



УДК 615.036.8

DOI 10.17802/2306-1278-2021-10-2S-54-57

ОЦЕНКА ПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ТЕРАПИИ АНТАГОНИСТАМИ КАЛЬЦИЯ НА ТОЛЩИНУ КОМПЛЕКСА «ИНТИМА – МЕДИА» У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Н.И. Морозова¹, Т.А. Мулерова²

¹ Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пр. Строителей, 5, Новокузнецк, Российская Федерация, 654005; ² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Цель

Оценить связь терапии антагонистом кальция (АК) (амлодипином) с динамикой толщины комплекса «интима – медиа» у больных артериальной гипертензией (АГ) в зависимости от генетического полиморфизма.

Материалы и методы

В исследование включены представители коренной национальности (шорцы) – 901 человек, из которых выделена группа лиц с АГ – 367 человек. В проспективный этап наблюдения вошли 234 человека, не получавшие антигипертензивную терапию. Исходя из назначения АК пациенты с АГ разделены на две группы. Полиморфизм генов тестировали полимеразной цепной реакцией.

Результаты

В когорте шорцев регресс толщины комплекса «интима – медиа» сонных артерий чаще наблюдали в группе пациентов, получавших АК, в сравнении с больными, не принимавшими данный препарат (отношение шансов, ОШ, 2,30). Кроме этого, уменьшение атеросклеротического процесса связано с носительством генотипов I/I гена ACE (ОШ 9,42, T/C гена AGT (ОШ 3,52), 4b/4b и 4b/4a гена eNOS (ОШ 2,26 и ОШ 3,75), C/C гена MTHFR (ОШ 2,62).

Заключение

Фармакогенетические аспекты ценны с точки зрения индивидуального подхода и получения максимально выраженного фармакологического ответа с целью замедления процессов ремоделирования сосудистой стенки у пациентов с АГ.

Ключевые слова

Антагонисты кальция • Толщина комплекса «интима – медиа» • Этнос

Поступила в редакцию: 21.04.2021; принята к печати: 20.06.2021

ASSESSMENT OF CALCIUM ANTAGONIST THERAPY PROTECTIVE EFFECT ON THE THICKNESS OF THE INTIMA-MEDIA COMPLEX IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

N.I. Morozova¹, T.A. Mulerova²

¹ Novokuznetsk State Institute for Further Training of Doctors – Branch of the State Educational Institution for Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk, Russian Federation, 654005; ² Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Aim

To evaluate the connection of calcium antagonist (amlodipine) therapy with the dynamics of the intima-media complex thickness in patients with arterial hypertension (AH), depending on genetic polymorphism.

Methods

The study included representatives of the indigenous nationality (the Shors) – 901 people, of which a group of 367 people with hypertension was identified.

Для корреспонденции: Наталья Игоревна Морозова, Morozova-30.10@yandex.ru; адрес: пр. Строителей, 5, Новокузнецк, Россия, 654005

Corresponding author: Natalia I. Morozova, Morozova-30.10@yandex.ru; address: 5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk, Russian Federation, 654005

The prospective stage of observation included 234 people who did not receive antihypertensive therapy. Based on the prescription of calcium antagonists, patients with hypertension were divided into two groups. Gene polymorphism was tested by polymerase chain reaction.

Results

In the Shor cohort, the regression of the intima-media complex thickness of the carotid arteries was observed more often in hypertensive patients who received calcium antagonists if to compare them with those who did not take the drug [OR = 2.30]. In addition, the decrease in the atherosclerotic process is associated with the genotype carriage: I/I of the ACE gene [OR = 9.42], T/C of the AGT gene [OR = 3.52], 4b/4b and 4b/4a of the eNOS gene [OR = 2.26 and OR = 3.75], C/C of the MTHFR gene [OR = 2.62].

Conclusion

Pharmacogenetic aspects are valuable from the point of view of an individual approach and obtaining the most pronounced pharmacological response in order to slow down the processes of vascular wall remodeling in patients with hypertension.

Keywords

Calcium antagonists • Thickness of the intima-media complex • Ethnicity

Received: 21.04.2021; accepted: 20.06.2021

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия АК – антагонисты кальция
АД – артериальное давление ТКИМ – толщина комплекса «интима – медиа»

Введение

В последние годы для снижения смертности от сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений пересматривают целевые уровни артериального давления, в связи с чем тактика ведения больных артериальной гипертензией (АГ) становится все более активной. В значительной мере эффективность лечения, тяжесть клинических проявлений и прогноз пациентов с АГ определяет поражение органов-мишеней. В настоящее время толщину комплекса «интима – медиа» (ТКИМ) рассматривают одним из ведущих органных поражений гипертензивного процесса. Основным классом препаратов, оказывающих благоприятный эффект не только на течение АГ, но и замедление атеросклеротического поражения артериальной стенки, являются антагонисты кальция (АК) [1]. Существует точка зрения, согласно которой одной из причин различной выраженности антигипертензивных и органопротективных свойств групп лекарственных препаратов служит полиморфизм генов-кандидатов [2]. В связи с этим в последние десятилетия при назначении того или иного антигипертензивного средства все чаще прибегают к основам персонализированной медицины, заключающейся в подборе конкретного препарата пациенту на основе фармакогеномных принципов.

Цель исследования – оценить связь терапии АК (амлодипином) с динамикой ТКИМ у больных артериальной гипертензией в зависимости от генетического полиморфизма.

Материал и методы

Проведено обследование коренных жителей, проживающих в поселках Горной Шории, сплошным методом. В исследование включен 901 человек (≥ 18 лет) после подписания информированного согласия на добровольное участие. В ходе осмотров выделена группа лиц с АГ – 367 больных (40,7%). Антигипертензивная терапия назначена согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов/Российского медицинского общества по артериальной гипертензии [3]: из группы АК – амлодипин (10 мг/сут), из блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – эналаприл (20 мг/сут) либо лозартан (50 мг/сут), из β -адреноблокаторов – метопролол (100 мг/сут) с последующей титрацией дозы, из диуретиков – индапамид ретард (1,5 мг/сут). Исследование ТКИМ сонных артерий проведено методом ультразвукового дуплексного сканирования на аппарате Medison Sonoace PICO (Samsung Medison, Южная Корея). Утолщением интимо-медиальной стенки каротидных артерий считали ТКИМ $\geq 0,9$ и/или наличие бляшки [3].

Критерии включения в проспективный этап: отсутствие предшествующей антигипертензивной терапии, регулярный прием назначенных лекарственных средств. Включенные в исследование лица ($n = 234$) разделены на две группы: первая группа (50,0%) – пациенты, не получавшие АК в составе терапии; вторая (50,0%) – больные, получавшие АК. Контроль цифр артериального давления и коррекцию лечения проводили ежегодно на протяжении 5 лет.

Повторное исследование каротидных артерий – через 5 лет. Положительную динамику ТКИМ оценивали при уменьшении величины в сравнении с исходным значением. Генотипирование включало определение однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с развитием АГ по данным крупных исследований: *ACE* (I/D, rs 4340), *AGT* (с.803Т>С, rs699), *AGTR1* (A1166С, rs5186), *eNOS* (VNTR 4b/4a), *MTHFR* (С677Т, rs1801133). Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Уровень статистической значимости принят за $p < 0,05$.

Результаты

В первой группе исходно величина ТКИМ составила $1,07 \pm 0,25$, в динамике – $1,09 \pm 0,29$ мм ($p = 0,939$); во второй группе – $1,11 \pm 0,26$ и $1,04 \pm 0,22$ мм ($p = 0,0001$) соответственно. При анализе эффективности влияния терапии АК на показатели ТКИМ отмечено, что у респондентов, получавших АК, достоверно чаще наблюдали регресс ТКИМ: 55,6% случаев по сравнению группой лиц, не получавших указанный препарат, – 41,0% (отношение шансов (ОШ) 2,30; 95% доверительный интервал, ДИ, 1,46–3,63; $p = 0,0003$).

В когорте шорцев установлена связь генов *ACE* и *AGT* с положительной динамикой ТКИМ. В группе пациентов, принимающих в качестве антигипертензивного препарата АК, среди носителей гомозиготного генотипа I/I чаще наблюдали благоприятное воздействие на интимо-медиальную стенку каротидных артерий в сравнении с носителями I/D- и D/D-генотипов: 83,8 против 35,4% (ОШ 9,42; 95% ДИ 3,28–27,07; $p = 0,0001$). Аналогичная закономерность отмечена у носителей гетерозиготного генотипа T/C гена *AGT*: 52,6 против 24,0% (ОШ 3,52; 95% ДИ 1,16–10,68; $p = 0,023$). При анализе взаимосвязи полиморфизма гена *eNOS* и регресса величины ТКИМ в группе лиц, получавших амлодипин, среди носителей генотипов 4b/4b и 4b/4a установлена положительная динамика ТКИМ по сравнению с группой обследуемых, не получавших данный препарат: 54,1 против 34,3% (ОШ 2,26; 95% ДИ 1,18–4,32; $p = 0,013$) и 57,9 против 26,8% (ОШ 3,75; 95% ДИ 1,20–11,76; $p = 0,020$) соответственно. У носителей прогностически благоприятного генотипа C/C гена *MTHFR* из группы лиц, получавших АК, обнаружена достоверно большая эффективность влияния на показатели ТКИМ по сравнению с респондентами, в лечении которых указанная группа лекарственных средств отсут-

ствовала: 56,4 против 33,0% (ОШ 2,62; 95% ДИ 1,33–5,16; $p = 0,005$).

Обсуждение

В данной работе установлена ассоциация между регрессом атеросклеротического процесса и приемом АК у больных АГ. В исследовании PREVENT [4], включавшем 825 пациентов с ишемической болезнью сердца, отмечена положительная динамика ТКИМ в группе больных, принимавших амлодипин: $-0,046$ против $0,011$ мм в контрольной группе. Антиатеросклеротическое действие указанного препарата также подтверждено Yu. Ohta и соавт., которые через год наблюдения в группе респондентов, получавших АК, выявили замедление процессов ремоделирования сосудистой стенки [5]. В последние годы появляется большое количество работ, доказывающих взаимосвязь полиморфизма генов-кандидатов и развития атеросклеротического процесса [6, 7]. На сегодняшний день данные клинических исследований, посвященных фармакогенетике препаратов АК, весьма малочисленны. В связи с этим особый интерес представляет изучение антиатеросклеротического действия АК в зависимости от полиморфных маркеров генов, сопряженных с развитием артериальной гипертензии.

Заключение

Фармакогенетические аспекты ценны с точки зрения индивидуального подхода и получения максимально выраженного фармакологического ответа с целью замедления процессов ремоделирования сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертензией.

Конфликт интересов

Н.И. Морозова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.А. Мулерова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2019-0001 «Научное обоснование методов эффективного управления деятельностью организаций системы здравоохранения и медицинской науки, обеспечивающих реализацию мер по совершенствованию медицинской помощи населению при болезнях системы кровообращения в современных социально-экономических условиях развития субъектов Российской Федерации».

Информация об авторах

Морозова Наталья Игоревна, ассистент кафедры кардиологии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения

Author Information Form

Morozova Natalia I., an assistant of the Department of Cardiology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Doctors – Branch of the State Educational Institution for Further Professional Education “Russian Medical Academy

дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новокузнецк, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9463-4183

Мулерова Татьяна Александровна, доктор медицинских наук, доцент ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0657-4668

of Continuous Professional Education” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Novokuznetsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9463-4183

Mulerova Tatyana A., M.D., Associate Professor, Leading Researcher at the Laboratory of Cardiovascular Diseases Epidemiology, the Department of Medical Care Optimization for Cardiovascular Diseases, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0657-4668

Вклад авторов в статью

MNI – получение и анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

MTA – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

MNI – data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

MTA – contribution to the concept and design of the study, data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лопатин Ю.М. Амлодипин в лечении больных с ишемической болезнью сердца: фокус на антисклеротические свойства препарата. *РФК*. 2010; 6 (1): 77-8
2. Кох Н.В., Слепухина А.А., Лифшиц Г.И. Артериальная гипертензия: молекулярно-генетические и фармакогенетические подходы. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2015; (2): 4-8
3. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6-31 <http://doi.org/10.26442/2075082X.2019.1.190179>
4. Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D., Hunninghake D.B., Mancini G.B., Miller M.E., Riley W. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *PREVENT Investigators. Circulation*. 2000 Sep

26;102(13):1503-10. doi: 10.1161/01.cir.102.13.1503

5. Ohta Y., Kawano Y., Iwashima Y., Hayashi S., Yoshihara F., Matayoshi T., Takiuchi S., Kamide K., Nakamura S., Horio T. Control of home blood pressure with an amlodipine- or losartan-based regimen and progression of carotid artery intima-media thickness in hypertensive patients: the HOSP substudy. *Clin Exp Hypertens*. 2013;35(4):279-84. doi: 10.3109/10641963.2013.780074.

6. Giannelou M., Nezos A., Fragkioudaki S., Kasara D., Maselou K., Drakoulis N., Ioakeimidis D., Moutsopoulou H.M., Mavraganiac C.P. Contribution of MTHFR gene variants in lupus related subclinical atherosclerosis. *Clin Immunol*. 2018; 193: 110-117. doi:10.1016/j.clim.2018.02.014

7. Chen Y., Chen L., Zhou Q. Genetic association between eNOS gene polymorphisms and risk of carotid atherosclerosis: A meta-analysis. *Herz*. 2020. doi: 10.1007/s00059-020-04995-z.

REFERENCES

1. Lopatin Yu.M. Amlodipine in treatment of patients with coronary artery disease: focus on antiatherosclerotic properties. *Rational Pharmacother Cardiol*. 2010; 6 (1): 77-83 (In Russian)
2. Kokh N.V., Slepukhina A.A., Lifshits G.I. Arterial hypertension: molecular-genetic and pharmacogenetic approaches. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2015; (2): 4-8. (In Russian)
3. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019; 16 (1): 6-31. (In Russian). <http://doi.org/10.26442/2075082X.2019.1.190179>
4. Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D., Hunninghake D.B., Mancini G.B., Miller M.E., Riley W. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *PREVENT Investigators. Circulation*. 2000 Sep

26;102(13):1503-10. doi: 10.1161/01.cir.102.13.1503

5. Ohta Y., Kawano Y., Iwashima Y., Hayashi S., Yoshihara F., Matayoshi T., Takiuchi S., Kamide K., Nakamura S., Horio T. Control of home blood pressure with an amlodipine- or losartan-based regimen and progression of carotid artery intima-media thickness in hypertensive patients: the HOSP substudy. *Clin Exp Hypertens*. 2013;35(4):279-84. doi: 10.3109/10641963.2013.780074.

6. Giannelou M., Nezos A., Fragkioudaki S., Kasara D., Maselou K., Drakoulis N., Ioakeimidis D., Moutsopoulou H.M., Mavraganiac C.P. Contribution of MTHFR gene variants in lupus related subclinical atherosclerosis. *Clin Immunol*. 2018; 193: 110-117. doi:10.1016/j.clim.2018.02.014

7. Chen Y., Chen L., Zhou Q. Genetic association between eNOS gene polymorphisms and risk of carotid atherosclerosis: A meta-analysis. *Herz*. 2020. doi: 10.1007/s00059-020-04995-z.

Для цитирования: Морозова Н.И., Мулерова Т.А. Оценка протективного действия терапии антагонистами кальция на толщину комплекса «интима – медиа» у больных артериальной гипертензией. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2021;10(2S): 54-57. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-2S-54-57

To cite: Morozova N.I., Mulerova T.A. Assessment of calcium antagonist therapy protective effect on the thickness of the intima-media complex in patients with arterial hypertension. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2021;10(2S): 54-57. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-2S-54-57