [Ukrainian]. Available from: https://moz.gov.ua/uploads/7/35063-dn_2857_23_12_2021_dod.pdf
14. Nabir dlya vydilennya DNK z riznykh byolohichnykh preparativ obemom 100 mkl [A set for the isolation of DNA from various biological preparations with a volume of 100 µl]. Instruktsyya NeoPrep50 DNA. K; 2013. [Ukrainian]
15. International Society for Chronobiology; American Association of Medical Chronobiology and Chronotherapeutics; Spanish Society of Applied Chronobiology, Chronotherapy, and Vascular Risk; Spanish Society of Atherosclerosis; Romanian Society of Internal Medicine; Hermida RC, Smolensky MH, Ayala DE, Portaluppi F. 2013 ambulatory blood pressure monitoring recommendations for the diagnosis of adult hypertension, assessment of cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals. *Chronobiol Int*. 2013 Apr;30(3):355-410. PMID: 23517220. DOI: 10.3109/07420528.2013.750490
16. Antomonov MY. *Matematychna obrobka y analiz medyko-byolohichnykh danykh* [Mathematical processing and analysis of medical and biological data]. 2 vyd. K: MYTs «Medynform»; 2018. 579 s. [Ukrainian]
17. Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Coccina F, Lapenna D, Porreca E. Prognostic Value of Nondipping and Morning Surge in Elderly Treated Hypertensive Patients With Controlled Ambulatory Blood Pressure. *Am J Hypertens*. 2017 Feb;30(2):159-65. PMID: 27838624. doi: 10.1093/ajh/hpw145
18. Kotseva K, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, Gyberg V, et al. Lifestyle and risk factor management in people at high risk of cardiovascular disease. A report from the European Society of Cardiology European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) IV cross-sectional survey in 14 European regions. *Eur J Prev Cardiol*. 2016 Dec;23(18):2007-2018. PMID: 27638542. doi: 10.1177/2047487316667784
19. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42(34):3227-3337. PMID: 34458905. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484
20. Zaytseva M.M. Osoblyvosti likuvannya khvorykh na arterialnu gipertenziyu z suputnoyu nealkogolnoyu zhyrovoyu khvoroboyu pechinky: rol A1166S polimorfizmu gena retseptora angiotenzynu II 1-go typu [Features of the treatment of patients with arterial hypertension with accompanying non-alcoholic fatty liver disease: the role of the A1166C polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene]. *Medytsyna sьогодni i zavtra*. 2014;4(65):50-58. [Ukrainian]
21. Holmes L, Lim A, Comeaux CR, Dabney KW, Okundaye O. DNA Methylation of Candidate Genes (ACE II, IFN-γ, AGTR 1, CKG, ADD1, SCNN1B and TLR2) in Essential Hypertension: A Systematic Review and Quantitative Evidence Synthesis. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(23):4829. DOI: 10.3390/ijerph16234829
22. Worapaka M, Williams GH. Genetics of Human Primary Hypertension: Focus on Hormonal Mechanisms. *Endocr Rev*. 2019 Jun;40(3):825-856. PMID: 30590482. PMCID: PMC6936319. doi: 10.1210/er.2018-00071
23. Verdecchia P. Interpretation of ambulatory blood pressure profile: a practical approach for clinicians. *J Clin Exp Cardiol*. 2013;4(7). doi: 10.4172/2155-9880.1000e128

UDC 616.12-008.331.1:616.127-005.8-036.8]-085:575.113

Influence of Angiotensin II Type 1 Receptor Gene Polymorphism on the Effectiveness of Antihypertensive Therapy in Patients with Hypertension Disease who Suffered Myocardial Infarction according to the Results of Long-Term Follow-Up
Kolesnyk T. V., Fursa O. V.

Abstract. *The purpose of the study was to evaluate the effectiveness of antihypertensive therapy based on the data of daily blood pressure monitoring in patients with hypertension and a history of myocardial infarction, taking into account the A1166C polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene, based on the results of long-term follow-up.*

Materials and methods. *The study included 36 men with arterial hypertension of the 1st to 3rd degree who had suffered a myocardial infarction. The average age was 57.0 (52.0; 64.0) years, the experience of arterial hypertension – 6.3 (4.0; 15.0) years, the period after a myocardial infarction – 48.0 (12.0; 144.0) months. When determining the A1166C polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene, patients were divided into 3 groups: group 1 consisted of 18 (50%) patients with the AA genotype, group 2 included 12 (33.3%) patients*

with the AC genotype, and group 3 – 6 (16.7%) patients with CC genotype of angiotensin II type 1 receptor gene. Daily blood pressure monitoring was carried out at the beginning of the study and after 38 months.

Results and discussion. At the beginning of the study, based on the results of daily blood pressure monitoring, it was found that in the group as a whole, the levels of systolic blood pressure and diastolic blood pressure, the pressure load index – the diastolic blood pressure time index corresponded to the target values according to the median, but the pressure load indices for systolic blood pressure exceeded the normal range. Against the background of long-term antihypertensive therapy, a reliable decrease in systolic blood pressure levels was established for all time periods of the day, especially during the daytime. A significant decrease in the values of the pressure load indices was established – the time index of systolic blood pressure at daytime (delta -10.49%, which was -27.9%) and the area index of systolic blood pressure at daytime (delta -34.89 mm Hg x h, which was -32.0%) ($p < 0.05$).

When analyzing the effectiveness of long-term antihypertensive therapy depending on the A1166C polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene, it was established that the highest percentage of achieving the target blood pressure level (66.7%) in combination with the normalization of the circadian blood pressure rhythm was determined in patients with the AA genotype of the AGTR1 gene. Among patients with AC genotype, 33.3% reached the target blood pressure levels, but it was not possible to achieve normalization of blood pressure variability and pathological patterns of the circadian rhythm of blood pressure persisted, which are signs of a prognostically unfavorable course of the disease. Among patients with CC genotype of the AGTR1 gene, against the background of long-term treatment, 33.3% achieved the target level of blood pressure, in general, the group normalized the degree of nocturnal decrease in blood pressure, but only a decrease in the levels of systolic blood pressure and diastolic blood pressure during the day in combination with increased values of pressure load indices was observed, which indicates insufficiently effective control of arterial hypertension.

Conclusion. During the long-term observation of patients with hypertension and a history of myocardial infarction, an assessment of the effectiveness of antihypertensive therapy was carried out taking into account the A1166C polymorphism of the AGTR1 gene based on the results of daily blood pressure monitoring.

Keywords: arterial hypertension, history of myocardial infarction, daily blood pressure monitoring, A1166C polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene.

ORCID and contributionship:

Tetyana V. Kolesnyk : 0000-0002-6571-3904 ^{A,E,F}

Oleksandra V. Fursa : 0000-0001-5994-4979 ^{B,C,D}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Oleksandra V. Fursa

Dnipro State Medical University,
Department of Family Medicine FPE and Propaedeutics of Internal Medicine
9, V. Vernadskoho Str., Dnipro 49045, Ukraine
phone: +380976368736, e-mail: alexafursa@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Received 11.12.2022

Accepted 26.12.2022

Recommended for publication by a meeting of the editorial board after review