

АНАЛІТИЧНІ ОГЛЯДИ

УДК 618.2-085:615.2

DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.2.52.2024.18

О. О. Скавінська¹, Л. Є. Фіщук¹,
В. І. Похилько², Ю. І. Чернявська²,
О. Г. Євсєнкова³, С. М. Цвіренко²,
З. І. Россоха¹

Державний заклад «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України» (м. Київ, Україна)¹,
Полтавський державний медичний університет (м. Полтава, Україна)²,
Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (м. Київ, Україна)³

ФАРМАКОГЕНОМНА СТРАТЕГІЯ ПІДБОРУ ГІПОТЕНЗИВНИХ ПРЕПАРАТІВ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЇЇ ВИКОРИСТАННЯ У ВАГІТНИХ ЖІНОК

Резюме

Серцево-судинні захворювання є однією з основних причин смерті в усьому світі і артеріальна гіпертензія (АГ) належить до найсильніших факторів ризику їх розвитку. Проблема АГ є також актуальною під час вагітності, оскільки підвищений артеріальний тиск може бути небезпечним як для матері, так і для плода, викликаючи прееклампсію та передчасні пологи. За останніми даними, кількість хворих на АГ зростатиме. Через полігенну та мультифакторну природу терапевтичної відповіді на препарати необхідні подальші дослідження в цій галузі з метою написання доказових рекомендацій для клініцистів, які допоможуть оптимізувати антигіпертензивну терапію.

Метою даного огляду було узагальнити інформацію з наукових публікацій, мета-аналізів, настанов за 2018-2023 роки щодо варіантів в генах, які впливають на метаболізм різних класів медикаментів, які застосовуються при лікуванні АГ, в тому числі, під час вагітності та пов'язані з розвитком АГ.

Основу патогенезу АГ складають як зниження вазодилатації, так і збільшення об'єму циркулюючої крові. Артеріальна жорсткість призводить до зменшення вазодилатації, а водно-натрієва затримка викликає збільшення об'єму крові. Додаткові фактори, такі як ренін-ангіотензин-альдостеронова система, симпатична нервова система та варіанти генів, впливають як на розширення судин, так і на об'єм крові. Крім того, існують складні взаємодії між цими факторами. Як вроджений фактор, варіанти генів можуть одночасно впливати на всі вищезазначені аспекти.

Настанови Американської кардіологічної асоціації (АНА) та Європейського товариства кардіологів (ESC) рекомендують використовувати препарати з наступних 5 класів: діуретики, блокатори кальцієвих каналів (БКК), блокатори β-адренорецепторів (β-блокатори), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту та блокатори рецепторів II.

У дослідженнях, які включені в даний огляд, використовувалися два основні підходи: аналіз гена-кандидата і аналіз повногеномної асоціації. Полігенна природа АГ значно ускладнює пошук клінічно значущих варіантів, а також взаємозв'язків між окремими генами та реакцією на медикаменти, які використовуються для керування АГ у представників різних етнічних груп.

Серед генів-кандидатів, що можуть впливати на ризик виникнення АГ – гени потенціал-залежних кальцієвих каналів (CACNA1A, CACNA1C, CACNA1S і CACNB2), NEDD4L, ADD1, miR. Ряд генетичних поліморфізмів пов'язані як із впливом на розвиток артеріальної гіпертензії, так і реакцією на лікування – eNOS, TRIB3, CYP, POR, ADRB1, ADRB2, ACE. При лікуванні вагітних жінок з АГ ефективність антигіпертензивного засобу повинна бути збалансована з ризиком для плода. Початкова антигіпертензивна терапія має включати один прийнятний препарат першого ряду.

Створення фармакогеномної стратегії для підбору найбільш ефективного і добре переносимого режиму медикаментозного лікування АГ надзвичайно важливе, оскільки це призведе до меншої необхідної кількості препаратів на пацієнта та кращого контролю артеріального тиску, допоможе уникнути серцево-судинних і ниркових ускладнень, покращить якість та тривалість життя.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія; гени ризику артеріальної гіпертензії; фармакогенетика гіпотензивних препаратів; вагітні жінки.

Актуальність теми

Серцево-судинні захворювання є однією з основних причин смерті в усьому світі і артеріальна гіпертензія (АГ) є одним із найсильніших факторів ризику їх розвитку [1]. Проблема АГ є також актуальною під час вагітності, оскільки підвищений артеріальний тиск може бути небезпечним як для матері, так і для плода, викликаючи прееклампсію та передчасні пологи. За останніми даними, кількість хворих на АГ зростатиме – вже

у 2025 році вона буде спостерігатися у близько 1,5 млрд осіб, але велика кількість випадків АГ залишається не діагностованою [2]. Саме тому покращення клінічної ефективності контролю АГ, що забезпечується фармакогенетичним тестуванням, є бажаним і важливим. Це підтверджується масштабним дослідженням Xiao et al., яке продемонструвало, що персоналізоване лікування пацієнтів з АГ на основі фармакогенетичного тестування є більш ефективною стратегією [3].

АГ раніше визначалася при фіксованих значеннях артеріального тиску більше за 140 мм рт.ст. (систоличний; САТ) і більше за 90 мм рт.ст. (діастолічний; ДАТ), але поточні рекомендації змінили значення на 130 та 80 мм рт.ст. відповідно. Частота серцевих скорочень (ЧСС) повинна бути в межах 72 ударів/хв [4]. Гіпертонія не має власних симптомів, але з часом руйнує кровоносні судини, тому її часто називають «тихим вбивцею». Частота недиагностованої та неконтрольованої АГ асоціюється з частою відсутністю її виразних клінічних проявів, низькою ефективністю лікування та можливими побічними реакціями на компоненти препаратів. За результатами декількох досліджень загальногеномних асоціацій (GWAS), генетичні фактори пов'язані не лише з підвищенням артеріального тиску (АТ), але також з міжіндивідуальною мінливістю у відповіді на лікування [5, 6], що відповідає відомій мозаїчній теорії, яка була створена I. Page в 1979 році та пізніше була модифікована [7]. Оскільки природа АГ є мультигенною, один локус не може використовуватись як релевантна клінічна мішень для всіх осіб і потрібно оцінювати взаємодію між кількома локусами. Після проведення декількох GWAS були виявлені однонуклеотидні поліморфізми (SNP), які були пов'язані з АГ та корелювали з ефективністю і побічними реакціями на антигіпертензивні препарати, але через полігенну та мультифакторну природу терапевтичної відповіді на препарати необхідні подальші дослідження в цій галузі з метою написання доказових рекомендацій для клініцистів, які допоможуть оптимізувати антигіпертензивну терапію [8].

Метою даного огляду було узагальнити інформацію з наукових публікацій, мета-аналізів, настанов за 2018-2023 роки щодо варіантів в генах, які впливають на метаболізм різних класів медикаментів, які застосовуються при лікуванні АГ в тому числі, під час вагітності та пов'язані з розвитком АГ.

1. Молекулярний патогенез АГ

Для пояснення патогенезу АГ була запропонована мозаїчна теорія, згідно з якою на додаток до стану судинної системи, рівня споживання солі, активації симпатичної нервової системи, генетичного впливу, мікробіому кишківника, ниркових механізмів, також підкреслюється роль запалення/імунних реакцій та окислювального стресу [7, 9, 10].

Можна припустити, що основу патогенезу АГ складають як зниження вазодилатації, так і збільшення об'єму циркулюючої крові. Артеріальна жорсткість призводить до зменшення вазодилатації, а водно-натрієва затримка викликає збільшення об'єму крові. Додаткові фактори, такі як ренін-ангіотензин-альдостеронова система, симпатична нервова система та варіанти генів, впливають як на розширення судин, так і на об'єм крові. Крім того, існують складні взаємодії між цими факторами. Як вроджений фактор, варіанти генів можуть одночасно впливати на всі вищезазначені аспекти [11].

2. Препарати для лікування АГ

Настанови Американської кардіологічної асоціації (АНА) та Європейського товариства кардіологів (ЕСС) рекомендують використовувати препарати з наступ-

них 5 класів: діуретики, блокатори кальцієвих каналів (БКК), блокатори β -адренорецепторів (β -блокатори), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) та блокатори рецепторів до ангіотензину II (БРА) [12, 13]. АНА вказує на перевагу тіазидного діуретика хлорталідону порівняно з іншими діуретиками, оскільки даний препарат використовувався в багатьох рандомізованих клінічних дослідженнях. Обидві настанови рекомендують комбіновану терапію для більшості дорослих з гіпертензією і не рекомендують одночасне застосування інгібіторів АПФ та БРА.

У рекомендаціях ЕСС β -блокатори вважаються антигіпертензивними препаратами першої лінії у пацієнтів із особливими показаннями до їх застосування, оскільки порівняно з іншими препаратами, що знижують АТ, β -блокатори зазвичай еквівалентні в профілактиці серйозних серцево-судинних захворювань, за винятком меншої ефективності для профілактики інсульту. Тому їх застосування в першу чергу рекомендовано при специфічних (головним чином кардіологічних) показаннях, а також вагітним жінкам або жінкам, які планують вагітність [14].

БКК – це препарати, які зв'язуються та блокують головним чином кальцієві канали L-типу, присутні на гладком'язових клітинах серця та судин [1]. Вони перешкоджають проникненню іонів кальцію в гладку мускулатуру судин, що призводить до розслаблення м'язів і вазодилатації, а також призводить до зниження опору судин і, як наслідок, зниження АТ. Ренін-ангіотензинова система впливає на АТ і гомеостаз натрію за допомогою ефектів, які координуються через комбіновані механізми в нирках, серцево-судинній системі та центральній нервовій системі. Ефекти ренін-ангіотензинової системи опосередковані пов'язаним з ренином перетворенням ангіотензиногену в ангіотензин I, який далі розщеплюється АПФ з утворенням ангіотензину II (Ang II). Ang II, який є кінцевим ефектором системи, стимулює рецептори ангіотензину II типу 1 (AT1R), присутні в судинній системі, нирках і центральній нервовій системі, що призводить до вазоконстрикції, реабсорбції натрію та підвищення симпатичного тону. Як вже зазначалося, для контролю АГ призначають два різних класи препаратів, які впливають на ренін-ангіотензинову систему, а саме інгібітори АПФ, які перешкоджають утворенню Ang II, і БРА, які зв'язуються з AT1R, тим самим антагонізуючи дію Ang II.

Діуретики, особливо тіазидні та тіазидоподібні діуретики, є препаратами першого ряду для більшості пацієнтів з АГ [2]. Тіазидний діуретик гідрохлоротіазид інгібує котранспортер хлориду натрію, що експресується в дистальному звивистому каналці нефрону. Початковий антигіпертензивний ефект цих препаратів включає посилення натрійурезу і зменшення позаклітинного об'єму, що призводить до зниження серцевого викиду. Крім того, ці препарати мають довгостроковий ефект через зниження опору судин, що, ймовірно, є результатом пригнічення симпатичної нервової та/або ренін-ангіотензинової систем.

3. Дослідження генів-кандидатів ризику розвитку АГ

Потенціал-залежні кальцієві канали опосередковують надходження іонів кальцію в клітини і їх функ-

ція полягає в скороченні гладкої мускулатури судин, вивільненні нейромедіаторів або гормонів і експресії генів. Дані канали є мультібілковим комплексом, що складається з різних субодиниць, таких як $\alpha 1$, β , $\alpha 2/\delta$ і γ . Активність потенціал-залежних кальцієвих каналів в основному визначається субодиницею $\alpha 1$, яка є мішенню для БКК, і може бути розділена на різні типи, такі як $\alpha 1A$, $\alpha 1B$, $\alpha 1C$, $\alpha 1D$, $\alpha 1E$ та $\alpha 1S$ [15]. В дослідженні Huang et al. було обрано варіанти генів, що кодують субодиниці $\alpha 1A$ (*CACNA1A*), $\alpha 1C$ (*CACNA1C*), $\alpha 1S$ (*CACNA1S*) і β (*CACNB2*). За результатами вищезазначеного дослідження у населення Дай (Китай) варіанти даних генів були пов'язані з розвитком АГ, а саме *CACNA1S* (rs2365293), *CACNB2* (rs17539088), *CACNB2* (rs16917217), *CACNB2* (rs61839222) і *CACNA1A* (rs10425859), що заслуговує на увагу в майбутніх дослідженнях [15]. В дослідженні з іншою етнічною групою Китаю – ханьців – гіпертонія була пов'язана з варіантами генів *ACE* (*I/D* варіант) і *ADRB1* (rs1801253) [16].

Ген *NEDD4L* (neuronal precursor cell expressed developmentally down-regulated 4-like) вважається кандидатом на генетичний фактор ризику гіпертензії через регуляцію убіквітинації епітеліальних натрієвих каналів. Убіквітинація – це тип посттрансляційної модифікації білків, який полягає в приєднанні убіквітину, невеликого висококонсервативного білка, до білків-субстратів, що призводить або до їх деградації в протеасомах, або до розщеплення в лізосомах. Убіквітин ковалентно приєднується своїм С-кінцем до специфічних залишків лізину на білку-субстраті – цей процес опосередкований послідовною дією трьох типів ферментів: Е1 убіквітин-активуючих ферментів, Е2 убіквітин-кон'югуючих ферментів та Е3 убіквітинлігаз. Дослідження Mohammed et al. [17] ідентифікує Nedd4-2 (що кодується геном *NEDD4L*) як першу убіквітинлігазу Е3, залучену до убіквітинації ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (*ACE2*), який є критичним компонентом компенсаторної ренін-ангіотензинової системи. активність якої знижується під час розвитку АГ. Результати цього дослідження дозволяють припустити, що Nedd4-2 може сприяти убіквітинації *ACE2*, що призводить до розвитку нейрогенної гіпертензії.

У дослідженні Niu et al. було продемонстрували, що варіант rs74408486 гена *NEDD4L* асоційований із рівнем САТ та ДАТ під час дієти з низьким вмістом солі, тоді як rs292449 і rs2288775 значно пов'язані з реакцією ЧСС на дієту з високим вмістом солі [18]. Крім того, в даному дослідженні варіант rs292449 був значно пов'язаний із частотою виникнення АГ протягом 14 років спостереження. В іншому дослідженні, у китайців з хронічною хворобою нирок наявність генотипу AA (rs4149601) асоціювалася з підвищеним ризиком розвитку АГ, тому можна припустити, що алель А (rs4149601) є фактором ризику розвитку АГ при ХХН [19]. В дослідженні Zhao et al. [20] європейські жінки з генотипом AA за варіантом rs4149601 гена *NEDD4L* мали на 80 % меншу ймовірність розвитку ранньої АГ порівняно з носіями генотипів AG або GG, отже можна припустити існування значущої кореляції між наявністю вищезазначеного варіанта і ранньою появою АГ у жінок європеїдної раси, але потрібні подальші масштабніші дослідження.

Ген *ADD1* кодує одну з субодиниць аддуцину (α -аддуцин). Аддуцин модулює поверхневу експресію багатьох транспортерів та іонних насосів, і таким чином регулює передачу клітинного сигналу та транспорт іонів. Дослідження показали, що внесок варіанту Gly460Trp (rs4961) гена *ADD1* в розвиток АГ різний у різних етнічних груп, але в мета-аналізах не змогли досягти консенсусу щодо цього питання [21]. Нещодавно було продемонстровано, що варіант Gly460Trp гена *ADD1* є важливим предиктором розвитку АГ в українській популяції, але необхідні подальші дослідження з більш масштабною вибіркою учасників та врахуванням інших негенетичних факторів [22].

Хоча функції, опосередковані мікроРНК (*miRNA*), і регуляція експресії генів залучені у схильність до серцево-судинних захворювань, потенційний вплив варіантів генів *miRNA* на сприйнятливості пацієнтів до АГ залишається недостатньо з'ясованим. Стратифікований аналіз Choi et al. [23] показав, що поліморфізми miR-200bT>C (rs7549819) і miR-495A>C (rs2281611) пов'язані з ризиком розвитку АГ, величина якого змінюється в залежності від таких факторів як індекс маси тіла, рівень глюкози в крові, рівень ліпопротеїдів високої щільності та САТ. Дані цього дослідження свідчать про те, що наявність варіанта miR-495A>C і алельних комбінацій (зокрема, гаплотипу С-А за варіантами miR-200bT>C/miR-495A>C) може збільшити сприйнятливості до гіпертонії серед корейського населення.

4. Гени-кандидати, асоційовані з ризиком розвитку гіпертонії та реакцією на лікування

4.1 Ендотеліальна синтаза оксиду азоту (*eNOS*)

Як відомо, *eNOS* відіграє вирішальну роль у регуляції судинного тонуусу та АТ [24]. Крім того, було встановлено, що інгібування гена *NOS3* у здорових людей пов'язане зі зниженням рівня виділення NO та підвищенням АТ [25]. Ген *NOS3* у хромосомі 7q35-36 включає 26 екзонів та 25 інтронів. Існує близько 10 поліморфних локусів, розподілених у промоторі, екзоні та інтроні даного гена. У цих локусах найбільш поширеною мутацією, яка призводить до амінокислотних замін у зрілих білках, є варіанти G894T (або Glu298Asp, rs1799983), у яких заміна G на T призведе до заміни глутамінової кислоти в екзоні 7 аспарагіновою кислотою у положенні 298 відповідної амінокислоти [25]. Зниження концентрації NO, що утворюється в результаті каталізу *eNOS*, пов'язане з вищим рівнем АТ. Вищезазначене може бути наслідком наявності згаданих варіантів, які можуть сприяти наявності ендотеліальної дисфункції та вазопресорного ефекту, гіперплазії та гіпертрофії клітин гладкої мускулатури, що впливає на розвиток есенціальної АГ.

Shi et al. [25] виявили, що наявність варіанта rs1799983 гена *NOS3* асоціюється з підвищеним ризиком гіпертонії за будь-якої генетичної моделі, але необхідні подальші дослідження, щоб краще зрозуміти зв'язок між варіантами гена *NOS3* і АГ. Інша група вчених в своєму перехресному дослідженні також виявили, що алель Т варіанта rs1799983 асоціюється з АГ у бразильських жінок [26]. Ще одне підтвердження отримали Isordia-Salas et al. визначивши, що варіант rs1799983 та алель Т мали позитивний зв'язок із ризиком розвитку есенціальною АГ в мексиканській популяції [27].

Деякі БКК, такі як ніфедипін, продемонстрували вплив на біодоступність NO [28]. Також відповідно до даних з літературних джерел, амлодипін може детермінувати вазодилатацію шляхом активації eNOS [28]. Даний препарат блокує відтік кальцію, дезактивує eNOS шляхом регуляції концентрації Са. В масштабному дослідженні GenHAT для носіїв варіантів rs1799983 та rs3918226 гена *NOS3* продемонстровано перевагу використання амлодипіну порівняно з лізиноприлом [29]. Автори також зафіксували асоціацію між варіантами гена *NOS3* та ризиком розвитку ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності та інсульту, що в майбутньому може допомогти у виборі препарату для лікування.

Відомо, що під час лікування інгібіторами АПФ та БРА підвищується рівень нітратів та нітритів в плазмі [30]. Підвищене вивільнення NO під час терапії БРА можна пояснити зниженою активністю ангіотензину II, що призводить до посилення антиоксидантного захисту та біодоступності NO. Показано, що олмесартан може підвищувати рівень NO приблизно на 30 % у гомозигот CC за варіантом T-786C (rs2070744) гена *NOS3* порівняно з гетерозиготами, і носії алеля C, можуть мати кращу реакцію на еналаприл і олмесартан [1]. Загалом, гетерозиготний генотип TC за варіантом rs2070744 гена *NOS3* частіше зустрічається у тих, хто добре відповідає на лікування еналаприлом, ніж у тих, хто відповідає гірше [2].

4.2 Ген *TRIB3*

TRIB3 (tribbles pseudokinase 3) – це цитозольний білок, який зв'язується з протеїнкіназою B (або АКТ) здатен інгібувати її функціональну активність. Нагадаємо, що протеїнкіназа B – це основний медіатор процесів передачі сигналів інсуліну, який є ключовим регулятором рівня глюкози в крові в організмі. Тому *TRIB3* відіграє важливу роль у різних клітинних процесах, таких як метаболізм глюкози, апоптоз, проліферація клітин, тощо.

Накопичення результатів багаточисельних досліджень вказує на те, що деякі ліки або активні речовини впливають на функції судин шляхом регулювання гена *TRIB3*. Так, гомоцистеїн, який значною мірою пов'язаний з АГ, може посилювати експресію гена *TRIB3*, що призводить до ендотеліальної дисфункції [31].

Одним із найбільш вивчених є місенс-варіант rs2295490 (251A>G, *Gln84Arg* або *Q84R*) в екзоні 2 гена *TRIB3*, де алель 84Arg є сильнішим інгібітором АКТ порівняно з більш частим алелем 84Gln. Було показано, що у носіїв генотипу AA спостерігався кращий антигіпертензивний ефект, ніж у носіїв генотипів AG та GG після лікування таких БКК як азельнідипін та нітрендипін [31]. В цьому ж дослідженні носії генотипів AG та GG гена *TRIB3* отримали більшу користь від антигіпертензивної терапії БРА.

Для інших варіантів – He et al. продемонстрували, що носії генотипу CC за варіантом rs6037475 гена *TRIB3* мали значно вищий ДАТ і САТ, ніж носії генотипу TT під час терапії фелодипіну [32].

4.3 Гени цитохрому P450

Цитохроми P450 (CYP) – це сімейство гемвісних ферментів, які мають функцію окислення та відіграють важливу роль у метаболізмі багатьох ендогенних та екзогенних сполук.

Цитохроми P450 сімейства 3 підсімейства A (CYP3A) це ферменти, які значною мірою відпові-

дають за метаболізм ліків у дорослих, включаючи розподіл антигіпертензивних препаратів. Було показано, що поширеність варіантів генів *CYP3A4* та *CYP3A5* відрізняється для різних етнічних груп та може бути причиною значної частини спостережуваної варіабельності в ефективності та токсичності ліків.

Залежно від досліджуваної популяції було показано, що у носіїв варіантів генів *CYP3A4* та *CYP3A5* спостерігаються етнічні та гендерні відмінності, які можуть впливати на ефективність такого БКК як амлодипін [33]. Зокрема, варіанти rs2246709 та rs2740574 гена *CYP3A4* були асоційовані із кращою реакцією АГ на прийом амлодипіну в афроамериканській популяції, тоді як варіант rs776746 гена *CYP3A5* був пов'язаний з кращою відповіддю на лікування даним препаратом у корейських та китайських пацієнтів.

В дослідженні Liang et al. у китайських пацієнтів з АГ, які є носіями генотипів CC та AA, відповідно, за варіантами rs776746 та rs15524 гена *CYP3A5* продемонстровано підвищений ризик периферичного набряку індукованого прийомом амлодипіну [34]. На противагу, у пацієнтів, які є носіями генотипів AC та AA за варіантом rs4646453 гена *CYP3A5* зафіксовано знижений ризик такого периферичного набряку.

Серед здорових китайців, у групі носіїв дикого типу, такий фармакокінетичний параметр як площа під кривою «плазмова концентрація – час» з моменту прийому тилердипіну до 24 години (AUC_{0-24}) була в 1,35 рази більшою ніж у носіїв алеля *CYP3A4**1G за варіантом rs2242480 гена *CYP3A4* [35]. Серед трьох генотипів за варіантом rs776746 (або *CYP3A5**3) гена *CYP3A5* в згаданому дослідженні виявлено суттєву різницю лише у періоді напіввиведення тилердипіну. Так у суб'єктів із генотипом *CYP3A5**3/*3 середній період напіввиведення тилердипіну був вищим ніж у носіїв генотипу *CYP3A5**1/*1 [35]. Вищезазначене дозволяє припустити, що варіанти *CYP3A4**1G і *CYP3A5**3 можуть впливати на фармакокінетику тилердипіну.

У етнічній групі ханьців (Китай) була визначена висока частота варіанта rs776746 гена *CYP3A5*, що може свідчити про те, що вони є більш чутливими до β -блокаторів та БКК [16]. В дослідженні Lee et al. було виявлено, що варіант *CYP3A5**3 не пов'язаний із побічними реакціями на БРА у пацієнтів із хронічною хворобою нирок [36].

В дослідженні Chan et al. [37] було виявлено, що варіанти генів *CYP2D6* і *CYP3A5*, очевидно, не мають користі для прогнозування гемодинамічної відповіді на бісопролол у китайських пацієнтів з АГ. Проте, в іншому дослідженні – у пацієнтів з Саудівської Аравії – було продемонстровано зв'язок варіанта rs1080985 (–1584C>G або 1496C>G) гена *CYP2D6* з концентрацією бісопрололу в плазмі [38]. У згаданому дослідженні концентрація бісопрололу в плазмі у носіїв генотипу CC була значно нижчою, ніж у носіїв CG та GG, також у носіїв генотипу CC спостерігались вищі САТ і ДАТ. Тому автори припустили, що для пацієнтів із генотипом CC за варіантом rs1080985 гена *CYP2D6* існує вікно для збільшення дози бісопрололу.

В іншому мета-аналізі у носіїв варіантів *CYP2C9**2 або *3, у порівнянні із носіями дикого типу, показано

більшу площу під кривою «плазмова концентрація – час» в інтервалі $0-\infty$ ($AUC_{0-\infty}$) для лозартану та меншу $AUC_{0-\infty}$ для E-3174 – активного метаболіту лозартану [39]. Також носії варіантів CYP2C9*2 або *3 показали нижчу максимальну концентрацію E-3174 та мали довший період напіврозпаду лозартану та E-3174.

Також є дані по дослідженню впливу варіантів гена CYP2C9 на ефективність терапії лозартаном. Було показано, що частота генотипу GG за варіантом rs2860905 гена CYP2C9 була вищою у групі, яка відповіла на лікування лозартаном, порівняно з групою, яка не відповіла, однак ці результати не були статистично значущими [40]. Ці дані співпадають з результатами дослідження Qaуum et al., в якому визначено незначну тенденцію до потреби у більшій дозі лозартану для носіїв алеля CYP2C9*3 за варіантом rs1057910 гена CYP2C9 [41]. Таку ж тенденцію – щодо потреби у вищій дозі лозартану для носіїв алеля CYP2C9*3 – було визначено у дослідженні Pedreros-Rosales et al. [42]. З огляду на відносно невеликі розміри вибірок у вищевказаних дослідженнях можемо припустити, що більш значущих результатів вдасться досягнути при проведенні повторних більш масштабних досліджень.

Результати мета-аналізу показали, що пацієнти повільні метаболізатори за геном CYP2D6 мають більше зниження діастолічного і систолічного АТ і ЧСС під час лікування метопрололом і можуть мати вищий ризик брадикардії порівняно з пацієнтами, що є не-повільними метаболізаторами [43]. Щодо дозування β-блокаторів, то для пацієнтів із серцевою недостатністю було показано асоціацію варіанта CYP2D6*4 (rs3892097) з нижчою підтримуючою дозою метопрололу та тенденція із вищою підтримуючою дозою карведилолу [44].

Серед варіантів гена CYP2C19 найбільш поширеним та значущим є варіант rs4244285 (G681A, CYP2C19*2) [45]. Було показано, що серед здорових індивідуумів, які приймали разову дозу 200 мг лабеталолу перорально, особи з генотипом AA, порівняно з носіями GG, мали вищу пікову концентрацію і більшу $AUC_{0-\infty}$ [46]. Автори також зазначили, що даний варіант гена CYP2C19 виявився єдиним предиктором концентрації лабеталолу, на який припадає приблизно 60 % загальної дисперсії $AUC_{0-\infty}$.

CYP11B2 є ключовим ферментом, що обмежує швидкість на останніх етапах біосинтезу альдостерону. Варіант rs1799998 (–344C>T) гена CYP11B2 асоційований із підвищенням ризику розвитку гіпертонії та ішемічної хвороби серця. В дослідженні проведеному в Китаї, у пацієнтів з АГ під час лікування телмісартаном відмічено значно більше зниження ДАТ у носіїв алеля С (носії генотипів СС та СТ), порівняно з носіями генотипу ТТ [47].

Ген POR кодує фермент P450 оксидоредуктазу, яка є донором електронів для ферментів P450 та для деяких інших функціонально активних білків і молекул. В дослідженні Nan et al. серед здорових корейців максимальна концентрація амлодипіну в крові відмічена у носіїв генотипів ТТ за варіантом g.57332T>C і GG за варіантом g.56551G>A гена POR [48].

4.4 Гени ADRB1 та ADRB2

Наявність певних варіантів у генах, що кодують адренергічні рецептори, має функціональні та фізіологічні наслідки. β1-адренергічні рецептори важливі для

регуляції ЧСС і скоротливості серцевого м'яза. Подібним чином β2-адренергічні рецептори відіграють важливу роль у роботі серця, метаболізмі та тонусі судин.

Результати аналізу Shahin et al. надали докази на підтримку гіпотези про те, що варіанти rs1042714 і rs1042713 у гені ADRB2 є важливими предикторами відповіді частоти серцевого ритму на кардіоселективну β-блокаду в когортах пацієнтів з АГ [49]. Крім того, Castaño-Amores et al. виявили, що наявність алеля G за варіантом rs1042714 (Glu27Gln) гена ADRB2 надає захисний ефект проти гіпотензії, спричиненої бета-блокаторами [50]. Генотип GG за варіантом rs1042713 (Gly16Arg) гена ADRB2 також міг запобігати гіпотензивним подіям, що дозволяє припустити, що вищевказані варіанти в гені ADRB2 потенційно можуть впливати на реакцію та толерантність до бета-блокаторів у пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС).

В дослідженні Chen et al. було виявлено, що варіант rs1801253 (1165G>C, Gly389Arg) гена ADRB1 має більший вплив на антигіпертензивний ефект метопрололу, ніж варіанти гена CYP2D6, і найкраще зниження АТ спостерігалось у носіїв генотипу GG [51]. В іншому дослідженні було визначено, що варіант Gly389Arg гена ADRB1 впливає на кардіопротекторний ефект метопрололу у пацієнтів з інфарктом міокарду [52]. Дослідження Guetta et al. показало, що наявність алелів 27Glu гена ADRB2 і 389Arg гена ADRB1 у пацієнтів із серцевою недостатністю може сприяти кращій виживаності при застосуванні більш високих доз β-блокаторів [53].

В дослідженні Parikh et al. посилення серцевої недостатності зі зниженою ефективністю фракції викиду під час прийому β-блокатору – буциндололу – у носіїв генотипу Arg389Arg гена ADRB1 порівняно з носіями алеля 389Gly відбувалося при застосуванні високих доз даного препарату [54]. Інші β-блокатори, які приймали пацієнти в низьких дозах, мали знижену ефективність для пацієнтів з генотипом Arg389Arg порівняно з носіями алеля 389Gly, що свідчить про більший ефект від лікування при застосуванні високих доз.

Варіант rs1801253 гена ADRB1 є найбільш вивченим генетичним варіантом, який впливає на реакцію на бісопролол. Так, в систематичному огляді було оцінено вплив багатьох генетичних варіантів на реакцію пацієнтів на бісопролол, і саме rs1801253 гена ADRB1 був найбільш відповідним генетичним варіантом у цьому відношенні [55]. Носії генотипу Arg389Arg з ГКС в дослідженні Fayed et al. при лікуванні бісопрололом продемонстрували більше зниження САТ і ДАТ порівняно з носіями алеля Gly389, тобто даний варіант є багатообіцяючим предиктором відповіді на бісопролол [56].

4.5 Ген ACE

Ген ACE, відповідальний за кодування АПФ, каталізує перетворення ангіотензину I в ангіотензин II. Послідовний вплив ангіотензину II включає підвищення АТ через посилений синтез альдостерону, посилення реабсорбції натрію та води, збільшення об'єму крові, збільшення загального периферичного опору та збільшення серцевого викиду [57].

Ген ACE має різноманітний спектр варіантів, які впливають на активність АПФ, тим самим викликаючи коливання АТ в окремих людей. Серед цих варіантів

I/D варіант (або 287bp I/D, rs4646994) є найбільш значущим та поширеним, який впливає на регуляцію АТ. Особи з генотипами II, ID та DD можуть демонструвати різні концентрації АПФ у плазмі, що потенційно може сприяти змінам рівня АТ та відповіді на терапію інгібіторами АПФ. Результати Hristova et al. [58] вказують на вплив варіанта I/D гена *ACE* на рівні АПФ2 (гомолога АПФ) та хімази. З іншої сторони – підвищені рівні АПФ2 та хімази були відмічені у пацієнтів із неконтрольованою АГ. Отже недостатній контроль артеріального тиску за допомогою інгібіторної терапії АПФ може бути пов'язаний із варіантом I/D гена *ACE*. Огляд Handani et al. [57] продемонстрував, що алель D пов'язаний з підвищеним ризиком есенціальної гіпертензії та ослабленою реакцією на інгібітори АПФ порівняно з носіями алеля I. Пацієнтам з АГ, які є носіями алеля D, можуть знадобитися більш високі дози інгібіторів АПФ або альтернативні антигіпертензивні препарати для досягнення терапевтичних цілей. Це підтверджується китайським дослідженням, в якому не було виявлено зв'язку між варіантом I/D гена *ACE* і зниженням АТ після лікування телмісартаном [46]. Раннє виявлення цього варіанту сприяє профілактиці АГ та полегшує вибір відповідної терапії. В дослідженні Mu et al. [59] було виявлено значний зв'язок між носіями варіанта I/D гена *ACE* та кашлем, спричиненим прийомом еналаприлу, демонструючи расові та вікові відмінності.

В дослідженні Masilela et al. серед дорослих жителів Південної Африки було визначено що варіант rs4291 гена *ACE* асоціювався з неконтрольованою гіпертензією під час лікування амлодипіном в цій когорті [60].

4.6 Інші гени- кандидати

Щодо БКК, в дослідженні Soria-Chacartegui et al. [61] у добровольців, які приймали амлодипін, що мали генотип GA за варіантом rs34059508 гена *SLC22A1* відмічено достовірно більшу площу AUC_{0-72} скориговану за дозою/масою. Також у цих людей відмічено достовірно вищу частоту таких побічних явищ при прийомі амлодипіну, як запаморочення та біль у грудній клітці. Нагадаємо, що органічний катіонний транспортер, кодований геном *SLC22A1*, є одним із основних печінкових транспортерів, який переносить різні ліки з крові в гепатоцити. В цьому ж дослідженні було визначено, що у надшвидких метаболізаторів за геном *CYP2D6* була нижча площа AUC_{0-72} скориговану за дозою/масою даного препарату порівняно з нормальними, середніми та повільними метаболізаторами. Також учасники з вищою активністю гена *CYP2D6* показали нижчу експозицію амлодипіну та потребували менше часу для його виведення з крові.

Ефективність іншого БКК – фелодипіну – в дослідженні Yuan et al. [62] мала індивідуальні відмінності, особливо під впливом варіанта rs1051375 гена *SACNA1C*, для якого спостерігався значний зв'язок між зниженням САТ, та варіанта rs1045642 гена *ABCB1*, який корелював зі зниженням ДАТ у здорових китайців при багатократному прийомі даного препарату. Як відомо, ген *ABCB1* кодує клітинний трансмембранний транспортер Р-глікопротеїн, який виводить з клітин широкий спектр ксенобіотичних, у тому числі лікарських сполук.

Що стосується β -блокаторів, кліренс бісопрололу в дослідженні Fontana et al. був пов'язаний

з rs11029955, який знаходиться поблизу гена *CCDC34* на хромосомі 11. *CCDC34* є членом домену coiled-coil, який експресується в кількох тканинах людини і пов'язаний з розвитком різних видів онкології, та, можливо, відіграє роль у клітинній проліферації та антиапоптозі. Згаданий варіант знаходиться в нерівноважному зв'язку з 4 іншими інтронними варіантами гена *CCDC34* – rs7935021, rs61887779, rs1871254 і rs2291022 – які наразі не пов'язується з жодною хворобою чи ознакою. Кожна копія мінорного алеля rs11029955 асоціювалася зі збільшенням кліренсу бісопрололу на 2,2 л/год. У незалежній когорті пацієнтів з АГ варіант rs11029955 також асоціювався з зниженням ЧСС протягом 4-тижневого лікування бісопрололом [63].

Щодо БРА та інгібіторів АПФ, лозартан може знижувати рівень сироваткових уратів шляхом пригнічення активності та експресії рівня мРНК ферменту транспорту уратів URAT1, але ступінь впливу даного препарату на рівні уратів відрізняється залежно від пацієнта, що свідчить про те, що відмінності в транспортері URAT1 потенційно можуть бути пов'язані з урикозуричною активністю лозартану. В дослідженні Wu et al. варіант rs3825016 гена *URAT1* впливав на урикозуричну дію лозартану [64]. Зокрема, було показано, що носії гетерозиготного генотипу СТ мали більш значне зниження рівня уратів у сироватці порівняно з носіями генотипу СС.

Іншою дослідною групою Shin et al продемонстрували, що диплотипи за варіантами rs2032582 (2677G>T) та rs1045642 (3435C>T) гена *ABCB1* можуть значно підвищувати абсорбцію лозартану на ранній фазі, але не впливають на загальну абсорбцію препарату [65].

Група дослідників на чолі з С. Masilela встановили взаємодію між варіантами генів *VEGFA* (rs699947), *ABO* (rs495828) і *NOS3* (rs2070744) з кращою реакцією на еналаприл у дорослих пацієнтів Південної Африки з АГ [66]. VEGF є важливим ангіогенним фактором росту, який кодується геном *VEGFA*. Аналіз гаплотипів за варіантами гена *VEGFA* rs699947, rs1570360 і rs2010963 продемонстрував, що у носіїв гаплотипу AGG краще знижується рівень АТ після лікування еналаприлом, тоді як у носіїв гаплотипу CGG спостерігався протилежний ефект [67].

Після введення еналаприл гідролізується до активного двоокислотного метаболіту еналаприлату. Ця біоактивна каталізується головним чином карбоксилестеразою 1 (CES1). Her et al продемонстрували, що варіант rs71647871 (G143E) із втратою функції CES1 значно погіршував активацію еналаприлу та його ефект зниження систолічного АТ у здорових добровольців [68].

Щодо побічних ефектів, то у гіпертензивних пацієнтів за результатами повногеномного секвенування було визначено, що варіанти генів *PNPT1* rs13015243, *PNPT1* rs13009649 і *PCGF3* rs1044147 були суттєво пов'язані з кашлем, який був спричинений застосуванням еналаприлу [69]. *PNPT1*, який експресується в тканинах головного та спинного мозку, а також легень, кодує полірибонуклеотид нуклеотидилтрансферазу 1. Цей фермент переважно локалізується в міжмембранному просторі мітохондрій, бере участь у деградації, процесингу та поліаденілуванні РНК та опосередковує імпорт РНК у мітохондрії. Його надмірна експресія збільшує синтез активних форм кисню в мітохондріях,

що спричиняє розвиток окислювального стресу, який активує ноцицептивні сенсорні нервові закінчення, що іннервують дихальні шляхи та можуть індукувати кашльовий рефлекс. Ген *PCGF3* кодує одноіменний білок, який експресується головним чином в мозку. Його функції з є маловивченими, але є припущення що він може приймати участь в диференціації нейронів.

За результатами дослідження Ghafil et al. [70] носіям генотипів AA та AT за варіантом rs275651 гена *AT1R*, які більш схильні до хірургічного втручання після нападу ГКС, рекомендовано робити коригування терапевтичної дози інгібітора АПФ каптоприлу, оскільки вини можуть потребувати більших доз цього препарату. Ген *AT1R* кодує рецептор ангіотензину II типу 1 (рецептор AT1), який є частиною вищезгаданої ренін-ангіотензинової системи, що регулює АТ і баланс рідин і солей в організмі. Дана система виробляє ангіотензин II, який зв'язується з рецептором AT1, стимулюючи звуження кровоносних судин, що призводить до підвищення АТ.

Flaten et al під час пілотного дослідження виявили, що варіанти в генах *AGT*, *REN* і *ACE2* пов'язані з успішним лікуванням лізиноприлом пацієнтів з неконтрольованою АГ, але дослідження було проведено з досить незначною кількістю учасників і його результати потребують подальшого підтвердження [71].

Що стосується діуретиків, за результатами масштабного дослідження, в якому визначали варіанти,

пов'язані з ефективністю хлорталідону в афроамериканців було ідентифіковано вісім варіантів, статистично пов'язаних із зміною АТ [72]. Найбільш суттєвий зв'язок у поточному дослідженні було визначено для інтроного варіанта rs191702725 гена *CDHR2*.

За результатами дослідження Singh et al [73] варіанти генів *WDR92* і *PPP3R1* є новими кандидатами, які можуть допомогти пояснити генетичну основу реакції АТ на тіазидні та тіазидоподібні діуретики та допомогти визначити пацієнтів, яким краще підходять вищезазначені препарати порівняно з β-блокаторами для керування рівнем АТ.

Було проведено GWAS за участю європейців для дослідження ефекту використання тіазидних діуретиків на концентрацію ліпопротеїдів низької щільності, ліпопротеїдів високої щільності та тригліцеридів в плазмі, в якому був ідентифікований варіант rs2199576, що знаходиться поблизу локусу *PVRL2*, гена, який розташований у межах 100 кб від *TOMM40* та кластера *APO*, які асоціюються з концентрацією ліпідів у крові [74]. Ці дані можуть допомогти в подальшому вивченні шляхів, які впливають на несприятливі наслідки застосування тіазидних діуретиків.

Отже, через численні дослідження в галузі фармакогенетики антигіпертензивних засобів та їх іноді суперечливі результати представлені дані обмежені лише кількома варіантами, які дійсно можуть впливати на метаболізм препаратів, які використовуються для нормалізації АТ і представлені в табл. 1

Таблиця 1

Перелік фармакогенетичних маркерів, які впливають на антигіпертензивні препарати

Ген	Варіант	Назва та клас препарату	Вплив варіанта	Посилання
NOS3	rs1799983	Амлодипін; БКК	Для носіїв варіанта продемонстровано перевагу використання амлодипіну порівняно з лізиноприлом	[29]
	rs2070744	БРА та інгібітори АПФ (еналаприл та олмесартан)	носії алеля С мають кращу реакцію на ці медикаменти. Загалом генотип ТС частіше зустрічається у тих, хто добре відповідає на лікування даними препаратами	[1, 2]
ACE	I/D	Інгібітори АПФ і БРА	носіям алеля D, можуть знадобитися більш високі дози даних препаратів або альтернативні медикаменти	[47]
TRIB3	rs2295490	БКК (азельнідипін та нітрендипін); БРА	Носії генотипу AA мали кращий антигіпертензивний ефект після лікування БКК. Носії генотипів AG та GG отримали користь від антигіпертензивної терапії БРА з більшою зміною ДАТ	[31]
	rs6037475	БКК (фелодипін)	Пацієнти з генотипом CC мали значно вищі ДАТ і САТ, ніж носії генотипу TT	[32]
ADRB2	rs1042714 rs1042713	β-блокатори	Наявність алеля G (rs1042714) та генотипу GG (rs1042713) надає захисний ефект проти гіпотензії, спричиненої прийомом препаратів цього класу. У носіїв даних варіантів із серцевою недостатністю спостерігалася краща виживаність при застосуванні більш високих доз препаратів даного класу	[50], [53]
ADRB1	rs1801253	β-блокатори (метопролол, буциндолол, бісопролол)	Найкраще зниження АТ спостерігалася у носіїв генотипу Gly389Gly. У носіїв із серцевою недостатністю спостерігалася краща виживаність при застосуванні більш високих доз препаратів даного класу Посилення серцевої недостатності зі зниженою ефективністю фракції викиду під час прийому буциндололу у носіїв Arg389Arg відбувається при високій дозі. Інші β-блокатори, які застосовувалися в низьких дозах, мали знижену ефективність для пацієнтів з генотипом Arg389Arg. Носії Arg389Arg з ГКС при лікуванні бісопрололом продемонстрували більше зниження САТ і ДАТ	[49], [51], [53], [54]
CYP3A5	rs776746 rs15524 rs4646453	БКК (амлодипін)	У носіїв генотипів CC за варіантом rs776746 та AA за rs15524 продемонстровано підвищений ризик периферичного набряку, а у пацієнтів, які є носіями генотипів AC та AA за rs4646453 зафіксовано знижений ризик периферичного набряку	[34]
		БРА (тилердипін)	У носіїв генотипу CC за варіантом rs776746 середній період напіввиведення був більшим ніж у носії дикого типу	[35]

5. *Гени доведеного впливу на розвиток гіпертензії у жінок репродуктивного віку, вагітних, породіль та відповідь на лікування у них під час вагітності*

На сьогоднішній день АГ під час вагітності продовжує визначатися як САТ \geq 140 мм рт. ст. та ДАТ \geq 90 мм рт. ст. Жінки з хронічною АГ мають більшу частоту розвитку преєклампсії, необхідності кесаревого розтину, початку передчасних пологів, критично малої маси тіла у дітей при народженні та їх можливої перинатальної смерті. Такі жінки також мають вищий ризик розвитку серцево-судинних захворювань у подальшому [75, 76].

При лікуванні вагітних жінок з АГ ефективність антигіпертензивного засобу повинна бути збалансована з ризиком для плода. Початкова антигіпертензивна терапія має включати один прийнятний препарат першого ряду [77]. Всі найбільш часто використовувані та рекомендовані антигіпертензивні препарати належать до різних класів і проникають через плаценту, і включають такі препарати, як лабеталол, нефедипін, метилдопа та метопролол. В рандомізованому контрольованому дослідженні застосування монотерапії ніфедипіном призвело до більшої частоти досягнення цільового результату, ніж застосування лабеталолу або метилдопи, але всі три препарати були ефективними початковими варіантами лікування тяжкої АГ [78].

Ніфедипін – це БКК, який викликає вазодилатацію та знижує системний судинний опір. Даний препарат при застосуванні у високих дозах може викликати рефлекторну тахікардію, головний біль та периферичний набряк. Фермент CYP3A4 відіграє основну роль у метаболізмі ніфедипіну. За результатами дослідження Khatrui et al., гормони, які пов'язані з вагітністю, такі як естрадіол, естріол, естетрол, прогестерон та кортизол окремо або в комбінації посилюють метаболізм ніфедипіну в гепатоцитах людини шляхом індукції експресії даного ферменту та зміни експресії інших ключових білків CYP специфічним для ізоформ способом [79]. Abduljalil et al. продемонстрували, що у вагітних жінок активність CYP3A4 збільшується в 1,25, 1,75 і 2,32 рази в порівнянні з невагітними наприкінці першого, другого і третього триместру, відповідно [80].

Лабеталол є комбінованим β -блокатором, загальним ефектом якого є вазодилатація без рефлекторної тахікардії або зниження серцевого викиду. Глюкуронізація лабеталолу є основним шляхом виведення лабеталолу та каталізується глюкуронозилтрансферазами (UGT). Khatrui R et al. нещодавно продемонстрували, що вплив вищезазначених гормонів також значно посилює метаболізм лабеталолу в гепатоцитах шляхом індукції концентрації білка UGT1A1 [81], що корелює з результатами дослідження Jeong et al. [82].

Загалом, можна стверджувати, що під час вагітності можуть знадобитися більш високі дози лабеталолу та ніфедипіну, щоб підтримувати бажані концентрації даних препаратів та отримати необхідний терапевтичний ефект.

Метилдопа є агоністом альфа-2 адренергічних рецепторів, який інгібує вазоконстрикцію шляхом послаблення вивільнення катехоламінів. Даний препарат не зв'язується з білками плазми і його біодоступність при пероральному

прийомі складає 25-50 % [83]. Приблизно 50 % дози виводиться в незміненому вигляді з сечею, а решта метаболізується шляхом сульфатування та О-метиловання сульфотрансферазами та катехол-О-метилтрансферазою відповідно. На даний момент дані про фармакокінетику метилдопи під час вагітності відсутні, хоча можна припустити, що зміни у фармакокінетиці даного препарату, пов'язані з вагітністю, або відсутні, або не є клінічно значущими.

Метопролол є широко використовуваним антигіпертензивним засобом, який метаболізується переважно CYP2D6. Оскільки кліренс препарату збільшується під час вагітності, метопролол виводиться швидше, що піддає жінок ризику підвищення АТ. Це зниження ефективності може бути особливо помітним для пацієнтів, які є надшвидкими метаболізаторами за CYP2D6. У жінок з низьким метаболізмом CYP2D6 спостерігаються вищі концентрації даного препарату в плазмі, що може бути пов'язано з меншою кардіоселективністю та потенційно вищою частотою побічних ефектів [84].

Висновки

Неузгодженості в результатах досліджень можуть пояснюватись міжгенетичними відмінностями в розподілі аналізованих варіантів, епігеномними змінами, які можуть маскувати внесок варіантів, або застосованим підходом для аналізу даних.

В дослідженнях, які включені в даний огляд, використовувалися два основні підходи: аналіз гена-кандидата і аналіз повногеномної асоціації. Полігенна природа АГ значно ускладнює пошук клінічно значущих варіантів, а також взаємозв'язків між окремими генами та реакцією на медикаменти, які використовуються для керування АГ у представників різних етнічних груп.

Реакція на лікарські засоби пов'язана з мультифакторними та полігенними комплексними ознаками, і під час використання вищезазначених підходів можуть бути пропущені деякі зв'язки, ідентифікація яких є можливою лише за допомогою дослідження комбінацій кількох геномних областей. Загалом, дослідження довели, що оптимізована антигіпертензивна терапія, заснована на генотипі, є більш ефективною, оскільки допомагає уникнути серйозних побічних явищ у пацієнтів і досягти кращого рівня клінічних показників та виживаності. Генотипування пацієнтів із небажаними побічними ефектами може сприяти створенню нових схем медикаментозної терапії а, отже, покращення їх результатів лікування. Створення фармакогеномної стратегії для підбору найбільш ефективного і добре переносимого режиму медикаментозного лікування АГ надзвичайно важливе, оскільки це призведе до меншої необхідної кількості препаратів на пацієнта та кращого контролю АТ, що в перспективі допоможе уникнути серцево-судинних і ниркових ускладнень у пацієнтів, а також покращить їх якість та тривалість життя. Отже, дослідження фармакогенетики препаратів, що допомагають контролювати АТ, потребують подальших зусиль науковців для відкриття нових генів та варіантів і дослідження епігенетичних та регуляторних шляхів їх дії.

Література:

1. Rysz J, Franczyk B, Rysz-Górczyńska M, Gluba-Brzózka A. Pharmacogenomics of Hypertension Treatment. Int J Mol Sci [Internet]. 2020[cited 2024 Feb 8];21(13):4709. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/13/4709> doi: 10.3390/ijms21134709

2. Oliveira-Paula GH, Pereira SC, Tanus-Santos JE, Lacchini R. Pharmacogenomics And Hypertension: Current Insights. *Pharmgenomics Pers Med*. 2019;12:341-59. doi: 10.2147/PGPM.S230201
3. Xiao ZL, Yang M, Chen XB, Xie XM, Chen MF. Personalized antihypertensive treatment guided by pharmacogenomics in China. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2022;12(5):635-45. doi: 10.21037/cdt-22-154
4. Dixit Y, Joshi A, Singh, M. Pharmacogenomics of Antihypertensive Drugs. *Adv Mat Proc*[Internet]. 2022[cited 2024 Apr 5];7(1):1-3. Available from: https://amp.iaamonline.org/article_18885.html doi: 10.5185/amp.2022.010429
5. Yamazaki K, Terao C, Takahashi A, Kamatani Y, Matsuda K, Asai S, et al. Genome-wide Association Studies Categorized by Class of Antihypertensive Drugs Reveal Complex Pathogenesis of Hypertension with Drug Resistance. *Clin Pharmacol Ther*. 2023;114(2):393-403. doi: 10.1002/cpt.2934
6. Warren H, Garofalidou T, Singh S, Melander O, Hiltunen T, Glorioso N, et al. Genome-wide association study for pharmacogenetic response of blood pressure to beta blocker and calcium channel blocker drugs. *J Hypertens*[Internet]. 2021[cited 2024 Apr 5];39: e258-9. Available from: https://journals.lww.com/jhypertension/abstract/2021/04001/genome_wide_association_study_for_pharmacogenetic.762.aspx doi: 10.1097/01.hjh.0000747404.49131.a6
7. Harrison DG, Coffman TM, Wilcox CS. Pathophysiology of Hypertension: The Mosaic Theory and Beyond. *Circ Res*. 2021;128(7):847-63. doi: 10.1161/circresaha.121.318082
8. Eadon MT, Kanuri SH, Chapman AB. Pharmacogenomic studies of hypertension: paving the way for personalized antihypertensive treatment. *Expert Rev Precis Med Drug Dev*. 2018;3(1):33-47. doi: 10.1080/23808993.2018.1420419
9. Chekalina NI, Kazakov YM, Mamontova TV, Vesnina LE, Kaidashev IP. Resveratrol more effectively than quercetin reduces endothelium degeneration and level of necrosis factor α in patients with coronary artery disease. *Wiad Lek*. 2016;69(3 pt 2):475-9.
10. Aborode AT, Pustake M, Awuah WA, Alwerdani M, Shah P, Yarlagadda R, et al. Targeting Oxidative Stress Mechanisms to Treat Alzheimer's and Parkinson's Disease: A Critical Review. *Oxid Med Cell Longev*[Internet]. 2022[cited 2024 Feb 2];2022:7934442. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2022/7934442> doi: 10.1155/2022/7934442
11. Ma J, Chen X. Advances in pathogenesis and treatment of essential hypertension. *Front Cardiovasc Med*[Internet]. 2022[cited 2024 Feb 12];2022;9:1003852. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2022.1003852/full> doi: 10.3389/fcvm.2022.1003852
12. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr Collins KJ, Dennison Himmelfarb, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*[Internet]. 2018[cited 2024 Jan 12];71: e127-e248. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109717415191?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006
13. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
14. Whelton PK, Carey RM, Mancia G, Kreutz R, Bundy JD, Williams B. Harmonization of the American College of Cardiology/American Heart Association and European Society of Cardiology/European Society of Hypertension Blood Pressure/Hypertension Guidelines: Comparisons, Reflections, and Recommendations. *Circulation*. 2022;146(11):868-77. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054602
15. Huang L, Chu Y, Huang X, Ma S, Lin K, Huang K, et al. Association between gene polymorphisms of voltage-dependent Ca²⁺ channels and hypertension in the Dai people of China: a case-control study. *BMC Med Genet*. 2020;21:44. doi: 10.1186/s12881-020-0982-9
16. Wang Z, Hou J, Zheng H, Wang D, Tian W, Zhang D, et al. Genetic and phenotypic frequency distribution of ACE, ADRB1, AGTR1, CYP2C9*3, CYP2D6*10, CYP3A5*3, NPPA and factors associated with hypertension in Chinese Han hypertensive patients. *Medicine*[Internet]. 2023[cited 2024 Apr 6];102(10): e33206. Available from: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2023/03100/genetic_and_phenotypic_frequency_distribution_of.7.aspx doi: 10.1097/md.00000000000033206
17. Mohammed M, Ogunlade B, Elgazzaz M, Berdasco C, Lakkappa N, Ghita I, et al. Nedd4-2 up-regulation is associated with ACE2 ubiquitination in hypertension. *Cardiovasc Res*. 2023;119(11):2130-41. doi: 10.1093/cvr/cvad070
18. Niu ZJ, Yao S, Zhang X, Mu JJ, Du MF, Zou T, et al. Associations of genetic variations in NEDD4L with salt sensitivity, blood pressure changes and hypertension incidence in Chinese adults. *J Clin Hypertens*. 2022;24(10):1381-9. doi: 10.1111/jch.14566
19. Zhang J, Gong WY, Liu M, Zhou W, Rao J, Li YQ, et al. A Variant in the NEDD4L Gene Associates With Hypertension in Chronic Kidney Disease in the Southeastern Han Chinese Population. *Am J Hypertens*. 2020;33(4):341-9. doi: 10.1093/ajh/hpaa015
20. Zhao L, Kaur J, Chen S, Kutcher SA, Nicolas HA, Leenen FHH, et al. Association between the nedd4l rs4149601 single nucleotide polymorphism and early onset essential hypertension in caucasian females: a case-control study. *Can J Cardiol*[Internet]. 2021[cited 2024 Feb 10];37(2): e5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ajh.14566> doi: 10.1016/j.cjca.2020.02.016
21. Zhang LN, Liu PP, Wang L, Yuan F, Xu L, Xin Y, et al. Lower ADD1 gene promoter DNA methylation increases the risk of essential hypertension. *PLoS One*[Internet]. 2013[cited 2024 Jan 8];8(5): e63455. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0063455> doi: 10.1371/journal.pone.0063455
22. Yermolenko S, Chumachenko Y, Orlovskiy V, Moiseyenko I, Orlovskiy O. The Association between Gly460Trp-Polymorphism of Alpha-Adducin 1 Gene (ADD1) and Arterial Hypertension Development in Ukrainian Population. *Int J Hypertens*[Internet]. 2021[cited 2024 Apr 2];2021:5596974. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2021/5596974> doi: 10.1155/2021/5596974
23. Choi Y, Hong SH. Genetic associations between miR-200bT>C and miR-495A>C polymorphisms and hypertension susceptibility. *Exp Ther Med*[Internet]. 2023[cited 2024 Apr 22];26(1):353. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10267559/> doi: 10.3892/etm.2023.12052
24. Ковальова О, Чернявська Ю, Похилько В, Акімов О, Слюсарєва А. Вплив поліморфізму гену eNOS та показників обміну оксиду азоту на неонатальні наслідки у передчасно народжених дітей від матерів з метаболічним синдромом. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2023;13(3):44-51. doi: 10.24061/2413-4260.XIII.3.49.2023.6
25. Shi J, Liu S, Guo Y, Liu S, Xu J, Pan L, et al. Association between eNOS rs1799983 polymorphism and hypertension: a meta-analysis involving 14,185 cases and 13,407 controls. *BMC Cardiovasc Disord*[Internet]. 2021[cited 2024 Apr 19];21(1):385. Available from: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-021-02192-2> doi: 10.1186/s12872-021-02192-2
26. Neto ABL, Farias MCO, Vasconcelos NBR, Xavier AF Jr, Assunção ML, Ferreira HS. Prevalence of endothelial nitric oxide synthase (ENOS) gene G894T polymorphism and its association with hypertension: a population-based study with Brazilian women. *Arch Med Sci Atheroscler Dis*[Internet]. 2019[cited 2024 Apr 15];4: e63-e73. Available from: <https://amsad.termedia.pl/Prevalence-of-endothelial-nitric-oxide-synthase-ENOS-gene-G894T-polymorphism-and.105817,0,2.html> doi: 10.5114/amsad.2019.84539

27. Isordia-Salas I, Santiago-Germán D, Flores-Arizmendi A, Leaños-Miranda A. Polymorphisms in the Renin-Angiotensin System and eNOS Glu298Asp Genes Are Associated with Increased Risk for Essential Hypertension in a Mexican Population. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*[Internet]. 2023[cited 2024 Apr 15];2023:4944238. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9957645/> doi: 10.1155/2023/4944238
28. Cozma A, Fodor A, Orasan OH, Vulturar R, Samplelean D, Negrean V, et al. Pharmacogenetic Implications of eNOS Polymorphisms (Glu298Asp, T786C, 4b/4a) in Cardiovascular Drug Therapy. *In Vivo*. 2019;33(4):1051-8. doi: 10.21873/invivo.11573
29. Cotta Filho CK, Oliveira-Paula GH, Rondon Pereira VC, Lacchini R. Clinically relevant endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and their impact on drug response. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020;16(10):927-51. doi: 10.1080/17425255.2020.1804857
30. Li K, Zemrich C, Bramlage P, Persson AB, Sacirovic M, Ritter O, et al. Effect of ACEI and ARB treatment on nitric oxide-dependent endothelial function. *Vasa*. 2021;50(6):413-22. doi: 10.1024/0301-1526/a000971
31. Zhou J, He F, Sun B, Liu R, Gao Y, Ren H, et al. Polytropic Influence of TRIB3 rs2295490 Genetic Polymorphism on Response to Antihypertensive Agents in Patients With Essential Hypertension. *Front Pharmacol*[Internet]. 2019[cited 2024 Apr 2];10:236. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2019.00236/full> doi: 10.3389/fphar.2019.00236
32. He F, Sun B, Li L, Liu M, Lin W, Liu L, et al. TRIB3 rs6037475 is a potential biomarker for predicting felodipine drug response in Chinese patients with hypertension. *Ann Transl Med*[Internet]. 2020[cited 2024 Apr 2];8(7):437. Available from: <https://atm.amegroups.org/article/view/39779/html> doi: 10.21037/atm.2020.03.176
33. Johnson R, Dlodla P, Mabhidia S, Benjeddou M, Louw J, February F. Pharmacogenomics of amlodipine and hydrochlorothiazide therapy and the quest for improved control of hypertension: a mini review. *Heart Fail Rev*. 2019;24(3):343-57. doi: 10.1007/s10741-018-09765-y
34. Liang H, Zhang X, Ma Z, Sun Y, Shu C, Zhu Y, et al. Association of CYP3A5 Gene Polymorphisms and Amlodipine-Induced Peripheral Edema in Chinese Han Patients with Essential Hypertension. *Pharmgenomics Pers Med*. 2021;14:189-97. doi: 10.2147/PGPM.S291277
35. Zhou S, Tao M, Wang Y, Wang L, Xie L, Chen J, et al. Effects of CYP3A4*1G and CYP3A5*3 polymorphisms on pharmacokinetics of tylerdipine hydrochloride in healthy Chinese subjects. *Xenobiotica*. 2019;49(3):375-80. doi: 10.1080/00498254.2018.1447711
36. Lee FY, Islahudin F, Abdul Gafor AH, Wong HS, Bavanandan S, Mohd Saffian S, et al. Adverse Drug Reactions of Antihypertensives and CYP3A5*3 Polymorphism Among Chronic Kidney Disease Patients. *Front Pharmacol*[Internet]. 2022[cited 2024 Jan 2];13:848804. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2022.848804/full> doi: 10.3389/fphar.2022.848804
37. Chan SW, Chu TTW, Ho CS, Kong APS, Tomlinson B, Zeng W. Influence of CYP2D6 and CYP3A5 Polymorphisms on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Bisoprolol in Hypertensive Chinese Patients. *Front Med*[Internet]. 2021[cited 2024 Jan 12];8:683498. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.683498/full> doi: 10.3389/fmed.2021.683498
38. Mohammed Alkreathy H, Mohammed Eid Alsayyid K, Alaama JY, Al Ghalayini K, Karim S, Esmat A, et al. Bisoprolol responses (PK/PD) in hypertensive patients: A cytochrome P450 (CYP) 2D6 targeted polymorphism study. *Saudi J Biol Sci*. 2020;27(10):2727-32. doi:10.1016/j.sjbs.2020.06.022
39. Park YA, Song YB, Yee J, Yoon HY, Gwak HS. Influence of CYP2C9 Genetic Polymorphisms on the Pharmacokinetics of Losartan and Its Active Metabolite E-3174: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med*[Internet]. 2021[cited 2024 Jan 12];11(7):617. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4426/11/7/617> doi: 10.3390/jpm11070617
40. Haider QUA, Saeed H, Ikram W, Ikram U, Hussain M. Effect of CYP2C9 rs2860905 Polymorphism on the Efficacy of Losartan in Pakistani Hypertensive Patients. *Curr Trends OMICS*. 2023;3(2):64-77.
41. Qayyum A, Ashraf W, Javaid S, Imran I, Kaukab I. Association Between Cytochrome P450 2C9 Gene Polymorphisms and Blood Pressure in Response to Losartan. *Precis Med Commun*. 2022;2(1):19-26. doi: 10.55627/pmc.002.01.0050
42. Pedreros-Rosales C, Jalil Milad R, Lagos Lucero M, Solari Gajardo S. Association between cytochrome p4502c9 polymorphisms and losartan dosing in hypertensive patients. *Rev Med Chil*. 2019;147(12):1527-34. doi: 10.4067/S0034-98872019001201527
43. Meloche M, Khazaka M, Kassem I, Barhdadi A, Dubé MP, de Denus S. CYP2D6 polymorphism and its impact on the clinical response to metoprolol: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(6):1015-33. doi: 10.1111/bcp.14247
44. Luzum JA, Sweet KM, Binkley PF, Schmidlen TJ, Jarvis JP, Christman MF, et al. CYP2D6 Genetic Variation and Beta-Blocker Maintenance Dose in Patients with Heart Failure. *Pharm Res*. 2017;34(8):1615-25. doi: 10.1007/s11095-017-2104-8
45. Kostiuikova NI, Fishchuk LY, Rossokha ZI, Medvedieva NL, Andrieieva SV, Bloschchinska SV, et al. CYP2C19*2 gene variant (G681A, rs4244285) as a prognostic marker for the clinical course of multiple myeloma. *Exp Oncol*. 2021;43(4):336-40. doi: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-43-no-4.16924
46. Chan SW, Hu M, Ko SS, Tam CW, Fok BS, Yin OQ, et al. CYP2C19 genotype has a major influence on labetalol pharmacokinetics in healthy male Chinese subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(4):799-806. doi: 10.1007/s00228-012-1428-x
47. Gong H, Mu L, Zhang T, Xu X, Du F. Association of polymorphisms of CYP11B2 gene – 344C/T and ACE gene I/D with antihypertensive response to angiotensin receptor blockers in Chinese with hypertension. *J Genet* [Internet]. 2019[cited 2024 Feb 7];98(1). Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12041-018-1053-2> doi: 10.1007/s12041-018-1053-2
48. Han JM, Yee J, Chung JE, Lee KE, Park K, Gwak HS. Effects of cytochrome P450 oxidoreductase genotypes on the pharmacokinetics of amlodipine in healthy Korean subjects. *Mol Genet Genomic Med*[Internet]. 2020[cited 2024 Feb 7];8(5): e1201. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mgg3.1201> doi: 10.1002/mgg3.1201
49. Shahin MH, Rouby NE, Conrado DJ, Gonzalez D, Gong Y, Lobmeyer MT, et al. β_2 -Adrenergic Receptor Gene Affects the Heart Rate Response of β -Blockers: Evidence From 3 Clinical Studies. *J Clin Pharmacol*. 2019;59(11):1462-70. doi: 10.1002/jcph.1443
50. Castaño-Amores C, Antúnez-Rodríguez A, Pozo-Agundo A, García-Rodríguez S, Martínez-González LJ, Dávila-Fajardo CL. Genetic polymorphisms in ADRB1, ADRB2 and CYP2D6 genes and response to beta-blockers in patients with acute coronary syndrome. *Biomed Pharmacother*[Internet]. 2023[cited 2024 Apr 5];169:115869. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332223016670?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.biopha.2023.115869
51. Chen L, Xiao T, Chen L, Xie S, Deng M, Wu D. The Association of ADRB1 and CYP2D6 Polymorphisms With Antihypertensive Effects and Analysis of Their Contribution to Hypertension Risk. *Am J Med Sci*. 2018;355(3):235-9. doi: 10.1016/j.amjms.2017.11.002

52. Moragon AC, Gomez M, Martinez F, Alejano SC, Dopazo A, Sanchez Cabo F, et al. Arg389Gly beta-1-adrenergic receptor polymorphism determines neutrophil-stunning-associated cardioprotection by metoprolol. *Eur Heart J*[Internet]. 2023[cited 2024 Feb 2];44(2). Available from: https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/Supplement_2/ehad655.2873/7391300 ehad655.2873. doi:10.1093/eurheartj/ehad655.2873
53. Guerra LA, Lteif C, Arwood MJ, McDonough CW, Dumeny L, Desai AA, et al. Genetic polymorphisms in ADRB2 and ADRB1 are associated with differential survival in heart failure patients taking β -blockers. *Pharmacogenomics J*. 2022;22:62-8. doi: 10.1038/s41397-021-00257-1
54. Parikh KS, Fiuzat M, Davis G, Neely M, Blain-Nelson P, Whellan DJ, et al. Dose Response of β -Blockers in Adrenergic Receptor Polymorphism Genotypes. *Circ Genom Precis Med*[Internet]. 2018[cited 2024 Apr 6];11(8): e002210. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6205732/> doi: 10.1161/CIRCGEN.117.002210
55. Castaño-Amores C, Díaz-Villamarín X, Pérez-Gutiérrez AM, Antúñez-Rodríguez A, Pozo-Agundo A, Moreno-Escobar E, et al. Pharmacogenetic polymorphisms affecting bisoprolol response. *Biomed Pharmacother*[Internet]. 2021[cited 2024 Apr 16];142:112069. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332221008520?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.biopha.2021.112069
56. Fayed MS, Saleh MA, Sabri NA, Elkholy AA. β 1-adrenergic receptor polymorphisms: a possible genetic predictor of bisoprolol response in acute coronary syndrome. *Future Sci OA*[Internet]. 2023[cited 2024 Jan 16];9(10): FSO895. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2144/fsoa-2023-0113> doi: 10.2144/fsoa-2023-0113
57. Handani DAS, Ikawati Z, Hermawan A. The role of angiotensin I-converting enzyme (ACE) insertion/deletion gene polymorphism in hypertension and ACE inhibitor therapy: a narrative review. *Indones J Pharmacol Therapy*[Internet]. 2023[cited 2024 Jan 6];4(3):1-15. Available from: <https://jurnal.ugm.ac.id/v3/JPT/article/view/8281> doi: 10.22146/ijpther.8281
58. Hristova M, Stanilova S, Miteva L. Serum concentration of renin-angiotensin system components in association with ACE I/D polymorphism among hypertensive subjects in response to ACE inhibitor therapy. *Clin Exp Hypertens*. 2019;41(7):662-9. doi: 10.1080/10641963.2018.1529782
59. Mu G, Xiang Q, Zhou S, Xie Q, Liu Z, Zhang Z, et al. Association between genetic polymorphisms and angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenomics*. 2019;20(3):189-212. doi: 10.2217/pgs-2018-0157
60. Masilela C, Adeniyi OV, Benjeddou M. Single Nucleotide Polymorphisms in Amlodipine-Associated Genes and Their Correlation with Blood Pressure Control among South African Adults with Hypertension. *Genes*[Internet]. 2022[cited 2024 Feb 9];13(8):1394. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4425/13/8/1394> doi: 10.3390/genes13081394
61. Soria-Chacartegui P, Zubiaur P, Ochoa D, Villalpalos-García G, Román M, Matas M, et al. Genetic Variation in CYP2D6 and SLC22A1 Affects Amlodipine Pharmacokinetics and Safety. *Pharmaceutics*. 2023;15(2):404. doi: 10.3390/pharmaceutics15020404
62. Yuan ZQ, Zhang HW, Yu ZD, Tian Y, Sun LN, Xie LJ, et al. Impact of 14 types of genetic polymorphisms on antihypertensive efficacy of felodipine in healthy Chinese subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2020;58(7):375-86. doi: 10.5414/CP203686
63. Fontana V, Turner RM, Francis B, Yin P, Pütz B, Hiltunen TP, et al. Chromosomal Region 11p14.1 is Associated with Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Bisoprolol. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2022;15:249-60. doi: 10.2147/PGPM.S352719
64. Wu L, Fan Y, Wang Y, Li Z, Mao D, Zhuang W. The impact of an URAT1 polymorphism on the losartan treatment of hypertension and hyperuricemia. *J Clin Lab Anal*[Internet]. 2021[cited 2024 Feb 9];35(10): e23949. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcla.23949> doi: 10.1002/jcla.23949
65. Shin HB, Jung EH, Kang P, Lim CW, Oh KY, Cho CK, et al. ABCB1 c.2677G>T/c.3435C>T diplotype increases the early-phase oral absorption of losartan. *Arch Pharm Res*. 2020;43(11):1187-96. doi: 10.1007/s12272-020-01294-3
66. Masilela C, Pearce B, Ongole JJ, Adeniyi OV, Johnson R, Benjeddou M. Cross-sectional study of the association of 5 single nucleotide polymorphisms with enalapril treatment response among South African adults with hypertension. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2021[cited 2024 Jan 7];100(46): e27836. Available from: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2021/11190/cross_sectional_study_of_the_association_of_5.43.aspx doi: 10.1097/MD.00000000000027836
67. Oliveira-Paula GH, Lacchini R, Fontana V, Silva PS, Biagi C, Tanus-Santos JE. Polymorphisms in VEGFA gene affect the antihypertensive responses to enalapril. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(8):949-57. doi: 10.1007/s00228-015-1872-5
68. Her LH, Wang X, Shi J, Choi HJ, Jung SM, Smith LS, et al. Effect of CES1 genetic variation on enalapril steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(12):4691-700. doi: 10.1111/bcp.14888
69. Mu G, Xiang Q, Zhang Z, Liu C, Zhang H, Liu Z, et al. PNPT1 and PCGF3 variants associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: a nested case-control genome-wide study. *Pharmacogenomics*. 2020;21(9):601-14. doi: 10.2217/pgs-2019-0167
70. Ghafil FA, Mohammad BI, Al-Janabi HS, Hadi NR, Al-Aubaidy HA. Genetic Polymorphism of Angiotensin II Type 1 Receptors and Their Effect on the Clinical Outcome of Captopril Treatment in Arab Iraqi Patients with Acute Coronary Syndrome (Mid Euphrates). *Indian J Clin Biochem*. 2021;36(1):81-7. doi: 10.1007/s12291-019-00860-x
71. Flaten HK, Sonn BJ, Saben JL, Shelton SK, Schwartz J, Ryall K, et al. Genomic markers associated with successful treatment of hypertension with lisinopril: A pilot study. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2021;59(7):506-10. doi: 10.5414/CP203910
72. Armstrong ND, Srinivasasainagendra V, Chekka LMS, Nguyen NHK, Nahid NA, Jones AC, et al. Genetic Contributors of Efficacy and Adverse Metabolic Effects of Chlorthalidone in African Americans from the Genetics of Hypertension Associated Treatments (GenHAT) Study. *Genes*[Internet]. 2022[cited 2024 Feb 6];13(7):1260. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4425/13/7/1260> doi: 10.3390/genes13071260
73. Singh S, McDonough CW, Gong Y, Bailey KR, Boerwinkle E, Chapman AB, et al. Genome Wide Analysis Approach Suggests Chromosome 2 Locus to be Associated with Thiazide and Thiazide Like-Diuretics Blood Pressure Response. *Sci Rep*[Internet]. 2019[cited 2024 Apr 6];9(1):17323. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-53345-5> doi: 10.1038/s41598-019-53345-5
74. Downie CG, Highland HM, Lee MP, Raffield LM, Preuss M, Whitsel EA, et al. Genome-wide Association Study Of Variant-by-thiazide Diuretic Interactions In The UK Biobank Identifies A Novel Locus For Thiazide-LDL-C Interaction. In: Abstracts From the American Heart Association's Epidemiology and Prevention/Lifestyle and Cardiometabolic Health 2022 Scientific Sessions; 2022. *Circulation*[Internet]. 2022[cited 2024 Apr 26];145(1): A015. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circ.145.suppl_1.015 doi: 10.1161/circ.145.suppl_1.015

75. Agrawal A, Wenger NK. Hypertension During Pregnancy. *Curr Hypertens Rep*[Internet]. 2020[cited 2024 Jan 8];22(9):64. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11906-020-01070-0> doi: 10.1007/s11906-020-01070-0
76. Greenberg VR, Silasi M, Lundsberg LS, Culhane JF, Reddy UM, Partridge C, et al. Perinatal outcomes in women with elevated blood pressure and stage 1 hypertension. *Am J Obstet Gynecol*[Internet]. 2021[cited 2024 Mar 7];224(5):521.e1-11. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002-9378\(20\)31279-5](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002-9378(20)31279-5) doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.049
77. Magee LA, Khalil A, Kametas N, von Dadelszen P. Toward personalized management of chronic hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S): S1196-210. doi: 10.1016/j.ajog.2020.07.026
78. Easterling T, Mundle S, Bracken H, Parvekar S, Mool S, Magee LA, et al. Oral antihypertensive regimens (nifedipine retard, labetalol, and methyldopa) for management of severe hypertension in pregnancy: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10203):1011-21. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31282-6
79. Khatri R, Kulick N, Rementer RJB, Fallon JK, Sykes C, Schauer AP, et al. Pregnancy-Related Hormones Increase Nifedipine Metabolism in Human Hepatocytes by Inducing CYP3A4 Expression. *J Pharm Sci*. 2021;110(1):412-21. doi: 10.1016/j.xphs.2020.09.013
80. Abduljalil K, Pansari A, Jamei M. Prediction of maternal pharmacokinetics using physiologically based pharmacokinetic models: assessing the impact of the longitudinal changes in the activity of CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A4 enzymes during pregnancy. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2020;47(4):361-83. doi: 10.1007/s10928-020-09711-2
81. Khatri R, Fallon JK, Sykes C, Kulick N, Rementer RJB, Miner TA, et al. Pregnancy-Related Hormones Increase UGT1A1-Mediated Labetalol Metabolism in Human Hepatocytes. *Front Pharmacol*[Internet]. 2021[cited 2024 Feb 16];12:655320. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2021.655320/full> doi: 10.3389/fphar.2021.655320
82. Jeong H, Choi S, Song JW, Chen H, Fischer JH. Regulation of UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 by progesterone and its impact on labetalol elimination. *Xenobiotica*. 2008;38(1):62-75. doi: 10.1080/00498250701744633
83. Mulrenin IR, Garcia JE, Fashe MM, Loop MS, Daubert MA, Urrutia RP, et al. The Impact of Pregnancy on Antihypertensive Drug Metabolism and Pharmacokinetics: Current Status and Future Directions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2021;17(11):1261-79. doi: 10.1080/17425255.2021.2002845
84. Betcher HK, George AL Jr. Pharmacogenomics in pregnancy. *Semin Perinatol*[Internet]. 2020[cited 2024 Feb 8];44(3):151222. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0146000520300033?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.semperi.2020.151222

PHARMACOGENOMIC STRATEGY FOR SELECTION OF HYPOTENSIVE DRUGS AND PROSPECTS FOR ITS USE IN PREGNANT WOMEN

O. Skavinska¹, L. Fishchuk¹, V. Pokhylko², Yu. Cherniavska²,

O. Yevseienkova³, S. Tsvirenko², Z. Rossokha¹

SI «Reference-Center for Molecular Diagnostics of the Ministry of Health of Ukraine»

(Kyiv, Ukraine)¹,

Poltava State Medical University

(Poltava, Ukraine)²,

Shupyk National Healthcare University of Ukraine

(Kyiv, Ukraine)³

Summary.

Cardiovascular disease (CVD) is one of the leading causes of death worldwide, and arterial hypertension (AH) is the strongest risk factor for its development. The problem of hypertension is also relevant during pregnancy, as high blood pressure can be dangerous for both the mother and the fetus, causing pre-eclampsia and premature birth. According to recent data, the number of patients with hypertension will increase. Because of the polygenic and multifactorial nature of the therapeutic response to drugs, further research in this area is needed to provide evidence-based guidelines for clinicians to optimize antihypertensive therapy.

The purpose of this review was to summarize information from scientific publications, meta-analyses, guidelines for the years 2018-2023 regarding variants in genes that affect the metabolism of different classes of drugs used in the treatment of hypertension, including during pregnancy, and related to the development of AH.

The pathogenesis of hypertension is based on both a decrease in vasodilatation and an increase in circulating blood volume. Arterial stiffness leads to a decrease in vasodilation, and water and sodium retention leads to an increase in blood volume. Additional factors such as the renin-angiotensin-aldosterone system, the sympathetic nervous system, and gene variants affect both vasodilation and blood volume. In addition, there are complex interactions among these factors. As an innate factor, gene variants can affect all of the above simultaneously.

The American Heart Association (AHA) and European Society of Cardiology (ESC) guidelines recommend the use of medications from the following 5 classes: diuretics, calcium channel blockers (CCBs), beta-adrenergic receptor blockers (beta-blockers), angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin II receptor blockers.

The studies included in this review used two main approaches: candidate gene analysis and genome-wide association analysis. The polygenic nature of hypertension greatly complicates the search for clinically relevant variants and relationships between individual genes and response to medications used to treat hypertension in different ethnic groups.

Candidate genes that may influence the risk of hypertension include voltage-dependent calcium channel genes (CACNA1A, CACNA1C, CACNA1S, and CACNB2), NEDD4L, ADD1, and miR. A number of genetic polymorphisms are associated with both the influence on the development of arterial hypertension and the response to treatment – eNOS, TRIB3, CYP, POR, ADRB1, ADRB2, ACE. When treating pregnant women with hypertension, the efficacy of the antihypertensive agent must be balanced against the risk to the fetus. Initial antihypertensive therapy should include an acceptable first-line agent.

The development of a pharmacogenomic strategy to select the most effective and well tolerated drug treatment regimen for hypertension is of paramount importance, as it will lead to a lower number of drugs required per patient and better blood pressure control, help prevent cardiovascular and renal complications, and improve quality and length of life.

Key words: Arterial Hypertension; Risk Genes for Arterial Hypertension; Pharmacogenetics of Hypotensive Drugs; Pregnant Women.

Контактна інформація:

Скавінська Олександра Олександрівна – біолог державного закладу «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України» (м.Київ, Україна)
email: skavinskaa1234@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-7506-8384>

Фішук Лілія Євгенівна – кандидат біологічних наук, біолог державного закладу «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України» (м.Київ, Україна)
e-mail: medgen@ukr.net
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9999-7389>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/GZA-5082-2022>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=56049055200>

Похилько Валерій Іванович – доктор медичних наук, професор, проректор з науково-педагогічної та виховної роботи, професор кафедри педіатрії № 1 з пропедевтикою та неонатологією Полтавського державного медичного університету (м. Полтава, Україна).
e-mail: v.i.pokhylko@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1848-0490>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/H-6284-2017>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=36621271200>

Чернявська Юлія Ігорівна – кандидат медичних наук, доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри педіатрії № 1 з пропедевтикою та неонатологією Полтавського державного медичного університету (м. Полтава, Україна).
e-mail: yu.cherniavska@pdmu.edu.ua
ORCID ID: <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0002-4522-7538>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/IAP-0661-2023>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57031925700>

Євсєєнкова Олена Геннадіївна – кандидат біологічних наук, доцент кафедри медичної та лабораторної генетики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л.Шупика (м.Київ, Україна)
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9315-6108>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/471809>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6504040771>

Цвіренко Світлана Миколаївна – кандидат медичних наук, доцент, завідувачка кафедри педіатрії № 1 із неонатологією Полтавського державного медичного університету (м. Полтава, Україна)
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-8062-057X>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/31234731>
Scopus author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6602431937>

Россоха Зоя Іванівна – кандидат медичних наук, директор державного закладу «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України» (м.Київ, Україна)
email: zoiroh071@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4767-7364>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/792854>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=36621241300>

Contact Information:

Oleksandra Skavinska – biologist in a State Institution «Reference-center for Molecular Diagnostics of the Ministry of Health of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)
email: skavinskaa1234@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-7506-8384>

Liliia Fishchuk – PhD, biologist in a State Institution «Reference-center for Molecular Diagnostics of the Ministry of Health of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)
e-mail: medgen@ukr.net
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9999-7389>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/GZA-5082-2022>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=56049055200>

Valeriy Pokhylko – Doctor of Medical Science, PhD, MD, Professor, Vice-rector in scientific-pedagogical and educational work, Professor of Pediatrics Department № 1 with Propaedeutics and Neonatology of the Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine).
e-mail: v.i.pokhylko@gmail.com
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1848-0490>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/H-6284-2017>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=36621271200>

Yuliia Cherniavska – PhD, associate professor, associate professor of Pediatrics Department № 1 with Propaedeutics and Neonatology of the Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine).
e-mail: yu.cherniavska@pdmu.edu.ua
ORCID ID: <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0002-4522-7538>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/IAP-0661-2023>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57031925700>

Olena Yevseienkova – PhD, associate professor of the Department of Medical and Laboratory Genetics of Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Kyiv, Ukraine)
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9315-6108>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/471809>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6504040771>

Svitlana Tsvirenko – PhD, associate professor, head of Department of Pediatrics No. 1 with Neonatology of Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-8062-057X>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/31234731>
Scopus author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6602431937>

Zoia Rossokha – PhD, director of State Institution «Reference-center for Molecular Diagnostics of the Ministry of Health of Ukraine» (Kyiv, Ukraine)
email: zoiroh071@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4767-7364>
Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/792854>
Scopus Author ID: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=36621241300>



Надійшло до редакції 11.02.2024 р.
Підписано до друку 15.05.2024 р.