

Оценка возможности использования генетического тестирования для повышения эффективности антигипертензивной терапииДроботья Н. В.¹, Арутюнян Л. В.², Пироженов А. А.¹, Калтыкова В. В.¹

Цель. Сопоставить эффекты 3-месячной терапии фиксированной комбинацией ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (периндоприла) и тиазидоподобного диуретика (индапамид) в генетически гетерогенных подгруппах больных артериальной гипертензией (АГ) для оценки возможности выбора режима антигипертензивной терапии, основанной на результатах генетического тестирования.

Материал и методы. Для реализации поставленной цели обследован 41 больной АГ 1-2 степени с недостаточной эффективностью предшествующей антигипертензивной терапии и 20 здоровых лиц, для сравнения частоты встречаемости полиморфизма генов в Ростовской области. Больным АГ был выполнен стандартный объем обследования, а также молекулярно-генетическое исследование по определению наиболее клинически значимых полиморфных генов, участвующих в патогенезе АГ.

Результаты. Установлена связь между клиническими и морфофункциональными особенностями АГ у обследованного контингента больных с полиморфизмом генов *AGT*, *AGTR2*, *CYP11B2*, *GNB3*, *NOS3*: -786, из которых 3 полиморфных гена (*AGT*, *AGTR2*, *CYP11B2*) кодируют активность ангиотензинпревращающего фермента. Проведена оценка терапевтической эффективности назначения в качестве стартовой антигипертензивной терапии препарата из класса ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в классической комбинации с тиазидоподобным диуретиком.

Сопоставление эффектов использованной фиксированной комбинации периндоприла (10,0) и индапамид (2,5) (Нолипрел А Би-форте) в генетически гетерогенных подгруппах больных АГ позволило установить более выраженные антигипертензивные и органопротективные эффекты у лиц, имеющих в генотипе "мутантную" аллель 704С полиморфизма Т704С *AGT*. Продemonстрировано достоверно более значимое снижение артериального давления по стандартным показателям суточного мониторирования артериального давления ($p < 0,05$). Достоверно более значимое уменьшение индекса массы миокарда левого желудочка ($p = 0,0001$), а также достоверное увеличение показателя трансмитрального кровотока (VE/VA МК), $p = 0,0024$. Положительное влияние терапии на все показатели жесткости артериальной стенки: уменьшение параметров скорости пульсовой волны ($p = 0,0035$), сосудистого возраста (VA) ($p = 0,00002$) и индекса отражения (Ri) ($p = 0,000001$), по сравнению с пациентами с отсутствием носительства "мутантной" аллели 704С гена *AGT*.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования генетических подходов для выработки персонализированной тактики медикаментозного лечения больных АГ с целью повышения ее эффективности.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, полиморфизм генов, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону; ²ГБУ РО Областная клиническая больница № 2 Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

Дроботья Н. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-6373-1615, Арутюнян Л. В. — врач кардиолог кардиологического отделения, ORCID: 0000-0001-6245-0427, Пироженов А. А. — к.м.н., доцент кафедры терапии, ORCID: 0000-0002-2571-4988, Калтыкова В. В. — доцент кафедры кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0003-2081-7790.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
drobotya@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, AGT — ангиотензиноген, ADD1 — альфа аддуцин, AGTR1 — рецептор ангиотензина II типа 1, AGTR2 — рецептор ангиотензина II типа 2, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, CYP11B2 — альдостерон синтазы, GNB3 — b-субъединицы 3 G белка, NOS3 — эндотелиальной NO-синтазы, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СПВ — скорость пульсовой волны, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ЭхоКГ — эхокардиография, ЭКГ — электрокардиография.

Рукопись получена 15.05.2020

Рецензия получена 22.05.2020

Принята к публикации 26.05.2020



Для цитирования: Дроботья Н. В., Арутюнян Л. В., Пироженов А. А., Калтыкова В. В. Больной с COVID-19 на фоне недавней трансплантации сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(5):3911. doi:10.15829/1560-4071-2020-3911

Prospects of using genetic testing to increase the effectiveness of antihypertensive therapyDrobotya N. V.¹, Arutyunyan L. V.², Pirozhenko A. A.¹, Kaltykova V. V.¹

Aim. To compare the effects of 3-month therapy with a fixed-dose combination of an angiotensin-converting enzyme inhibitor (perindopril) and a thiazide-like diuretic (indapamide) in genetically heterogeneous subgroups of patients with hypertension (HTN) for assessing the prospects of using genetic testing for choosing the antihypertensive treatment regimen.

Material and methods. Forty-one patients with grade 1-2 HTN with insufficient effectiveness of previous antihypertensive therapy and 20 healthy individuals were examined to compare the prevalence of gene polymorphism in the Rostov Oblast. Patients with HTN underwent standard diagnostic tests, as well as a molecular genetic test to determine the most clinically significant polymorphic genes involved in the pathogenesis of HTN.

Results. A relationship was found between the clinical and morphofunctional characteristics of HTN in patients with polymorphisms of *AGT*, *AGTR2*, *CYP11B2*, *GNB3*, and *NOS3* -786 genes, of which 3 polymorphic genes (*AGT*, *AGTR2*, *CYP11B2*) encode the activity of the angiotensin-converting enzyme. The effectiveness of using a combination of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor agent with a thiazide-like diuretic as an initial antihypertensive therapy was evaluated.

An analysis showed that fixed-dose combination of perindopril (10,0) and indapamide (2,5) (Noliprel A Bi-forте) in genetically heterogeneous subgroups of HTN patients displays a more pronounced antihypertensive and organ-protective effects in individuals with the mutant allele 704C of *AGT* T704C polymorphism. A significant decrease in blood pressure was demonstrated according to standard 24-hour moni-

toring ($p < 0,05$). A significant decrease in the left ventricular mass index ($p = 0,0001$), as well as a significant increase in the ratio of peak mitral flow velocity in early and late diastole (VE/VA) ($p = 0,0024$) were showed. There was a positive effect of therapy on arterial stiffness parameters: a decrease of the pulse wave velocity ($p = 0,0035$), vascular age ($p = 0,00002$) and reflection index (Ri) ($p = 0,000001$), compared with non-carriers of mutant allele 704C of AGT gene.

Conclusion. The results obtained indicate the promise of using genetic approaches to develop a personalized drug treatment strategy for HTN patients in order to increase its effectiveness.

Key words: hypertension, gene polymorphism, renin-angiotensin-aldosterone system, angiotensin-converting enzyme inhibitor.

Relationships and Activities: not.

Проблема артериальной гипертензии (АГ) постоянно находится в центре внимания профессионального кардиологического сообщества, о чем свидетельствует активное обсуждение соответствующих рекомендаций последних лет. Так, за последние годы увидели свет американские Рекомендации по предотвращению, выявлению, оценке и лечению АГ у взрослых [1], а в 2018 г. вышли европейские рекомендации по ведению больных с АГ [2] и национальные клинические рекомендации “Артериальная гипертензия у взрослых” [3]. В этих рекомендациях подчеркивается, что, несмотря на совместные усилия по профилактике, лечению и реабилитации больных АГ, она по-прежнему остается одной из основных проблем современной кардиологии. Соответственно, еще более активной становится тактика ведения больных АГ и более строгим — подход к достижению целевых значений артериального давления (АД). В то же время хорошо известно, что уровень систолического артериального давления (САД) ≥ 140 мм рт.ст. ассоциирован с развитием смертности и инвалидности в ~70% случаев, при этом наибольшее число смертей в течение года, связанных с уровнем САД, возникают вследствие ишемической болезни сердца, геморрагических и ишемических инсультов [4]. Соответственно, адекватный контроль артериального давления (АД) является важнейшей задачей на всех этапах ведения больных АГ.

В арсенале кардиологов и терапевтов на сегодняшний день имеется несколько основных классов антигипертензивных препаратов с доказанной эффективностью. Однако несмотря на очевидные успехи в лечении больных АГ, по данным мониторинга Минздрава в среднем целевых цифр АД по Российской Федерации (РФ) удается достичь только у 60,3% пациентов, а в ряде регионов эта цифра еще ниже.

Выбор антигипертензивных препаратов и их комбинаций для лечения больных АГ основывается на их влиянии на то или иное звено патогенеза заболевания. Согласно данным исследования ПИФАГОР IV, самым назначаемым классом препаратов для лечения АГ является ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (24,2%), что обусловлено ее важ-

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don; ²Regional Clinical Hospital № 2, Rostov-on-Don, Russia.

Drobotya N.V.* ORCID: 0000-0002-6373-1615, Arutyunyan L.V. ORCID: 0000-0001-6245-0427, Pirozhenko A.A. ORCID: 0000-0002-2571-4988, Kaltykova V.V. ORCID: 0000-0003-2081-7790.

Received: 15.05.2020 **Revision Received:** 22.05.2020 **Accepted:** 26.05.2020

For citation: Drobotya N.V., Arutyunyan L.V., Pirozhenko A.A., Kaltykova V.V. Prospects of using genetic testing to increase the effectiveness of antihypertensive therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5):3911. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3911

ной ролью в развитии и прогрессировании АГ [5]. Согласно данным российских фармакоэпидемиологических исследований, наиболее широко применяемой является комбинация иАПФ с диуретиком [6]. По данным крупных метаанализов [7, 8], иАПФ снижают общую и сердечно-сосудистую смертность, сердечно-сосудистые осложнения (ССО) у больных АГ. В исследовании PROGRESS продемонстрировано, что иАПФ при длительном применении способны увеличивать продолжительность жизни больных.

Гипотензивное действие иАПФ, в первую очередь, связано с уменьшением продукции ангиотензина II, поэтому особая эффективность этой комбинации характерна для пациентов с повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что подтверждено результатами крупных исследований (EUROPA, HOPE, QUOTE, PEACE). Антигипертензивный эффект мочегонных препаратов в некоторой степени ограничен реактивной гипертензией, связанной с активацией РААС, выраженность которой в значительной степени нивелируется при назначении иАПФ. На сегодняшний день одним из наиболее часто используемых иАПФ как в режиме монотерапии, так и в комбинациях, является периндоприл — препарат, характеризующийся мощной доказательной базой [9, 10]. Комбинация периндоприл + индапамид показала в исследованиях ADVANCE и HYVET снижение общей смертности на 10%. Для периндоприла хорошо доказаны кардио- и органопротективные эффекты.

В то же время наблюдения, основанные на реальной клинической практике, свидетельствуют, что препараты с высоко доказанной эффективностью нередко характеризуются у больных различной выраженностью гипотензивных и органопротективных эффектов. Существует точка зрения, что одной из причин подобных различий является полиморфизм генов. Многочисленные исследования последних лет демонстрируют, что уровень АД зависит как от кардиоваскулярных и средовых факторов, так и от генетических маркеров, влияющих на индивидуальный риск развития АГ [11].

Рациональным основанием для выбора того или иного класса препаратов и/или их комбинаций у конкретного больного АГ с целью достижения наиболее эффективного контроля уровня АД, может послужить определение генетических маркеров, предопределяющих степень чувствительности к терапии.

В связи с этим остается актуальным поиск новых подходов, которые позволят обеспечить дальнейшее повышение эффективности антигипертензивной терапии.

Материал и методы

Материалом для исследования послужила популяционная выборка неродственных индивидов русской национальности, длительно проживающих на территории Ростова-на-Дону и Ростовской области. Исследование состояло из двух этапов. На 1 этапе нами было обследовано 100 больных АГ: 65 женщин (65%) и 35 мужчин (35%) и 20 лиц без АГ и сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (контрольная группа), для выявления частоты распределения полиморфизма генов в Ростовской области. На 2 этапе из основной группы больных (100 чел.) была выделена группа динамического мониторинга с недостаточной предшествующей антигипертензивной терапии, в которую вошли 41 больной АГ 1-2 степени, медиана возраста пациентов составила 53 [32;70] года, средняя длительность заболевания 7 [1;20] лет. Данная группа больных в течение 3 мес. получала стандартную антигипертензивную терапию фиксированной комбинацией, состоящей из блокатора РААС (иАПФ периндоприл, 10 мг) и тиазидоподобного диуретика (индапамид, 2,5 мг), которая наряду с антигипертензивным действием обладает способностью к восстановлению функции эндотелия. Повторно, на фоне терапии проводили оценку динамики показателей суточного профиля АД, эхокардиографии (ЭхоКГ) и жесткости сосудистой стенки, и сравнение эффектов антигипертензивной терапии в генетически гетерогенных подгруппах больных АГ.

Критериями включения в основную группу являлись возраст 30-75 лет; наличие подтвержденной АГ; давность АГ не менее 1 года; отсутствие симптоматической АГ; отсутствие острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе.

Критериями исключения являлись нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда или инсульт; клапанные пороки сердца; наличие выраженной патологии печени в анамнезе и тяжелых нарушений функции почек, наличие онкологических заболеваний в анамнезе.

Больным АГ был выполнен стандартный объем обследования. Состояние ССС оценивали с помощью комплекса функциональных методов исследования: измерение АД по методу Короткова, электрокардио-

графическое обследование (ЭКГ) в 12 общепринятых отведениях, суточное мониторирование АД (СМАД), ЭхоКГ, оценка ригидности сосудистой стенки.

Молекулярно-генетическое исследование по определению 9 вариантов полиморфизма генов: альфа аддуцина — *ADD1*; ангиотензиногена — *AGT*; рецептор ангиотензина II типа 1 — *AGTR1*; рецептор ангиотензина II типа 2 — *AGTR2*; альдостерон синтазы — *CYP11B2*; b-субъединицы 3 G белка — *GNB3* и эндотелиальной NO-синтазы — *NOS3* проводили на амплификаторе ДТ 96 производство ДНК-технологии (Россия). Способом определения вариантов полиморфизма генов являлась полимеразная цепная реакция с детекцией результатов в режиме реального времени с использованием комплекта реагентов ПРОБА-ГС-ГЕНЕТИКА или ПРОБА-РАПИД-ГЕНЕТИКА (ООО “НПО ДНК-Технология”).

В качестве клинического материала для определения генетического полиморфизма использовался образец ДНК, выделенный из венозной крови пациента. Определение полиморфизма генов проводилось на базе клинико-диагностической лаборатории ГБУ РО “ОКБ № 2”.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10. В тексте количественные данные представлены в виде медианы и квартильного разброса $Me [Q25; Q75]$, где Me — медиана, а $Q25$ и $Q75$ — значения нижнего и верхнего квартиля, соответственно, а также как среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). При обработке данных оценивался характер распределения показателей согласно критерию Шапиро-Уилка. Значимость различий непрерывных показателей оценивалась с помощью критерия Манна-Уитни. Изменение показателей связанных групп (группа больных в динамике, до и после лечения) оценивалось с помощью непараметрического критерия Вилкоксона. Для сравнения бинарных данных использовались точный критерий Фишера и хи-квадрат Пирсона. Правильность распределения частот генотипов в исследуемой выборке по отношению к популяции определяли путем оценки соответствия равновесию Харди-Вайнберга. Для сравнения частот аллелей и генотипов между различными группами использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса. Об ассоциации аллелей или генотипов с предрасположенностью к заболеваниям судили по величине отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Использовались общепринятые уровни значимости: $p < 0,05$; $p < 0,01$ и $p < 0,001$.

Для проведения данного исследования было получено разрешение независимого этического комитета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

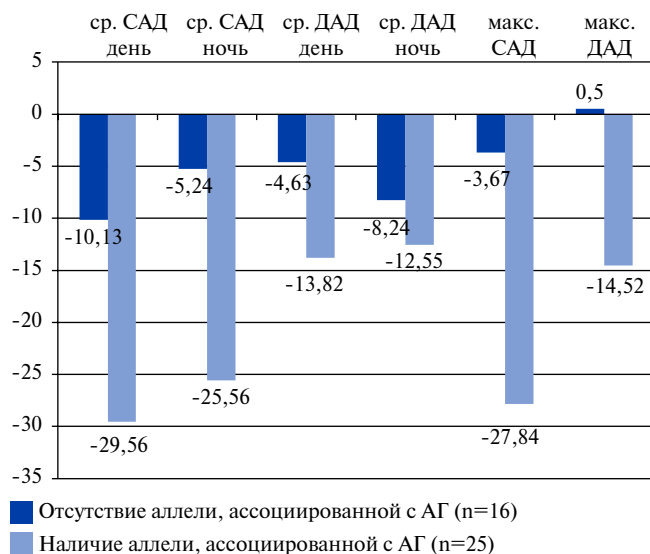


Рис. 1. Динамика показателей АД по данным СМАД на фоне лечения у больных с наличием и отсутствием “мутантной” аллели полиморфного маркера Т704С гена *AGT*.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АГТ — ангиотензиноген, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ср. САД — среднее систолическое артериальное давление, ср. ДАД — среднее диастолическое артериальное давление, макс. САД — максимальное систолическое артериальное давление, макс. ДАД — максимальное диастолическое артериальное давление.

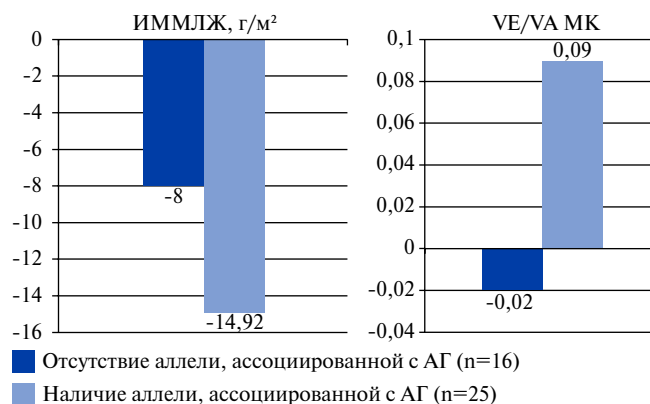


Рис. 2. Динамика ИММЛЖ и функциональных показателей левого желудочка на фоне медикаментозной терапии у больных АГ с наличием и отсутствием “мутантной” аллели полиморфного маркера Т704С гена *AGT*.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, VE/VA МК — отношение максимальных скоростей потоков раннего и позднего диастолического наполнения.

Результаты и обсуждение

В процессе нашего исследования была установлено, что для больных АГ, проживающих в Ростовской области характерно наличие 5 полиморфных генов, участвующих в патогенезе данного заболевания: *AGT*, *AGTR2*, *CYP11B2*, *GNB3*, *NOS3*, из которых 3 полиморфных гена (*AGT*, *AGTR2*, *CYP11B2*) кодируют активность ангиотензинпревращающего фермента, 1 ген (*NOS3*) регулирует эффекты эндотелиальных факторов. С учетом выявленного полиморфизма генов нами проведена оценка терапевтической эффективности назначения в качестве стартовой антигипертензивной терапии препарата из класса ингибиторов РААС в классической комбинации с тиазидоподобным диуретиком.

Сопоставление эффектов использованной фиксированной комбинации периндоприла (10 мг) и индапамида (2,5 мг) в генетически гетерогенных подгруппах больных АГ позволило установить более выраженные антигипертензивные и органопротективные эффекты у лиц, имеющих в генотипе “мутантную” аллель Т704С полиморфизма Т704С *AGT*.

Продemonстрировано достоверно более значимое снижение АД по стандартным показателям СМАД. Динамика показателей АД по данным СМАД на фоне медикаментозной терапии у больных с наличием и отсутствием “мутантной” аллели полиморфного маркера Т704С гена *AGT* представлена в виде разницы значений на рисунке 1.

Таким образом, у пациентов, носителей “мутантной” аллели С полиморфного маркера Т704С гена *AGT*, в условиях выбранного режима медикаментозной терапии отмечалось достоверно более значимое уменьшение средних, а также максимальных значений САД и диастолического АД (ДАД) по данным СМАД, по сравнению с пациентами с отсутствием носительства “мутантной” аллели ($p < 0,05$).

Улучшения морфофункциональных показателей сердца нашло отражение в статистически достоверном уменьшении индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и улучшении функциональных показателей левого желудочка (ЛЖ).

Динамика ИММЛЖ и функциональных показателей ЛЖ на фоне медикаментозной терапии у больных

Таблица 1

Динамика показателей жесткости артериальной стенки на фоне медикаментозной терапии у больных с наличием и отсутствием “мутантной” аллели полиморфного маркера Т704С гена *AGT*

Показатель мм рт.ст.	Δ значений показателя до и через 12 недель терапии				p
	Отсутствие “мутантной” аллели, n=16		Наличие “мутантной” аллели, n=25		
	M	σ	M	σ	
СПВ, м/с	-0,31	2,13	-1,97	1,54	0,0035
VA, лет	-1,03	3,72	-4,00	2,77	0,00002
Ri. %	-0.22	1.72	-5.72	3.46	0.000001

Примечание: M — среднее значение, σ — стандартное отклонение.

Сокращения: СПВ — скорости пульсовой волны, VA — сосудистый возраст, Ri — индекс отражения.

с наличием и отсутствием “мутантной” аллели полиморфного маркера T704C гена *AGT* представлена на рисунке 2.

Таким образом, у пациентов, носителей “мутантной” аллели С полиморфного маркера T704C гена *AGT*, на фоне выбранного режима медикаментозной терапии отмечалось достоверно более значимое уменьшение ИММЛЖ ($p=0,0001$), указывающее на регрессию гипертрофии ЛЖ, а также достоверное увеличение отношения пиковых скоростей на митральном клапане (VE/VA), ($p=0,0024$), свидетельствующее об улучшении диастолической функции ЛЖ.

В настоящее время сосудистая стенка рассматривается в качестве одного из основных органов-мишеней гипертензивного процесса, а повышение ее жесткости является высоковероятным предиктором макрососудистых осложнений при АГ, в частности, инсульта.

Динамика показателей жесткости артериальной стенки на фоне медикаментозной терапии у больных с наличием и отсутствием “мутантной” аллели полиморфного маркера T704C гена *AGT* отражена в таблице 1.

Полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии выбранного режима медикаментозной терапии на все показатели жесткости артериальной стенки у больных, носителей “мутантной” аллели 704C полиморфного гена *AGT* по сравнению с пациентами с отсутствием носительства “мутантной” аллели.

Таким образом, полиморфизм генов является фактором, который может предопределять особенности индивидуального ответа на антигипертензивную терапию: у носителей аллели 704C гена *AGT* (по сравнению с гомозиготными носителями аллели Т) получены более выраженные антигипертензивные и органопротективные эффекты в процессе стандартной терапии, иАПФ (периндоприла) и тиазидоподобного диуретика (индапамида).

Высокая распространенность АГ диктует необходимость создания новых алгоритмов в клинической

практике современного врача, направленных на формирование персонализированного подхода к больным АГ. Одним из таких направлений является внедрение в практику генетического тестирования пациентов.

Современная медицинская наука уделяет важное внимание изучению молекулярно-генетических аспектов АГ, а именно выявление связи эффективности терапии с особенностями генетического тестирования [12]. Ряд исследований доказывает эффективность назначения антигипертензивных препаратов с учетом роли полиморфизма генов [13]. Эти данные, несомненно, открывают новые возможности для подбора персонализированной терапии больному АГ с целью достижения более быстрого снижения АД до целевого уровня, защиты органов-мишеней, повышения качества жизни и снижения риска развития ССО.

Выбор антигипертензивной терапии с позиций генетического полиморфизма, продемонстрированный в работе, открывает новые возможности оптимизации терапии пациентов с АГ с целью защиты органов-мишеней, повышения качества жизни и снижения риска развития ССО.

Заключение

Таким образом, выбранный режим терапии, основанный на комбинации антигипертензивных препаратов, чье действие способствует блокаде одного из ключевых компонентов РААС и восстановлению функции эндотелия, продемонстрировал максимальную антигипертензивную, кардио- и вазопротективную эффективность в группе больных АГ с наличием аллели 704C полиморфного маркера T704C гена *AGT*.

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования генетических подходов для выработки персонализированной тактики медикаментозного лечения больных АГ с целью повышения ее эффективности.

Отношения и деятельность: нет.

Литература/References

1. 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. 2017; Nov 13. doi:10.22141/2307-1257.71.2018.122220.
2. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Russian Journal of Cardiology. 2018;23(12):143-228. (In Russ.). 2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал. 2018;23(12):143-228. doi:10.15829/1560-4071-2018-12-143-228.
3. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
4. Chazova IE, Zhernakova YuV, on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019;16(1):6-31. (In Russ.). Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекоменда-
5. Leonova MV, Steinberg LL, Belousov YuB, et al. Results of pharmacoepidemiologic study of arterial hypertension PIFAGOR IV: physicians compliance. Russ J Cardiol. 2015;(1):59-66. (In Russ.) Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР IV: Приверженность врачей. Российский кардиологический журнал. 2015;(1):59-66. doi:10.15829/1560-4071-2015-1-59-66.
6. Leonova MV, Churilin YY, Chapurin SA, et al. Pharmacoeconomic evaluation of antihypertensive treatment with fixed combination of Noprel on economic burden of arterial hypertension. Arterial Hypertension. 2010;16(2):208-14. (In Russ.) Леонова М.В., Чурилин Ю.Ю., Чапурин С.А. и др. Фармакоэкономическая оценка влияния терапии нопрелом на бремя артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2010;16(2):208-14. doi:10.18705/1607-419X-2010-2.
7. Savarese G, Costanzo P, Cleland JGF, et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers

- in patients without heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:131-42. doi:10.1016/j.jacc.2012.10.011.
8. Van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of rennin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *Eur. Heart J*. 2012;34:10. doi:10.1093/eurheartj/ehs075.
 9. Konradi AO. Angiotensin converting enzymeinhibitors in hypertension and beyond: The positionhardens. *Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension)*. 2010;16(5):464-8. (In Russ.) Конради А.О. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении артериальной гипертензии и не только. Упрочение позиций. *Артериальная гипертензия*. 2010;16(5):464-8. doi:10.18705/1607-419X-2010-5.
 10. Gendlin GE, Miller OA, Melekhov AV. Evidence-based choice of ACE inhibitors. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;(4):87-92. (In Russ.) Гендлин Г.Е., Миллер О.А., Мелехов А.В. Выбор ингибитора АПФ с точки зрения доказательной медицины. *Российский кардиологический журнал*. 2012;(4):87-92. doi:10.15829/1560-4071-2012-4-87-92.
 11. Koh NV, Slepukhina AA, Lifshits GI. Cough and angioedema from angiotensin-converting enzyme inhibitors: genetic markers. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2015;(2):4-8. (In Russ.) Кох Н.В., Слепухина А.А., Лифшиц Г.И. Артериальная гипертензия: молекулярно-генетические и фармакогенетические подходы. *Фармакогенетика и Фармакогеномика*. 2015;(2):4-8.
 12. Kostyuchenko GI, Vyun OG, Kostyuchenko LA. Evaluation of hypotensive therapy efficiency in the group of neanic age patients in connection with polymorphism of genes associated with arterial hypertension. *The Journal of scientific articles Health and Education Millennium*. 2017;19(10):106-8. (In Russ.) Костюченко Г.И., Вьюн О.Г., Костюченко Л.А. Оценка эффективности гипотензивной терапии в группе пациентов молодого возраста в связи с полиморфизмом генов, ассоциированных с артериальной гипертензией. *Журнал научных статей "Здоровье и образование в XXI веке"*. 2017;19(10):106-8. doi:10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-2-46-49.
 13. Lozinsky S. Prediction of effectiveness of antihypertensive treatment in patients with consideration of the role of polymorphisms of angiotensin receptors ATR 1. *Kardiologiya*. 2013;53(11):49-54. (In Russ.) Лозинский С.Э. Прогнозирование эффективности антигипертензивной терапии у больных с учетом роли полиморфизма рецепторов ангиотензина АТР1. *Кардиология*. 2013;53(11):49-54.