

**Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний»**

На правах рукописи

Морозова Наталья Игоревна
ПЕРСониФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ, ОСНОВАННЫЙ
НА ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЯХ И
ПОЛИМОРФИЗМЕ КАНДИДАТНЫХ ГЕНОВ АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИИ У НАСЕЛЕНИЯ ГОРНОЙ ШОРИИ

3.1.20. Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент
Мулерова Татьяна Александровна

Кемерово – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1 Этнические особенности эпидемиологии артериальной гипертензии. Прогностическое значение поражения сердца при артериальной гипертензии.....	16
1.2 Основные подходы к антигипертензивной медикаментозной терапии	19
1.2.1 Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы	20
1.2.2 Блокаторы медленных кальциевых каналов	23
1.2.3 Диуретики	25
1.2.4 Бета-адреноблокаторы	27
1.3 Связь фенотипических особенностей пациентов с артериальной гипертензией с эффективностью антигипертензивной терапии	29
1.4 Связь полиморфизма генов-кандидатов артериальной гипертензии с эффективностью антигипертензивной терапии	32
1.5 Этнические особенности эффективности антигипертензивных препаратов....	35
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	39
2.1 Эпидемиологический метод.....	39
2.2 Клинические методы.....	46
2.3 Антропометрические методы	47
2.4 Инструментальные методы	48
2.5 Лабораторные методы	49
2.6 Генетические методы.....	51
2.7 Методы статистического анализа.....	54
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	57
3.1 Эффективность антигипертензивной терапии у населения Горной Шории в зависимости от этнической принадлежности	57
3.2 Фенотипические особенности, определяющие эффективность антигипертензивной терапии у коренного и некоренного населения Горной Шории.....	62

3.2.1 Эффективность монотерапии различными классами антигипертензивных препаратов в зависимости от фенотипических признаков	63
3.2.2 Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии в зависимости от фенотипических признаков.....	71
3.3 Роль генетических маркеров в эффективности антигипертензивной терапии в двух этнических группах Горной Шории.....	81
3.3.1 Эффективность антигипертензивной терапии в зависимости от полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (<i>ACE, AGT, AGTR1</i>) у населения Горной Шории	81
3.3.3 Эффективность антигипертензивной терапии в зависимости от полиморфизма генов эндотелиальной системы (<i>MTHFR, NOS3</i>) у населения Горной Шории	96
3.3.4 Эффективность антигипертензивной терапии в зависимости от полиморфизма генов симпатикоадреналовой системы (<i>ADRB1, ADRA2B</i>) у населения Горной Шории.....	109
3.4 Фенотипические и генетические факторы, способствующие прогрессированию гипертрофии миокарда левого желудочка при артериальной гипертензии у населения Горной Шории.....	116
3.5 Клинико-генетические аспекты регресса гипертрофии миокарда левого желудочка у населения Горной Шории	124
3.6 Комплексная оценка влияния фенотипических признаков и генетических маркеров на эффективность антигипертензивной терапии у населения Горной Шории.....	134
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	145
ВЫВОДЫ	153
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	156
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	157
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	159

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Артериальная гипертензия (АГ) по-прежнему остается важнейшим предотвратимым фактором риска основных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые в свою очередь представляют ведущую причину смертности в современном мире [28, 29, 52, 60, 73]. Согласно данным мировой статистики, более 10 млн. летальных случаев в год обусловлено повышенным уровнем артериального давления (АД) [11, 192, 193]. Выживаемость пациентов с АГ можно значительно улучшить путем надежного контроля уровня АД в диапазоне целевых значений, обеспечивающий снижение риска развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых катастроф [104, 145, 157, 207]. Однако, несмотря на имеющиеся на сегодняшний день возможности применения различных классов антигипертензивных препаратов, эффективно снижающих АД и существенно улучшающих долгосрочный прогноз пациентов, проблема неконтролируемой АГ не утратила своего значения. По данным крупных эпидемиологических исследований уровень контроля АД по-прежнему остается крайне неудовлетворительным, несмотря на проводимые активные меры по профилактике и лечению данного заболевания [12, 15, 65, 148].

Одной из причин недостаточной эффективности фармакотерапии пациентов с АГ является высокая частота коморбидности данного заболевания. По результатам Фрамингемского исследования доказано, что более 80 % пациентов с повышенным уровнем АД имеют дополнительные факторы сердечно-сосудистого риска [225]. Известно, что негативное потенцирующее влияние сочетанных патологий меняет характер течения заболеваний, увеличивает количество осложнений, снижает эффективность терапии, тем самым ухудшая прогноз [54, 62, 90, 113]. К наиболее распространенным синдромам при АГ относят: ожирение, включая абдоминальный его тип, различные нарушения липидного и углеводного обменов [40, 50, 63, 92, 116]. Однако, несмотря на огромную

значимость учета коморбидных состояний при данном заболевании, на сегодняшний день, большинство терапевтических подходов носят мононозологический характер, что представляет трудности при выборе лечебной тактики у таких пациентов. При этом, существуют региональные и этнические особенности распространенности факторов риска и их влияния на повышенный уровень АД, различающихся в зависимости от климатогеографических и социально-экономических условий [109, 150, 151, 153, 154]. Все это определяет необходимость идентификации предикторов, ассоциированных с недостижением целевых значений АД и разработки алгоритмов эффективного воздействия на модифицируемые факторы риска с учетом этнической принадлежности пациента.

Еще одной из причин, составляющих неэффективность антигипертензивной терапии, являются наследственные особенности пациентов с АГ [84, 123, 143]. Персонализированная медицина, изучающая генетические основы индивидуального ответа на лекарственные препараты, в настоящее время стремительно развивается. Именно полиморфизм генов зачастую лежит в основе неполноценного терапевтического эффекта лекарственных средств [48, 143]. Однако, до сих пор отсутствует полное понимание того, какие аллельные варианты генов в большей степени влияют на эффективность фармакотерапии АГ. Кроме этого, неоспоримое значение в специфике полиморфных вариантов генов-кандидатов различных заболеваний имеет этническая принадлежность, о чем свидетельствуют результаты многих исследований, полученных с использованием молекулярно-генетических методов [124, 149]. Убедительно доказано, что генетические исследования в каждой этнической группе уникальны ввиду того, что частоты встречаемости аллелей и генотипов у представителей разных популяций существенно отличаются, что было продемонстрировано ранее на примере малочисленной когорты шорцев [33].

В настоящее время накоплено достаточно данных о том, что структурно-функциональные изменения сердца при АГ, проявляющиеся гипертрофией миокарда левого желудочка (ГЛЖ), являются независимым негативным прогностическим фактором [35, 74, 82, 91]. Поэтому в последние годы все больше

внимания уделяется ранней диагностике органических поражений сердца [58, 78, 108]. Определение основных органов-мишеней у пациентов с повышенным АД является важным аспектом, влияющим на выбор антигипертензивных препаратов, которые помимо оптимального гемодинамического эффекта должны обладать выраженным органопротективным действием. Возможность регресса ГЛЖ влечет за собой разработку новых подходов в лечении пациентов с АГ, направленных на снижение риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Таким образом, выявление клинико-генетических маркеров, ассоциированных с различной индивидуальной чувствительностью к антигипертензивным препаратам, оценке их влияния на органное поражение сердца при АГ в разных этнических группах позволит определить роль фенотипических признаков и генетических факторов, в совокупности с влиянием окружающей среды, особенностями образа жизни, питания, национальных традиций, и, соответственно, развить одно из направлений персонифицированной медицины, ориентированной на повышение эффективности терапии АГ.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время большое количество исследований, посвященных проблемам АГ, подчеркивает необходимость анализа возможности повышения эффективности фармакотерапии данного заболевания и разработки новых стратегий лечения [28, 60, 96, 104, 145, 157]. Несмотря на активно проводимые меры вторичной профилактики, в последние годы наблюдается тенденция к увеличению количества пациентов с неконтролируемым АД. Исследованиями последних десятилетий выявлено множество причин недостаточной эффективности лекарственных препаратов. Результаты ряда работ демонстрируют, что клинический эффект лекарственных средств тесно взаимосвязан с фенотипом пациентов с АГ [53, 54, 94, 97, 141]. Кроме того, в последнее время особое внимание уделяется поиску молекулярно-генетических маркеров, которые по некоторым данным могут определять до 50 % эффективности терапии [68, 98]. Поэтому, большинство ученых в настоящее

время склоняются к индивидуализированному подходу лечения и профилактики АГ, учитывающие условия проживания, питания, образа жизни и этногенетические особенности пациента.

На сегодняшний день имеются не так много работ, посвященных изучению влияния различных фенотипических и генетических факторов на достижение целевого уровня АД в зависимости от этнической принадлежности [2, 142]. При этом малочисленные изолированные группы населения являются удобной моделью для изучения, учитывая, что на протяжении веков уклад жизни коренных народов оставался неизменным и сформировал определенные генетические особенности.

Кемеровская область является местом компактного проживания шорцев – малой коренной этнической группы. Ранее проведенное эпидемиологическое исследование в районах Горной Шории, показало, что коренные жители отличались от некоренного населения более низкой распространенностью таких модифицируемых факторов риска как ожирение, включая абдоминальное ожирение (АО), дислипидемия (ДЛП) [17]. К тому же, установлено, что две национальные когорты имели совершенно разный «генетический паспорт» – шорцы отличались более благоприятным генетическим профилем [32]. При этом поражение органов-мишеней при наличии у них АГ отмечалось более выраженное, чем у лиц некоренной национальности [85]. Вероятнее всего в когорте малочисленной популяции шорцев дебют заболевания приводил к истощению метаболических и адаптационных систем организма у народностей изолированного типа, формирующихся на уровне генотипа популяции в течении длительного времени, приводящих к более тяжелому течению АГ. Неисследованными в данной когорте остались вопросы, связанные с лечением АГ: выявления клинических и генетических детерминант, определяющих эффективность антигипертензивной терапии, возможности регресса процессов ремоделирования сердца у больных с повышенным АД.

Цель исследования

Оценить вклад фенотипических и генетических предикторов на эффективность медикаментозного лечения больных с артериальной гипертензией для персонализации фармакотерапии у коренного и некоренного населения Горной Шории.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность различных классов антигипертензивных препаратов и их комбинаций у населения Горной Шории в зависимости от этнической принадлежности в рамках проспективного наблюдения.

2. Определить фенотипические признаки и генетические маркеры, ассоциированные с достижением целевого уровня артериального давления у коренного и некоренного населения Горной Шории.

3. Установить особенности фенотипа, генетические детерминанты и варианты фармакотерапии, ассоциированные с регрессом гипертрофии миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертензией с учетом национальности.

4. Разработать алгоритм прогнозирования эффективной антигипертензивной терапии, основанный на комплексной оценке фенотипических и генетических предикторов в двух этнических когортах Горной Шории.

Научная новизна исследования

Впервые в рамках проспективного исследования проведена оценка эффективности различных классов антигипертензивных препаратов и их комбинаций в двух этнических группах Горной Шории. Выявлено, что монотерапия блокатором ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) ассоциировалась с достижением целевого уровня АД у лиц обеих национальностей. Установлена высокая эффективность двухкомпонентной (блокатора РААС с блокатором кальциевых каналов (БКК) или блокатора РААС с

диуретиком) и трехкомпонентной (блокатор РААС с БКК и диуретиком) антигипертензивной терапии независимо от этнической принадлежности.

Впервые у населения Горной Шории определены фенотипические особенности результативности лекарственной терапии АГ. Монотерапия ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокатором рецепторов 1-го типа к ангиотензину II (БРА) доказала свою антигипертензивную эффективность только среди лиц, не имеющих других факторов сердечно-сосудистого риска. Комбинация блокатора РААС с тиазидоподобным диуретиком оказалась целесообразной у коренного населения для пациентов с повышенным АД и ожирением; у некоренного населения для лиц с АГ в сочетании с ожирением или его абдоминальным типом или нарушением углеводного обмена.

Выявлены генетические маркеры, ассоциированные с эффективной антигипертензивной терапией у коренных и некоренных жителей. Показано, что в обеих этнических группах носители аллеля D гена *ACE*, генотипов A/A гена *AGTR1*, 4b/4b гена *eNOS*, C/C гена *MTHFR* достигали целевого уровня АД при применении блокатора РААС в виде монотерапии. Использование БКК в качестве монотерапии оказалось результативным у представителей только коренной национальности, носителей генотипа T/T гена *AGT* и аллеля C гена *AGTR1*. Комбинация блокатора РААС с диуретиком оказалась эффективной для носителей генотипа I/I гена *ACE* в когорте шорцев, для лиц с генотипами I/I, T/T и 4b/4b соответствующих генов *ACE*, *MTHFR* и *eNOS* – в когорте некоренных жителей; комбинация блокатора РААС с БКК – для носителей генотипа T/T гена *AGT* и аллеля C гена *AGTR1* у шорцев и генотипа T/T гена *AGT* у некоренных жителей. В зависимости от полиморфизма гена *ADRB1* установлены этнически обусловленные особенности эффективности бета-адреноблокаторов у пациентов с АГ.

Впервые установлены фенотипические и генетические маркеры, схемы антигипертензивной терапии, определяющие регресс ГЛЖ у больных АГ с учетом этнической принадлежности. Меньшая степень заболевания и носительство аллеля G гена *ADRB1* у некоренных жителей относились к защитным факторам

органного поражения сердца. Установлено, что в обеих национальных группах большей эффективностью в отношении снижения индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) обладала комбинация блокатора РААС с диуретиком, которая доказала свою результативность в когорте шорцев и у лиц с ожирением, включая АО. У коренных жителей, принимавших блокатор РААС с диуретиком в качестве антигипертензивной терапии, регресс ГЛЖ установлен для носителей генотипа I/I гена *ACE*, аллеля С гена *AGT*, генотипа А/А гена *AGTR1*, генотипа 4b/4b гена *eNOS* и аллеля Т гена *MTHFR*; у некоренных жителей – для носителей генотипов I/I гена *ACE*, А/А гена *AGTR1*, С/Т и Т/Т гена *MTHFR*. В зависимости от полиморфизма гена *ADRB1* антире моделирующий эффект бета-адреноблокатора определен в когорте шорцев – для носителей генотипа А/А гена *ADRB1*; в когорте некоренных жителей – для носителей генотипов А/Г и Г/Г указанного гена.

Впервые проведена комплексная оценка влияния фенотипических и генетических предикторов на эффективность антигипертензивного лечения и разработан алгоритм прогнозирования результативной терапии АГ в зависимости от этнического фактора. Установлено, что принадлежность к коренной национальности и наличие АО, независимо от других факторов риска и схемы терапии, снижала эффективность лечения АГ. Монотерапия блокатором РААС в сравнении с монотерапией БКК более целесообразна у лиц без ожирения, комбинация блокатора РААС с диуретиком – у обследованных с АГ и ожирением. Носительство гомозиготного генотипа I/I гена *ACE* у пациентов с АГ и ожирением снижало шанс достижения целевых значений АД независимо от этноса. У лиц некоренной национальности носительство генотипа А/А гена *AGTR1* увеличивало вероятность благоприятного исхода терапии. На основании данных многофакторного анализа разработаны номограммы для применения моделей на практике.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость настоящей работы заключается в выявлении маркеров, определяющих антигипертензивную эффективность, которые позволили построить модель прогнозирования результативной схемы терапии АГ для населения Горной Шории с учетом особенностей фенотипа, генетических предикторов и этнической принадлежности.

Практическая значимость заключается в реализации разработанных индивидуальных программ по лечению данного заболевания у населения Горной Шории. Внедрение полученных результатов в клиническую практику позволило оптимизировать терапию пациентов с АГ, минимизировать сроки подбора наиболее эффективных лекарственных средств, что привело к уменьшению количества препаратов, необходимых для адекватного лечения и оказания максимального органопротективного эффекта.

Методология и методы исследования

Методологической основой настоящей работы явились исследования российских и зарубежных авторов по изучению эффективности различных классов антигипертензивных препаратов в различных этнических группах, а также работы по изучению влияния особенностей фенотипа и молекулярно-генетических маркеров на результативность терапии АГ. Для достижения поставленных целей был проведен ретроспективный и проспективный анализ антропометрических, клинических, лабораторных, генетических и инструментальных методов исследования у 530 человек, проживавших на территории Горной Шории.

Предметом исследования стало изучение эффективности различных групп антигипертензивных препаратов и их комбинаций в зависимости от фенотипических и генетических факторов у коренных и некоренных жителей Горной Шории.

Объект исследования – коренные и некоренные жители Горной Шории, обследованные в два периода: 2013–2017 и 2018–2022 годы.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с артериальной гипертензией обеих этнических групп использование в режиме монотерапии блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в сравнении с блокатором кальциевых каналов или диуретиком обеспечивает лучший антигипертензивный ответ. Комбинированная антигипертензивная терапия высокоэффективна независимо от применяемой схемы лечения и национальной принадлежности пациента.

2. Наличие факторов сердечно-сосудистого риска оказывает влияние на эффективность антигипертензивной терапии. Комбинация блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с тиазидоподобным диуретиком является наиболее целесообразным вариантом терапии у коренных жителей для лиц с артериальной гипертензией и ожирением; у некоренных жителей – для лиц с артериальной гипертензией и ожирением, артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением, артериальной гипертензией и нарушениями углеводного обмена.

3. Установлены ассоциации полиморфных вариантов кандидатных генов *ACE* (I/D, rs4340), *AGT* (c.803T>C, rs699), *AGTR1* (A1166C, rs5186), *MTHFR* (c.677C>T, Ala222Val, rs1801133), *NOS3* (VNTR, 4b/4a), *ADRB1* (c.145A>G, Ser49Gly, rs1801252) с эффективностью различных схем антигипертензивной терапии.

4. Факторами, определяющими регресс гипертрофии левого желудочка, являются 1-я степень артериальной гипертензии независимо от этнической принадлежности и полиморфизм rs1801252 гена *ADRB1* у некоренного населения. Органопротективным эффектом в отношении гипертрофии левого желудочка обладает комбинация блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с тиазидоподобным диуретиком в когорте шорцев для носителей генотипов I/I гена *ACE*, T/C и C/C гена *AGT*, A/A гена *AGTR1*, 4b/4b гена *eNOS*, C/T и T/T гена *MTHFR*; в когорте некоренных жителей – для больных АГ с генотипами I/I гена *ACE*, A/A гена *AGTR1*, C/T и T/T гена *MTHFR*.

5. Алгоритм прогнозирования эффективной антигипертензивной терапии у населения Горной Шории, основанный на комплексной оценке фенотипических и генетических детерминант, позволяет персонафицировать фармакотерапию артериальной гипертензии.

Степень достоверности и апробация результатов

Высокая достоверность исследования подтверждается достаточным количеством обследованных лиц (530 человек); комплексным клиническим, лабораторным и инструментальным обследованием, выполненным по стандартизированным методикам на сертифицированном оборудовании; непосредственным участием соискателя в получении, анализе и обработке представленных данных. Размер выборки и рассматриваемых показателей позволил применить не только одномерные инструменты статистической обработки, но и многомерные методы, такие как регрессионный и многофакторный анализ. Статистический анализ данных произведен с помощью программы «Statistica 10.0» (StatSoft Inc., США) и пакета «Emmeans» в статистической среде R (v.4.3.2, лицензия GNU GPL2).

Основные положения диссертации были представлены и обсуждены на VI научно-практической конференции молодых ученых «Медицина XXI века» (Новокузнецк, 2016), XI Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, 2021), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» (Кемерово, 2021), IX Съезде кардиологов Сибирского федерального округа «Решение актуальных проблем кардиологии для персонализированной медицины» (Новосибирск, 2021), VIII Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертензия 2022: диагностика и лечение в пандемию COVID-19» (онлайн-трансляция, 2022), VIII Съезде терапевтов Сибирского федерального округа «Итоги и перспективы эпидемиологических исследований в Сибири» (Новосибирск, 2022), XII Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, 2022), XIX Всероссийском конгрессе «Артериальная

гипертония 2023: современное состояние проблемы» (онлайн-трансляция, 2023), Юбилейном XX Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертония 2024: сохраняя традиции, стремиться к прогрессу» (онлайн-трансляция, 2024).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 6 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени, изданы 1 методические рекомендации для врачей, 3 работы являются материалами конференций и конгресса.

Обзор и структура диссертации

Работа изложена на 187 страницах машинописного текста, состоит из введения, аналитического обзора литературы, описания материалов и методов исследования, полученных результатов и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа содержит 23 таблицы и 46 рисунков. Библиографический указатель включает в себя 226 источников, из них 155 отечественных и 71 зарубежных авторов.

Внедрение результатов исследования

Практические рекомендации и основные выводы, сформулированные в диссертационной работе внедрены в лечебный процесс Новокузнецкого филиала государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Междуреченская городская больница», Частного учреждения здравоохранения «РЖД-Медицина» города Новокузнецка поликлиника № 1 на ст. Новокузнецк и поликлиника № 2 на ст. Междуреченск. Полученные данные используются в образовательном процессе на кафедре кардиологии Новокузнецкого государственного института

усовершенствования врачей – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в проведении проспективного этапа настоящего исследования совместно с сотрудниками ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» к.б.н. Лузиной Ф.А. и Дорошиловой А.В. Автор является участником нескольких экспедиций в районы компактного проживания шорцев: вела амбулаторный прием пациентов, занималась интерпретацией результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, назначением антигипертензивной терапии пациентам с АГ и их динамическим наблюдением.

Сбор первичных данных выполнен сотрудниками Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» д.м.н. Мулеровой Т.А., д.м.н. Цыганковой Д.П. и сотрудниками Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации к.м.н. Филимоновым Е.С., к.м.н. Михалиной Е.В.

Автором самостоятельно проведен анализ данных литературы отечественных и зарубежных авторов по изучаемой тематике, разработан дизайн исследования, осуществлен набор материала, его статистическая обработка и анализ полученных результатов. Также лично автором осуществлялось написание научных статей, методических рекомендаций и диссертационной работы по результатам исследования.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Этнические особенности эпидемиологии артериальной гипертензии. Прогностическое значение поражения сердца при артериальной гипертензии

На сегодняшний день АГ представляет собой сложную многоуровневую проблему современной кардиологии и клинической медицины в целом. С одной стороны, данная патология представляет собой самостоятельное заболевание, значимость которого прежде всего определяется высокой распространенностью в общей популяции. С другой стороны, повышенный уровень АД является важнейшим модифицируемым фактором риска таких социально значимых заболеваний, как инфаркт миокарда (ИМ) и мозговой инсульт, занимающих лидирующие позиции в структуре кардиоваскулярной летальности [28, 29, 60, 93].

Важно, что частота встречаемости АГ в Российской Федерации (РФ) продолжает неуклонно расти, при этом уровень контроля остается предельно низким [52, 96, 112, 147, 148]. Между уровнем АД и кардиоваскулярной смертностью имеется прямая связь, которая становится значимой уже с достаточно низких цифр – 115/75 мм рт. ст., а в диапазоне 130-139/80-89 мм рт. ст. ассоциация с возникновением ССО резко возрастает [11, 145, 209, 210]. Ежегодно 10,4 млн. смертей в мире обусловлено повышенным АД [192, 193]. Установлено, что наличие АГ приводит к снижению ожидаемой продолжительности жизни для мужчин на 5,1 и для женщин на 4,9 лет в сравнении с лицами с нормальным уровнем АД, а риск наступления сердечно-сосудистой смерти при каждом повышении систолического АД (САД) на 20 мм рт. ст. и диастолического АД (ДАД) на 10 мм рт. ст. двукратно увеличивается [29, 175].

В настоящее время АГ рассматривается как неинфекционная пандемия, охватывающая почти половину взрослого населения во всем мире. По данным многоцентрового наблюдательного исследования «Эпидемиология сердечно-

сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ) распространенность АГ составила 44,0 % [15, 112]. При этом, отмечена значительная вариабельность частоты встречаемости данного заболевания в зависимости от региона проживания. Так, самый высокий показатель зарегистрирован в Воронежской области (56,1 %). Также, к областям, превысившим среднероссийский показатель распространенности данного заболевания, относится Тюменская (49,1 %), Кемеровская (48,5 %) и Ивановская (46,0 %). Напротив, в Санкт-Петербурге и Оренбургской области частота АГ оказалась существенно ниже в сравнении с другими регионами РФ и составила соответственно – 35,9 % и 37,8 % [15, 110]. Локальные эпидемиологические исследования, проведенные, в различных субъектах РФ также демонстрируют, что частота встречаемости АГ подвержена значительным географическим колебаниям и зависит от этнической принадлежности и различных социально-экономических факторов. Распространенность АГ среди эвенков составила 33,9 %, бурят – 34,4 %, якутов – 56,9 %, чувашей – 27,0 %, телеутов – 49,5 %, тубаларов – 38,6 %, коренных жителей Чукотки – 24,0 % [10, 38, 56, 111, 131, 146]. Согласно эпидемиологическому исследованию, проведенному в регионах Горной Шории с 2013 по 2017 гг., регистрируется высокий уровень заболеваемости АГ: среди шорцев – 40,7 %, среди представителей некоренного этноса – 45,3 %, соответственно [17].

Огромное прогностическое значение в течении АГ имеют органые поражения, в первую очередь миокарда [82, 91]. Ремоделирование миокарда левого желудочка представляет собой сложный многостадийный процесс формирования нарушений структуры и функции, на который влияют множество факторов (возраст, пол, расовая принадлежность, образ жизни пациента, клиническое течение заболевания, сопутствующая патология). Одним из основных вариантов ремоделирования является ГЛЖ. Частота данного органного поражения в общей популяции составляет около 15–20 %, тогда как в популяции лиц с АГ достигает 36–41 % [108, 200]. Распространенность ГЛЖ также варьирует в зависимости от этнической принадлежности. При обследовании населения

Якутии авторы выявили этнические различия, выражающиеся в более частой встречаемости ГЛЖ среди коренных жителей (38,0 %) в сравнении с пришлым населением (19,5 %) [36]. В исследованиях на популяции бурят среди пациентов с повышенным АД установлена высокая частота органного поражения сердца (62,0 %) и более тяжелое клиническое течение АГ среди представителей коренного этноса в сравнении в некоренной этнической группой [80, 149]. Стоит отметить, что среди населения Горной Шории несмотря на сопоставимую распространенность АГ у лиц двух национальных групп, было установлено, что частота встречаемости ГЛЖ оказалась выше у шорского населения (50,1 %) по сравнению с некоренными жителями (41,7 %) [85].

Известно, что ГЛЖ развивается на самых ранних этапах кардиоваскулярного континуума и является доказанным предиктором возникновения ССО, таких как: ИМ, мозговой инсульт, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), жизнеугрожающие желудочковые аритмии. У лиц с признаками ГЛЖ риск возникновения фатального инсульта возрастает в 4 раза, сердечно-сосудистых событий в 2-3 раза, внезапной сердечной смерти в 2,5 раза [74, 91]. При обнаружении признаков структурно-функциональных изменений в миокарде, даже у пациентов без клинических признаков наличия каких-либо ССЗ, пятилетняя летальность увеличивается на 35-50 % среди мужчин и на 20-35 % среди женщин [24].

Считается, что в патогенезе ГЛЖ задействованы те же гуморальные и генетические факторы, что и в развитии самой АГ. Первостепенную роль в формировании ГЛЖ играют патологические эффекты ангиотензина II. Известно, чем выше концентрация ангиотензина II, тем тяжелее ГЛЖ из-за более активной вазоконстрикции, окислительного стресса, ускоренного высвобождения факторов роста, пролиферации кардиомиоцитов и последующего фиброза, приводящего к ремоделированию миокарда. В последние годы важное значение придается выявлению генетических факторов, влияющих на развитие структурно-функциональных изменений в миокарде при АГ [95, 106]. Доказана независимая роль наследственности в развитии ГЛЖ по результатам исследований: The

HyperGEN Study, The Strong Heart Study, при этом ее вклад составил от 17 до 33 % [165, 171].

Высокая распространенность АГ и потенциальная опасность ее осложнений делают необходимым дальнейшее тщательное изучение проблемы АГ для раннего выявления лиц, подверженных риску ССЗ и своевременному оказанию лечебных и профилактических мероприятий. Влияние антигипертензивных препаратов на прогноз больных АГ зависит не только от способности снижать АД и поддерживать его на целевом уровне, но и от возможности обратного развития процессов ремоделирования органов-мишеней. Ранее установленные этнические особенности течения АГ среди населения Горной Шории, связанные с более тяжелым течением заболевания у коренных жителей, обуславливают необходимость поиска новых и оптимизацию уже существующих фармакологических подходов в лечении пациентов с АГ разных популяционных групп для достижения большей эффективности.

1.2 Основные подходы к антигипертензивной медикаментозной терапии

Несмотря на широкий выбор современных лекарственных препаратов, обладающих высокой антигипертензивной эффективностью, органопротективными свойствами и влиянием на прогноз, не теряет своей актуальности проблема недостаточного контроля уровня АД у большинства пациентов с АГ. Результаты российского исследования ЭССЕ-РФ показали, что только 23,0 % пациентов достигали целевых цифр АД [15, 112]. Проблема неадекватного контроля АГ актуальна не только для России, но и для других стран [134]. Общемировые данные также демонстрируют низкие показатели эффективности лечения АГ: в исследовании Prospective Urban and Rural Epidemiological Study (PURE) доля больных, контролировавших свой уровень АД, составила всего 13,7 % [226]. Учитывая широкую распространенность и риск

развития ССО, приводящих к высокой летальности и инвалидизации, одной из главных задач системы здравоохранения является своевременная фармакологическая коррекция АГ, отвечающая современным критериям эффективности и безопасности фармакотерапии.

В настоящее время, согласно национальным рекомендациям «Артериальная гипертензия у взрослых» 2020 г. [11], для лечения АГ используются пять основных классов антигипертензивных препаратов: иАПФ, БРА, бета-адреноблокаторы, БКК и диуретики (тиазидные и тиазидоподобные). Все перечисленные группы препаратов существенно не отличаются друг от друга по способности эффективного контроля АД, что подтверждается результатами многочисленных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и мета-анализов [202]. Однако, клинический опыт свидетельствует, что фармакологический ответ на прием лекарственных средств у разных пациентов может значительно варьировать. До сих пор не существует четких алгоритмов прогнозирования эффективности того или иного препарата, а выбор, как правило, осуществляется исходя из факторов риска, поражения органов-мишеней, сопутствующей патологии, имеющихся у пациента.

Учитывая рост количества пациентов с неконтролируемой АГ, несмотря на поиск новых подходов в лечении и интенсификацию антигипертензивной терапии весьма актуальным является определение надежных маркеров, которые позволили бы прогнозировать фармакологический ответ у конкретного больного, что может способствовать повышению эффективности лечения пациентов с АГ, усилению органопroteкции и улучшению прогноза.

1.2.1 Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Одним из основных механизмов, ответственных за стойкое повышение АД, является патологическая активация РААС, что послужило основой для разработки

целого ряда препаратов для лечения АГ, обладающих ингибирующим действием на её отдельные звенья. История применения лекарственных средств, угнетающих активность РААС в кардиологии, насчитывает уже более 30 лет. На сегодняшний день сотни препаратов, способных блокировать компоненты РААС, успешно применяются в клинической практике.

В настоящее время для лечения АГ используются три группы препаратов, блокирующих РААС: иАПФ, БРА, прямой ингибитор ренина. Антигипертензивное действие всех блокаторов РААС обусловлено подавлением активности ангиотензина II – основного эффектора РААС. Помимо этого, иАПФ уменьшают инактивацию брадикинина и других кининов, что с одной стороны усиливает антигипертензивный эффект путем оказания вазодилатирующего и натрийуретического действия, а с другой стороны могут провоцировать возникновение побочных эффектов, в виде сухого кашля, ангионевротического отека.

Не одно десятилетие блокаторы РААС неизменно входят в число антигипертензивных препаратов первого ряда во всех международных и национальных рекомендациях по лечению АГ [11, 145, 156]. И на сегодняшний день, согласно действующим рекомендациям, основу комбинированной терапии АГ составляют иАПФ/БРА, что находит подтверждение в ряде фармакоэпидемиологических исследований. Так, в исследовании ПИФАГОР-IV было продемонстрировано, что в структуре назначений врачей лидирующую позицию занимают иАПФ (93,8 %) [121]. Доказательства высокой антигипертензивной эффективности данного класса препаратов были получены специалистами Кокренского сотрудничества. Результаты крупного мета-анализа 92 исследований с участием 12 954 пациентов продемонстрировали эффективность 14 иАПФ по сравнению с плацебо. Было отмечено, что даже при использовании минимальной рекомендованной дозы антигипертензивный эффект достигался в 60-70 % случаев [174].

Опубликованные результаты крупных исследований и сетевых мета-анализов с применением препаратов, угнетающих РААС демонстрируют

доказательства уменьшения рисков ССО, сердечной смерти и благоприятного влияния на прогноз больных с АГ. Начиная с исследования The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE), проведенном еще в конце XX века, было доказано снижение частоты сердечно-сосудистых событий у больных с высоким риском ССО на фоне приема иАПФ [184]. В последующем, в проведенном мета-анализе объединившем три крупнейших РКИ – HOPE, EUROPA и PEACE, включивший в целом 29 805 больных, было продемонстрировано достоверное по сравнению с плацебо снижение общей смертности (7,8 % против 8,9 %, $p=0,0004$), сердечно-сосудистой смертности (4,3 % против 5,2 %, $p=0,0002$), частоты развития нефатальных ИМ (5,3 % против 6,4 %, $p=0,0001$), инсультов (2,2 % против 2,8 %, $p=0,0004$), ХСН (2,1 %, против 2,7 %, $p=0,0007$) и потребности в коронарном шунтировании (6,0 % против 6,9 %, $p=0,036$) [163]. По более современным данным: в двухлетнем исследовании с участием 11 706 пациентов было продемонстрировано статистически значимое снижение летальности от всех причин ($p=0,014$) и сердечной смерти ($p=0,004$) в группе пациентов, получавших в составе терапии иАПФ [158]. Еще один крупный анализ 15 исследований с наблюдением в общей сложности 78 761 пациента в течение 36 месяцев, выявил взаимосвязь терапии иАПФ со снижением риска развития ИМ [ОШ=0,83; 95 % ДИ (0,75–0,91)], инсульта [ОШ=0,76; 95 % ДИ (0,68–0,86)], а также общей [(ОШ=0,86; 95 % ДИ (0,80–0,93))] и кардиоваскулярной смертности [(ОШ=0,83; 95 % ДИ (0,72–0,95))] [185].

Важной особенностью препаратов, блокирующих РААС является антиремоделирующий эффект при длительном применении, который приводит к снижению ГЛЖ. Так по данным мета-анализа, включавшем 49 РКИ с участием 5 402 пациента с АГ было выявлено, что использование БРА более эффективно в отношении регресса ГЛЖ по сравнению с другими классами препаратов (БКК, бета-адреноблокаторы) [127]. В упомянутом ранее, исследовании HOPE оценивали эффективность рамиприла в отношении регресса ГЛЖ. Было установлено, что в группе рамиприла у 91,9 % респондентов наблюдалось

уменьшение показателя ИММЛЖ ($p=0,007$), при этом корреляции с уровнем АД установлено не было [195].

Таким образом, благодаря огромному количеству проведенных крупных исследований с применением препаратов, блокирующих РААС убедительно доказано, что данный класс препаратов успешно сочетает в себе преимущества эффективности, безопасности, обладает доказанными органопротективными свойствами, снижающими частоту ССО, и увеличивает продолжительность жизни больным при долгосрочном применении.

1.2.2 Блокаторы медленных кальциевых каналов

Среди антигипертензивных препаратов, рекомендованных для контроля АД одну из ведущих позиций занимает класс БКК. Механизм действия данной группы лекарственных средств изучен давно и заключается в неконкурентной блокаде медленных кальциевых каналов L-типа в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках сосудистой стенки, что приводит к системной периферической вазодилатации и снижению общего периферического сосудистого сопротивления. Несмотря на одинаковый механизм действия все БКК подразделяются на три подгруппы в зависимости от химического строения: дигидропиридиновые производные, фенилалкиламины и бензотиазепины. Группа дигидропиридиновых БКК обладает наиболее высокой антигипертензивной эффективностью, а как известно, контроль за уровнем АД является важнейшим компонентом профилактики ССО. Данный факт подтверждается результатами многочисленных крупных исследований. Одним из таких является международное клиническое исследование – Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT), в котором приняло участие 19 257 пациентов с АГ и высоким сердечно-сосудистым риском, но без проявлений ишемической болезни сердца (ИБС), терапия, с использованием амлодипина в сравнении с атенололом,

продемонстрировала преимущества в снижении риска событий и смерти от сердечно-сосудистых причин [211]. Превосходство амлодипина было связано с лучшим контролем центрального АД, лучшим метаболическим профилем и снижением вариабельности АД. В другом сравнительном исследовании Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) [160] не было установлено достоверных отличий между диуретиком (хлорталидоном), иАПФ (лизиноприлом) и БКК (амлодипином) по числу коронарных смертей и нефатальных ИМ. Однако, амлодипин более эффективно снижал риск общей смертности, частоту возникновения ИБС и ее осложнений, а также превосходил лизиноприл по предупреждению заболеваний периферических сосудов и церебральных катастроф.

Особый интерес представляет потенциал БКК в отношении регресса ГЛЖ. Известно, что внутриклеточная концентрация ионов Ca^{2+} играет одну из важных ролей в увеличении массы миокарда. Кальциевый каскад влияет на активность внутриклеточных ферментных систем и стимулирует транскрипцию и экспрессию ряда генов [30]. Важно отметить, что повышение содержания внутриклеточного кальция может происходить в ответ на механическое растяжение миокарда, а также под действием различных нейрогуморальных факторов (ангиотензина II, эндотелина и др.). Таким образом, уменьшение ГЛЖ на фоне терапии БКК происходит через ряд механизмов, включающих снижение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} и ингибированием реакции фосфорилирования рецепторов эпидермального ростового фактора [1].

Помимо перечисленных преимуществ БКК в отношении антигипертензивной эффективности, органопroteкции, влиянию на прогноз, также весьма важным свойством является метаболическая нейтральность всех препаратов данной группы [43]. Учитывая высокую распространенность, в настоящее время, различных нарушений липидного, углеводного, пуринового обмена у больных с АГ препараты БКК являются приоритетными в лечении АГ у коморбидных пациентов.

1.2.3 Диуретики

На сегодняшний день еще одним из основных классов препаратов, широко применяемых для лечения АГ, являются тиазидные и тиазидоподобные диуретики. Учитывая, что одним из ключевых механизмов повышения АД является увеличение объема циркулирующей крови и задержка ионов натрия в организме, а действие диуретиков направлено, в первую очередь, на стимуляцию натрийуреза и экскрецию осмотически связанной воды – применение диуретиков при АГ является обоснованным с патогенетических позиций. Это подтверждается продолжительным опытом эффективного применения данного класса препаратов в клинической практике. Кроме того, в настоящее время существует множество доказательств того, что диуретики снижают риск сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий и, таким образом, благоприятно влияют на долгосрочный прогноз [88]. Эффективность терапии диуретиками была подтверждена в мета-анализе Psaty В. с соавторами, в котором собраны данные 42 исследований, включавших 192 478 больных [194]. Результаты мета-анализа показали высокую результативность диуретиков в небольших дозах в профилактике основных ССО и смертности.

Однако, несмотря на единый механизм действия – это гетерогенная группа с существенными различиями, в том числе по фармакокинетическим свойствам, эффективности и выраженности побочных реакций. В некоторых работах подчеркивается преимущество применения тиазидоподобных диуретиков, как имеющих более обширную доказательную базу в отношении антигипертензивного эффекта, безопасности и прогностической значимости [70, 88]. В исследовании Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) [224], оценивалось влияние на риск возникновения инсульта индапамида 1,5 мг по сравнению с плацебо у пожилых пациентов старше 80 лет (n=3845) с уровнем САД \geq 160 мм рт. ст. В результате установлена высокая эффективность индапамида в отношении снижения общей и сердечно-сосудистой смертности на

21 % ($p=0,02$) и 23 % ($p=0,06$) соответственно, а также уменьшения риска инсульта – на 30 % ($p=0,06$), ХСН – на 64 % ($p<0,001$) и ССО – на 34 % ($p<0,001$). Помимо этого, терапия с использованием индапамида отличалась хорошим профилем безопасности (изменений уровня калия, мочевой кислоты, глюкозы и креатинина отмечено не было) [224]. В мета-анализе Chen P. с соавторами [178] продемонстрирован церебро- и кардиопротективный потенциал тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. В объединенном анализе, включавшем 19 РКИ с участием 112 тыс. больных, применение диуретиков снижало риски ССО ($p=0,007$), а также ХСН ($p<0,001$), но не влияло на риск инсульта ($p=0,438$) и ИБС ($p=0,378$) при сравнении с контрольной группой. В ходе дальнейшего отдельного анализа тиазидных и тиазидоподобных диуретиков авторы обнаружили, что любые благоприятные эффекты были в основном опосредованы применением последних. Важно подчеркнуть, что влияние тиазидных диуретиков на риск инсульта не было статистически значимым, в то время как тиазидоподобные диуретики снижали риск инсульта ($p=0,0016$), а также сердечно-сосудистых событий ($p<0,001$) и ХСН ($p<0,001$).

В нескольких клинических исследованиях установлено положительное влияние диуретиков в отношении обратного развития структурно-функциональных изменений сердца при АГ. Так, в исследовании Left ventricle hypertrophy regression: Indapamide Versus Enalapril (LIVE) сравнивались эффекты индапамида в дозе 1,5 мг/сутки и эналаприла в дозе 20 мг/сутки [213]. Установлено достоверно большее уменьшение ГЛЖ в группе индапамида ретард (5,9 %) в сравнении с группой эналаприла (1,4 %), при одинаковом снижении уровня АД. В работе Vocker W., было выявлено, что применение индапамида в низких дозах способствует уменьшению ИММЛЖ, за счет подавления активности альдостерона, а также ангиотензинпревращающего фермента в плазме и миокарде [117]. Результаты недавно проведенного мета-анализа также достоверно демонстрируют более выраженное уменьшение ГЛЖ при применении группы диуретиков в сравнении с блокаторами РААС [196].

Таким образом, при выборе к назначению конкретного диуретика в целях длительной терапии АГ необходимо подходить дифференцированно, учитывая безопасность профиля клинического применения и влияние на конечные точки выбранного лекарственного средства по данным крупных контролируемых исследований.

1.2.4 Бета-адреноблокаторы

Уже на ранних этапах развития сердечно-сосудистого континуума – при повышении АД, определяется повышение симпатической активности. Наиболее доступным для физикальной диагностики проявлением гиперсимпатикотонии служит повышенная частота сердечных сокращений (ЧСС). Увеличение ЧСС в покое давно рассматривается как маркер риска кардиоваскулярной смертности, а также смертности от всех причин [223], а уменьшение данного показателя оказывает положительное влияние на прогноз, что доказано рядом эпидемиологических исследований [186, 198]. В рамках исследования International Verapamil SR-Trandolapril Study (INVEST) [221], включавшем наблюдение за 22 192 пациентами в течение 2,7 лет, был проведен анализ прогностической значимости ЧСС в покое у пациентов с АГ и ИБС. Было доказано, что более низкая ЧСС сопровождается снижением риска развития основных ССО и смертности. В национальных и международных рекомендациях по лечению стабильной стенокардии уже длительное время постулируется необходимость достижения оптимальной ЧСС, равной 55–60 ударов в минуту. Впервые в рекомендациях по лечению АГ 2018 г. увеличение ЧСС более 80 ударов в минуту в состоянии покоя определено как независимый фактор сердечно-сосудистого риска. На сегодняшний день наиболее эффективными средствами для снижения ЧСС по-прежнему остаются бета-адреноблокаторы.

Класс бета-адреноблокаторов относится к антигипертензивным препаратам с установленной эффективностью в лечении болезней системы кровообращения. Именно поэтому в течении многих лет бета-адреноблокаторы рассматривались как препараты первой линии в лечении АГ. Однако, за последние несколько лет произошла переоценка позиций данного класса препаратов в современной структуре антигипертензивной терапии. Это связано с появлением ряда публикаций, свидетельствующих о меньшей эффективности бета-адреноблокаторов в профилактике ССО у больных АГ и неблагоприятных метаболических эффектах данного класса препаратов [187, 205]. Следует обратить внимание, что значительная часть исследований, демонстрирующие неудовлетворительные результаты были проведены с использованием атенолола. В других же исследованиях с применением современных высокоселективных представителей данного класса или бета-блокаторов, с дополнительными вазодилатирующими свойствами, были получены более позитивные результаты [51, 126]. Поэтому в действующих рекомендациях по лечению АГ бета-адреноблокаторы сохранили свои позиции в числе основных пяти групп антигипертензивных средств.

Имеющиеся на сегодняшний день данные об органопротективных свойствах бета-адреноблокаторов также весьма противоречивы. Так, ряд мета-анализов, посвященных изучению ГЛЖ, показали, что терапия основу которой составляли бета-адреноблокаторы, несколько уступала по степени регресса ГЛЖ другим классам антигипертензивных препаратов [201, 214, 218]. В то же время в крупных сравнительных клинических исследованиях (TOMHS, ELSA) бета-адреноблокаторы вызывали сопоставимый регресс ГЛЖ по сравнению с препаратами других классов [179, 204]. В клиническом исследовании с применением бисопролола в дозах 5–10 мг у пациентов с АГ, которым по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) была диагностирована ГЛЖ, спустя 6 месяцев лечения ИММЛЖ достоверно снизился на 14,6 % от исходной; толщина миокарда задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП) статистически значимо уменьшилась на 8,0 % и 9,0 % соответственно [75]. Важно

отметить, что у 5 пациентов, которые не достигли нормализации уровня АД, наблюдалось снижение ИММЛЖ, что говорит о механизмах, не связанных с непосредственным гипотензивным действием. В другом исследовании Скаржинской Н.С. с соавторами терапия с использованием метопролола способствовала регрессу структурного ремоделирования миокарда [125].

Таким образом, бета-адреноблокаторы по-прежнему остаются ключевым классом лекарственных средств, применяемых для лечения пациентов с АГ. Однако, выбирая препарат для длительного лечения больных АГ, следует отдавать предпочтение кардиоселективным бета-адреноблокаторам пролонгированного действия с доказанным положительным влиянием на прогноз при заболеваниях, послуживших дополнительным показанием к их назначению.

1.3 Связь фенотипических особенностей пациентов с артериальной гипертензией с эффективностью антигипертензивной терапии

Согласно данным исследований ЭССЕ РФ [15] и ЭССЕ РФ-2 [112] за период с 2014 по 2019 гг. регистрируется рост осведомлённости пациентов с АГ о наличии у них заболевания, однако доля пациентов, контролирующая уровень АД, практически не меняется и сохраняется на достаточно низком уровне. Очевидно, что имеется ряд факторов, влияющих на эффективность терапии АГ, устранение которых способно улучшить результативность антигипертензивной терапии. В последние годы отмечена тенденция к увеличению количества лиц с поведенческими факторами риска и метаболическими нарушениями, что приводит к формированию мультиморбидности и ухудшению прогноза [37, 44, 94, 136, 141]. Установлено, что наличие у пациентов с АГ таких дополнительных факторов риска, как ожирения, АО, различных нарушений липидного и углеводного обмена, оказывает потенцирующее негативное влияние друг на друга и увеличивает глобальный сердечно-сосудистый риск. Перечисленные факторы

риска связаны единым механизмом возникновения и чаще встречаются в совокупности, формируя, так называемый метаболический синдром. Установлено, что у пациентов с АГ наличие как данного симптомокомплекса метаболических нарушений, так и отдельных его компонентов, значительно снижает вероятность достижения целевых значений АД [13, 72, 129].

Распространенность ожирения в современном мире приобретает характер эпидемии. По данным многих крупных исследований в РФ отмечается увеличение частоты встречаемости ожирения, диагностированного как по индексу массы тела (ИМТ), так и по окружности талии (ОТ) [40, 109, 138]. На сегодняшний день известно, что жировая ткань представляет собой активный эндокринный и паракринный орган, который вырабатывает большое количество биологически активных соединений, влияющих на сердечно-сосудистую систему [50]. Увеличение жировой ткани приводит к активации липолиза, высвобождению свободных жирных кислот, которые уменьшают утилизацию глюкозы в печени и повышают секрецию инсулина, что приводит к росту его концентрации в сыворотке крови. Специфика течения АГ на фоне гиперинсулинемии заключается в повышенном синтезе ангиотензина II, увеличенной реабсорбции натрия в почках и задержке жидкости, активации симпатoadреналовой системы (САС), приводящей к вазоконстрикции, пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, гипертрофии сосудистой стенки, что в свою очередь, обуславливает преждевременное повреждение органов-мишеней и резистентность к терапии [72]. Многочисленными исследованиями подтверждается низкая чувствительность пациентов с АГ и повышенным ИМТ к антигипертензивному лечению [3, 14, 62]. В исследовании Шальной С.А. с соавторами у лиц с ожирением установлена положительная ассоциация с неэффективностью терапии АГ [54]. По данным тайских авторов помимо возраста и нарушений углеводного обмена, именно ожирение оказалось высоко достоверно связано с неконтролируемой АГ [217]. Результаты работы Booth Н.Р. с соавторами, также демонстрируют, что у пациентов с АГ по мере увеличения показателя ИМТ уменьшался процент лиц, достигших целевых уровней АД [176].

Коморбидные пациенты с повышенным уровнем АД и сопутствующими нарушениями углеводного обмена, также доказано хуже поддаются фармакотерапии АГ [31, 41]. В своей работе Недогода С.В. с соавторами проанализировали особенности терапии при достижении уровней целевого АД у пациентов с АГ с отсутствием или наличием коморбидных заболеваний. Установлено, что наличие сахарного диабета (СД) у больных с АГ снижало эффективность антигипертензивной терапии. Доля лиц, достигших целевого уровня АД у данной категории пациентов составила всего 4,2 % [89]. В исследовании Кошельской О.А. с соавторами оценивалась эффективность комбинированной антигипертензивной терапии у больных АГ и СД. В результате было получено, что даже при наличии АГ 1-й степени для достижения целевого уровня АД у больных СД в половине случаев требовалось назначение тройной комбинации антигипертензивных препаратов [71].

Аналогичные закономерности прослеживаются у пациентов с сопутствующими нарушениями липидного обмена. В работе Шальной С.А. с соавторами выявлена ассоциация высокого уровня триглицеридов (ТГ) с неэффективным лечением АГ [ОШ=1,53; 95 % ДИ (1,22-1,92), $p=0,0003$] [54]. В рамках крупного современного исследования, включавшем 4543 пациента с АГ проведен анализ факторов, ассоциированных с недостижением целевых значений АД. Установлено, что у пациентов с неконтролируемой АГ статистически значимо выше значения холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП). Так, уровень ХС-ЛПНП $>2,6$ ммоль/л отмечен у 44,3 % пациентов с неконтролируемой АГ против 34,2 % у пациентов с контролируемой АГ ($p<0,0001$), ХС-ЛПНП $>1,8$ ммоль/л – у 82,4 % против 79,2 % ($p<0,0001$) соответственно [65].

Помимо негативного влияния сопутствующих факторов сердечно-сосудистого риска на эффективность антигипертензивной терапии, доказана их немаловажная роль в развитии органических поражений. В частности, в патогенезе ГЛЖ помимо тяжести течения АГ и гемодинамических характеристик огромное значение отводится таким маркерам, как наличие ожирения и метаболических

нарушений [122]. Так, результаты недавно проведенного исследования демонстрируют взаимосвязь между уровнем холестерина, ТГ, глюкозы, инсулина, показателем ОТ и распространенностью ГЛЖ ($p < 0,001$). Также в данной работе доказано, что АО является независимым фактором риска органических поражений сердца при АГ [99]. В другом исследовании установлено, что вероятность развития ГЛЖ у лиц с нормальной массой тела составляет около 5 %, а у лиц с ожирением достигает 30 % [161].

Таким образом, плохой контроль АГ тесно связан с модифицируемыми факторами риска, такими как ожирение, в том числе АО, гипергликемия, нарушения липидного обмена. Воздействие на эти факторы риска на популяционном уровне является значимым ресурсом по увеличению контроля данного заболевания. Эффективность профилактики ССЗ, в том числе и АГ, зависит от своевременной идентификации лиц, имеющих высокий риск развития осложнений или комплекс факторов, которые будут осложнять адекватный контроль АД. Высокая распространенность АГ и её осложнений, недостаточно адекватный контроль уровня АД у большинства пациентов, требует дальнейшего изучения факторов, влияющих на достижение целевого уровня АД.

1.4 Связь полиморфизма генов-кандидатов артериальной гипертензии с эффективностью антигипертензивной терапии

Перспектива развития персонализированной медицины, основанной на изучении генетических маркеров клинической эффективности лекарственных препаратов, не вызывает сомнений. В ее основе лежат представления о генетическом полиморфизме, заключающемся в замене одиночных нуклеотидов в молекуле дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), либо вариабельностью числа tandemных повторов. Благодаря исследованиям генома человека стало

возможным не только проводить точную молекулярную диагностику наследственных заболеваний, но и повышать эффективность их терапии [137].

Индивидуальный фармакологический ответ зависит от многих факторов, таких как пол, возраст, сопутствующие заболевания, совместно применяемые медикаментозные препараты, характер питания, вредные привычки. Однако, ключевым фактором, обеспечивающим недостаточную эффективность лекарственного средства, является полиморфизм кандидатных генов. Изучением генетических особенностей пациента, влияющих на фармакологический ответ, занимается клиническая фармакогенетика – раздел науки, объединяющий клиническую фармакологию и генетику. На сегодняшний день установлено, что все этапы фармакокинетики лекарственного средства генетически детерминированы. Помимо генов транспортеров, участвующих во всасывании, распределении и выведении препарата из организма, значимое влияние на терапевтический эффект препаратов оказывают гены, кодирующие молекулы-мишени лекарственных средств, к ним относятся: рецепторы, ферменты, ионные каналы, а также гены, продукты которых вовлечены непосредственно в патогенетические процессы самого заболевания [76].

Известно, что АГ является многофакторным заболеванием с многочисленными звеньями патогенеза. Для данной патологии характерен сложный механизм формирования фенотипа, в основе которого лежит взаимодействие генетических факторов с факторами внешней среды. Наиболее важными патогенетическими звеньями в формировании стойкого повышения АД является патологическая активация САС, РААС и дисбаланс в функционировании эндотелия с преобладанием выработки вазоконстрикторных веществ (тканевого ангиотензина II, эндотелина) и снижением депрессорных субстанций (оксида азота, брадикинина, простаглицлина и т.д.). Исходя из современных представлений о механизмах развития АГ, можно выделить группы генов-кандидатов, продукты которых могут быть прямо или косвенно вовлечены в развитие данного заболевания – гены РААС, гены системы антиокислительной защиты и гены, кодирующие адренорецепторы. Однако, на сегодняшний день, доказано, что

перечисленные гены-кандидаты задействованы не только в развитии АГ, но и могут оказывать влияние на эффективность проводимой антигипертензивной терапии [98, 100, 102, 119]. Это подтверждается результатами многочисленных исследований. Так, в исследовании The Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA) [164] было показано, что гипотензивный ответ на терапию блокатором РААС зависел от I/D полиморфизма гена *ACE*. У носителей гомозиготного генотипа по аллелю I данного гена эффективность лечения ирбесартаном составила 89,0 %, тогда как у обладателей аллеля D – 42,0 % ($p=0,010$). Аналогичные результаты получены в работе Павловой О.С. с соавторами на фоне терапии с использованием валсартана получено более значимое снижение уровня АД у пациентов с генотипами I/I и I/D гена *ACE* в отличие от пациентов с мутантным генотипом D/D указанного гена [22]. Напротив, в исследовании Heidari F. с соавторами на малайской популяции лучшими ответчиками на антигипертензивную терапию с применением иАПФ оказались носители мутантного аллеля D гена *ACE* [169]. В исследовании Srivastava K. с соавторами выявлена взаимосвязь полиморфизма T704C гена *AGT* с эффективностью антигипертензивного лечения. Так, после 6 недель лечения иАПФ пациенты, в генотипе которых присутствовал прогностически неблагоприятный аллель C данного гена, лучше реагировали на лечение, тогда как у гомозиготных пациентов по аллелю T наблюдалась обратная картина [166]. В исследовании Дроботя Н.В. с соавторами провели анализ эффективности фиксированной комбинации иАПФ в сочетании с тиазидоподобным диуретиком у пациентов с АГ в зависимости от полиморфизма генов-кандидатов РААС и эндотелиальной системы и установили, что у обладателей минорного аллеля C полиморфного маркера T704C гена *AGT* определялась не только более выраженное снижение средних значений АД ($p<0,05$), но и более значимое уменьшение ИММЛЖ ($p=0,0001$) [98]. В работе Костюченко Г.И. с соавторами доказано, что обладатели гомозиготного мутантного генотипа C/C гена *AGTR1* реже достигали целевых значений АД на фоне монотерапии блокатором РААС [66]. Исследование Аляви Б.А. с соавторами показало, что бисопролол был более

эффективен для нормализации АД и других гемодинамических параметров у носителей генотипов Gly49/Gly49 и Ser49/Gly49 гена *ADRB1* [59].

Идентификацию генетического маркера целесообразно использовать при нестандартном течении болезни, при резистентности к проводимой антигипертензивной терапии. Фармакогенетическое тестирование в будущем позволит определять эффективность и безопасность терапии, выбирать наиболее эффективное лекарство в качестве первоочередного терапевтического средства, что обеспечит уменьшение количества лекарственных препаратов, необходимых для адекватного лечения и соответственно побочных эффектов от них.

1.5 Этнические особенности эффективности антигипертензивных препаратов

Понятие этнос в литературе рассматривается как исторически сложившаяся группа людей, объединенная общим происхождением, длительным совместным проживанием на определенной территории, языком, культурой и самосознанием [7, 9]. Известно, что этнический фактор может оказывать непосредственное влияние на характер протекания и исходы тех или иных заболеваний, что является результатом генетического полиморфизма как основы этнического разнообразия. Специфика в распределении частот аллелей и генотипов исследованных генов у представителей разных этнических групп предполагает наличие особенностей в структуре распространенности и предрасположенности к различным мультифакторным заболеваниям. Значимые отличия в частоте встречаемости ССЗ позволяют также считать их этнически обусловленными [105, 133]. Достаточно давно установлено, что генетический полиморфизм имеет выраженную популяционную зависимость. При этом выявлен широкий диапазон генетических вариаций у представителей различных этносов и наличие существенных генетических отличий между основными этническими когортами. Генотип, доминирующий в одной популяции, может оказаться минорным в другой. Данное

обстоятельство говорит о том, что исследования для каждого этноса являются уникальными [39].

В настоящее время хорошо известным является факт, что эффективность лекарств зависит от этнических и генетических особенностей. Впервые на это обратили внимание американские ученые. Было замечено, что у арабов антидепрессанты и гипотензивные препараты малоэффективны, по сравнению с европейцами. Напротив, лица, проживающие в Юго-Восточной Азии, оказались более чувствительны даже к минимальным дозам тех же препаратов. Не одно десятилетие исследователи ведущих научных институтов и клиник Соединенных Штатов Америки (США) изучали реакцию на лечение представителей различных рас. С начала XXI века эти данные стали применять на практике. В аннотациях к лекарственным препаратам стали указывать на возможные побочные действия и варианты дозирования для людей с различным цветом кожи. В июле 2004 г. управление Food and Drug Administration (FDA) США одобрило первое «этническое лекарство» BiDil – лекарственный препарат для применения с учетом этнических показаний. В клиническом испытании указанного препарата в терапии сердечной недостаточности было показано, что препарат эффективен в 66 % случаев лечения негроидной расы при отсутствии достоверного эффекта у представителей европеоидной расы [173].

Фармакоэпидемиологические исследования на территории РФ также демонстрируют различную эффективность антигипертензивных препаратов у представителей разных этнических групп. Так, в работе Батурина В.А. с соавторами при сравнении терапевтического эффекта лекарственных средств для лечения АГ у жителей Карачаево-Черкесской республики установлена большая интенсивность антигипертензивной терапии у черкесов по сравнению с карачаевцами и славянами. При этом результативность терапии АГ в данной этнической группе оказалась наименьшей среди трех изучаемых этносов [25]. В другой работе данного автора, при сравнении эффективности терапии АГ у жителей региона Кавказских Минеральных Вод, установлено, что для

представителей армянского этноса требовалась более интенсивная терапия по сравнению с представителями славянской национальной группы [26].

На юге Кемеровской области компактно проживают шорцы – представители малочисленной коренной народности, относящиеся к южносибирскому типу монголоидной расы. С древности шорцы занимались кузнечным делом, рыболовством, охотой, скотоводством, примитивным ручным земледелием и собирательством. Глобальная урбанизация населения современного мира поставила коренных жителей под угрозу, так как они перестали придерживаться обычаев, складывающихся веками. Сегодня промысловое хозяйство шорцев характеризуется сочетанием садоводства, животноводства, пчеловодства, сбора кедровых орехов, охоты и рыболовства. Эпидемиологическое исследование, проведенное в Горной Шории, продемонстрировало высокую частоту встречаемости АГ как среди коренного населения (40,7 %), так и среди некоренных жителей (45,3 %) ($p=0,098$). При этом распространенность различных модифицируемых факторов риска оказалась меньше среди шорцев по сравнению с пришлым населением: ДЛП (73,1 % против 83,0 %), ожирения (18,0 % против 38,4 %), включая АО (26,4 % против 42,7 %), нарушений углеводного обмена (29,1 % против 37,3 %). Кроме этого, установлено, что генотипы D/D гена *ACE*, C/C гена *AGTR1*, A/A гена *ADRB1*, T/T гена *MTHFR*, 4a/4a гена *NOS3* рассматриваемые в литературе, как прогностически неблагоприятными, реже наблюдались у коренного населения Горной Шории [17, 32]. Однако несмотря на то, что у шорцев факторы риска демонстрировали меньшую экспрессию, а «генетический паспорт» представлен более благоприятным набором аллельных вариантов генов, тем не менее, поражение органов-мишеней при наличии АГ у них более выраженное, чем у лиц некоренной популяции. В частности, распространенность ГЛЖ в шорской популяции составила 50,1 % против 41,7 % у лиц некоренной национальности [85]. Выявленные закономерности сделали актуальным изучение вопроса эффективности антигипертензивной терапии и ее влияние на органы-мишени, основываясь на этногенетических факторах в малочисленной коренной популяции шорцев.

Таким образом, различие в эффекте лекарственных препаратов у представителей разных этносов является одним из наиболее существенных доказательств необходимости учета расовой принадлежности в клинической медицине. В условиях многонациональности регионов РФ, при которых этнические группы имеют специфический уклад жизни, традиции, особенности характера питания, которые формировались в течение многих столетий, проявление многих заболеваний имеют свою специфику, которую необходимо учитывать для понимания не только механизмов патогенеза, но и при выборе наиболее оптимальной стратегии лекарственной терапии. Дальнейшее изучение данного вопроса способствует разработке научно обоснованных, дифференцированных оздоровительных программ и лечебных мероприятий для различных этнических групп.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения задач, поставленных в данном исследовании, было проведено проспективное обследование ранее включенных в одномоментный этап исследования коренного (шорского) и некоренного населения, компактно проживающего в районах Горной Шории Кемеровской области. Коренными считались жители, предки которых исторически (не менее двух поколений) проживали на данной территории и числились в домовых книгах.

2.1 Эпидемиологический метод

Исследование проводилось в два периода: первый – набор участников с 2013 по 2017 гг., второй – выделение группы пациентов с АГ, повторный их осмотр через год и через 5 лет наблюдения (продолжался до 2022 г.). Обследование населения в оба периода проводилось в экспедиционных условиях, в поселениях компактного проживания шорцев – поселках Ортон, Усть-Кабырза и поселке городского типа Шерегеш. Исследование выполнено в соответствии с «Этическими принципами проведения научных медицинских исследований с участием человека» и «Правилами клинической практики в Российской Федерации». Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Перед участием в исследовании пациенты подписывали информированное согласие установленной формы.

В первом периоде обследовано 1409 жителей, проживающих в вышеуказанных населенных пунктах. Формирование выборки в поселках Ортон и Усть-Кабырза осуществлялось на основании поименных списков сплошным

методом, а в поселке городского типа Шерегеш – механическим (систематическим) отбором каждого второго элемента выборки. В исследование включен 901 представитель шорского населения (284 мужчин и 617 женщин). Вторую группу сравнения составили некоренные жители, проживающие в данных поселках от десяти лет и более, в количестве 508 человек (153 мужчин и 355 женщин). Национальный состав данной группы был представлен на 97,5 % русскими и на 2,5 % – прочими народами (украинцами, немцами, казахами, белорусами, цыганами, латышами). Всем респондентам, включенным в исследование, проведено стандартное обследование, представленное на рисунке 1.

В результате, проведенного обследования населения Горной Шории выделена группа пациентов с повышенным уровнем АД – 597 респондентов. Из них 367 представителей коренной национальности и 230 некоренных жителей. Пациенты с симптоматической АГ из-за низкой частоты встречаемости (0,5 %) в отдельную группу не выделялись. Эпидемиология АГ, основных модифицируемых факторов риска, частоты генотипов генов-кандидатов АГ (*ACE*, *AGT*, *AGTR1*, *MTHFR*, *NOS3*, *ADRB1*, *ADRA2B*), прогностическое значение клинических и молекулярно-генетических факторов в развитии данного заболевания у коренного и некоренного населения Горной Шории рассмотрены в материалах одномоментного исследования.

Критериями включения в проспективный этап стали: согласие респондента с установленной АГ в первом периоде на участие в исследовании, отсутствие постоянной предшествующей антигипертензивной терапии и регулярный прием назначенного лечения АГ. В когорту проспективного наблюдения вошли 530 человек (319 шорцев и 211 представителей некоренного этноса). Местной администрацией была предоставлена помощь: антигипертензивные препараты для поселков были закуплены и фельдшером ежемесячно выдавались пациентам, участвующим в исследовании бесплатно, с последующим контролем. Лица, не принимающие, либо нерегулярно принимающие назначенные препараты исключались из исследования (10,0 % исследуемых).

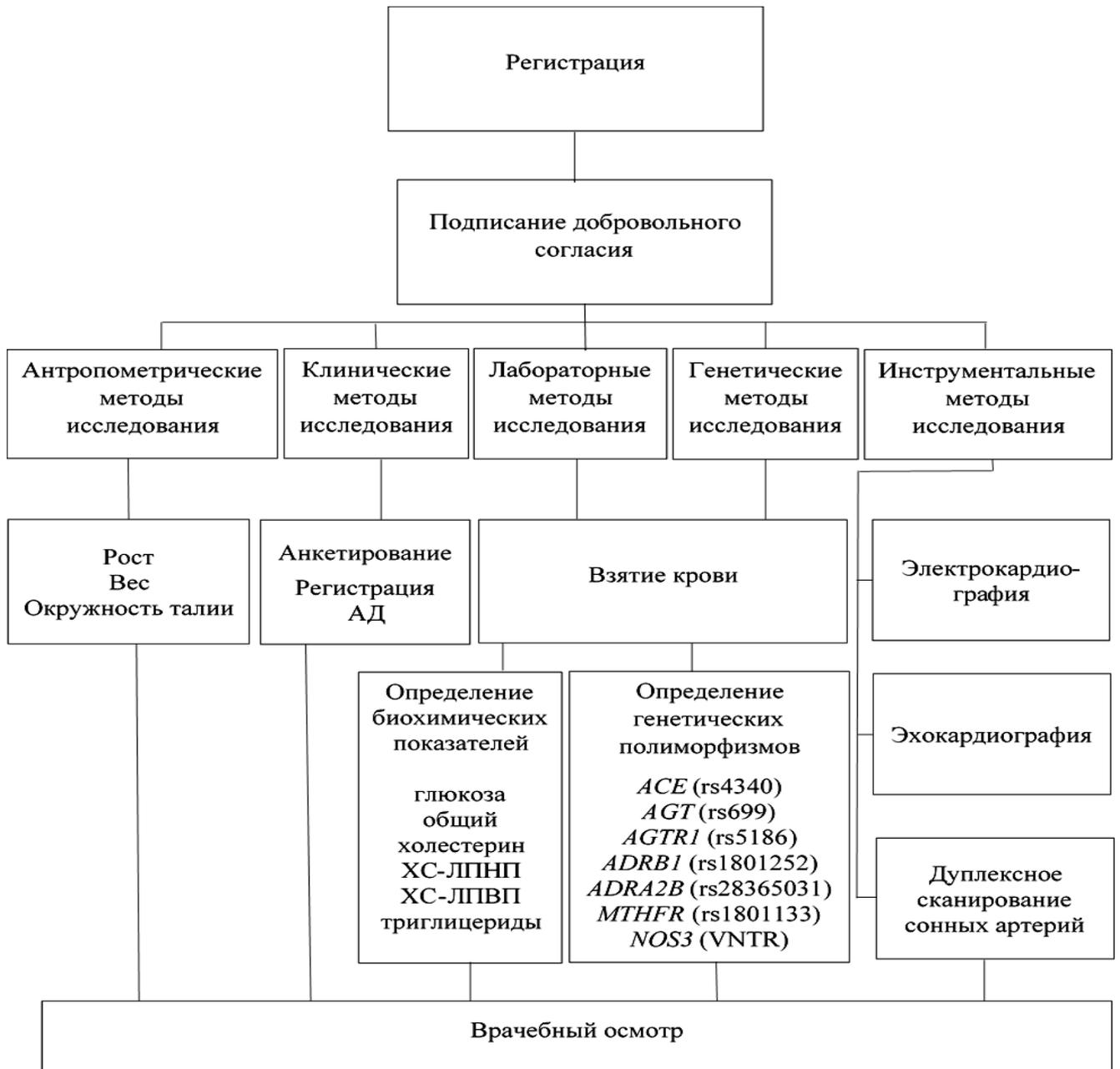


Рисунок 1 – Схема обследования населения в Горной Шории

Клиническая характеристика пациентов с АГ в зависимости от этнической принадлежности представлена в таблице 1. Как видно из таблицы исследуемые группы не отличались по возрасту и полу. Однако, в коренной этнической группе процент лиц, имеющих такие факторы риска, как ожирение, гипертриглицеридемия и пониженный уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) оказался статистически значимо меньше по сравнению с некоренной национальной группой.

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от этнической принадлежности

Показатель	Шорцы (n=319)	Не-шорцы (n=211)	p
Возраст, лет, M±SD	58,9±12,6	58,7±11,8	0,855
Мужской пол, (%)	29,8	32,2	0,550
Курение, (%)	31,4	31,8	0,922
ИМТ, кг/м ² , M±SD	26,8±5,6	30,6±6,3	0,0001
ИМТ ≥30 кг/м ² , (%)	28,2	45,5	0,0001
ОТ, см, M±SD	87,6±12,2	96,9±14,6	0,0001
ОТ ≥80 см у жен и ≥94 см у муж, (%)	45,5	53,6	0,068
Общий холестерин, ммоль/л, M±SD	5,76±1,23	5,82±1,39	0,665
Холестерин >5,0 ммоль/л, (%)	73,9	72,5	0,737
ХС-ЛНП, ммоль/л, M±SD	3,47±1,05	3,40±1,02	0,554
ХС-ЛНП >3,0 ммоль/л, (%)	61,3	65,1	0,459
ХС-ЛВП, ммоль/л, M±SD	1,46±0,56	1,22±0,35	0,0001
ХС-ЛВП <1,2 ммоль/л у жен, <1,0 ммоль/л у муж, (%)	24,0	39,7	0,001
ТГ, ммоль/л, M±SD	1,60±1,16	2,14±1,43	0,0001
ТГ >1,7 ммоль/л, (%)	28,9	51,4	0,0001
Глюкоза, ммоль/л, M±SD	5,80±1,76	6,04±1,80	0,174
Повышенный уровень глюкозы плазмы натощак, (%)	17,6	14,9	0,461
Нарушение толерантности к глюкозе, (%)	7,3	11,5	0,132
Сахарный диабет, (%)	14,9	20,1	0,160
ИБС, (%)	22,9	23,2	0,949

Во время первичного осмотра врачом кардиологом пациентам с АГ назначалась антигипертензивная терапия согласно действующим рекомендациям

(2010 г.) [42]. Использовались следующие группы препаратов: иАПФ – эналаприл 5–10 мг; БРА – лозартан 50-100 мг; бета-адреноблокаторы – метопролола сукцинат 50–200 мг; БКК – амлодипин 5–10 мг; диуретики – индапамид ретард 1,5 мг. Выбор конкретного препарата осуществлялся в зависимости от преимуществ того или иного лекарственного средства в определенной клинической ситуации. При наличии у пациента таких патологических состояний как: ХСН, ИБС, нефропатия, протеинурия, альбуминурия, ГЛЖ, СД, метаболический синдром предпочтение отдавали блокаторам РААС. БКК преимущественно назначались пациентам с атеросклерозом, ИБС, ГЛЖ, изолированной систолической АГ (ИСАГ), метаболическим синдромом. Пациентам пожилым, с ИСАГ, ХСН назначали тиазидоподобный диуретик. В качестве стартовой терапии использовали 2 схемы лечения: первая – монотерапия для пациентов с низким и средним риском ССО; вторая – низкодозовая двухкомпонентная комбинация антигипертензивных препаратов для пациентов с высоким и очень высоким риском ССО.

Все больные АГ, в зависимости от применяемой терапии были рандомизированы на группы: получающие монотерапию блокаторами РААС – 35 человек (n=23 шорцев и n=12 не-шорцев), монотерапию БКК – 38 исследуемых (n=27 и n=11, соответственно), монотерапию диуретиком – 41 респондент (n=27 и n=14, соответственно), комбинацию иАПФ/БРА с БКК – 165 человек (n=96 и n=69, соответственно), комбинацию иАПФ/БРА с тиазидоподобным диуретиком – 203 пациента (n=116 и n=87, соответственно) и трехкомпонентную комбинацию, включающую иАПФ/БРА с БКК и диуретиком – 48 исследуемых (n=30 и n=18, соответственно). Группа бета-адреноблокаторов назначалась лицам с АГ в составе комбинированной терапии по определенным показаниям (ЧСС более 80 уд/мин, сопутствующая ИБС и ИМ в анамнезе, нарушения ритма сердца, ХСН) – 274 человека. В группе лиц, принимающих комбинацию иАПФ/БРА с БКК доля пациентов, получавших дополнительно бета-адреноблокатор составила 71,8 % (73,2 % шорцев и 70,4 % не-шорцев), в группе, принимающих комбинацию иАПФ/БРА с диуретиком – 64,8 % (66,1 % шорцев и 61,7 % не-шорцев), в группе,

принимающих тройную комбинацию антигипертензивных препаратов – 70,6 % (71,1 % шорцев и 70,0 % не-шорцев), соответственно ($p=0,684$).

На начальном этапе проспективного периода монотерапию любым из групп антигипертензивных препаратов получали 36,4 % (37,0 % коренного населения и 35,5 % некоренных представителей), комбинацию из двух препаратов – 63,6 % (63,0 % шорцев и 64,5 % не-шорцев). Динамическое наблюдение за пациентами и контроль выполнения полученных рекомендаций осуществлялись местным фельдшером с интервалом в 3-4 недели. Эффективность лечения оценивалась спустя 12 недель от начала терапии по снижению уровня АД до целевых значений – менее 140/90 мм рт. ст. При недостижении целевого уровня АД коррекция лечения проводилась врачом-кардиологом (по телефону). При отсутствии эффекта на фоне монотерапии к лечению добавляли второй антигипертензивный препарат; недостаточной эффективности низкодозовых двухкомпонентных схем пациентов переводили на полнодозовую терапию, при отсутствии эффекта от таковой добавляли третий антигипертензивный препарат. Все изменения в терапии пациентов с АГ фиксировались в индивидуальной карте больного. В конечном итоге монотерапию любым из групп антигипертензивных препаратов получали 21,5 % пациентов (24,1 % коренного населения и 17,5 % некоренных жителей), двухкомпонентную схему терапии – 69,4 % (66,5 % и 74,0 %, соответственно), трехкомпонентную схему – 9,1 % (9,4 % и 8,5 %, соответственно).

С целью контроля поражения органов-мишеней (ГЛЖ) у пациентов с АГ проводилось повторное обследование (клинический осмотр, запись электрокардиограммы (ЭКГ), проведение Эхо-КГ) через год и 5 лет с момента принятия их в исследование. В период с 2020 по 2022 гг. в связи с невозможностью проведения мероприятий по обследованию населения Горной Шории в условиях экспедиций, связанных с пандемией новой коронавирусной инфекции, данные инструментальных методов исследований (ЭКГ, Эхо-КГ) были взяты из медицинской документации, хранившейся на фельдшерско-акушерских пунктах и в амбулаториях участковых больниц. Регресс ГЛЖ у больных с

повышенным АД оценивали при уменьшении ИММЛЖ не менее чем на 10 % по сравнению с исходными значениями, для исключения межисследовательской вариабельности данных.

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.

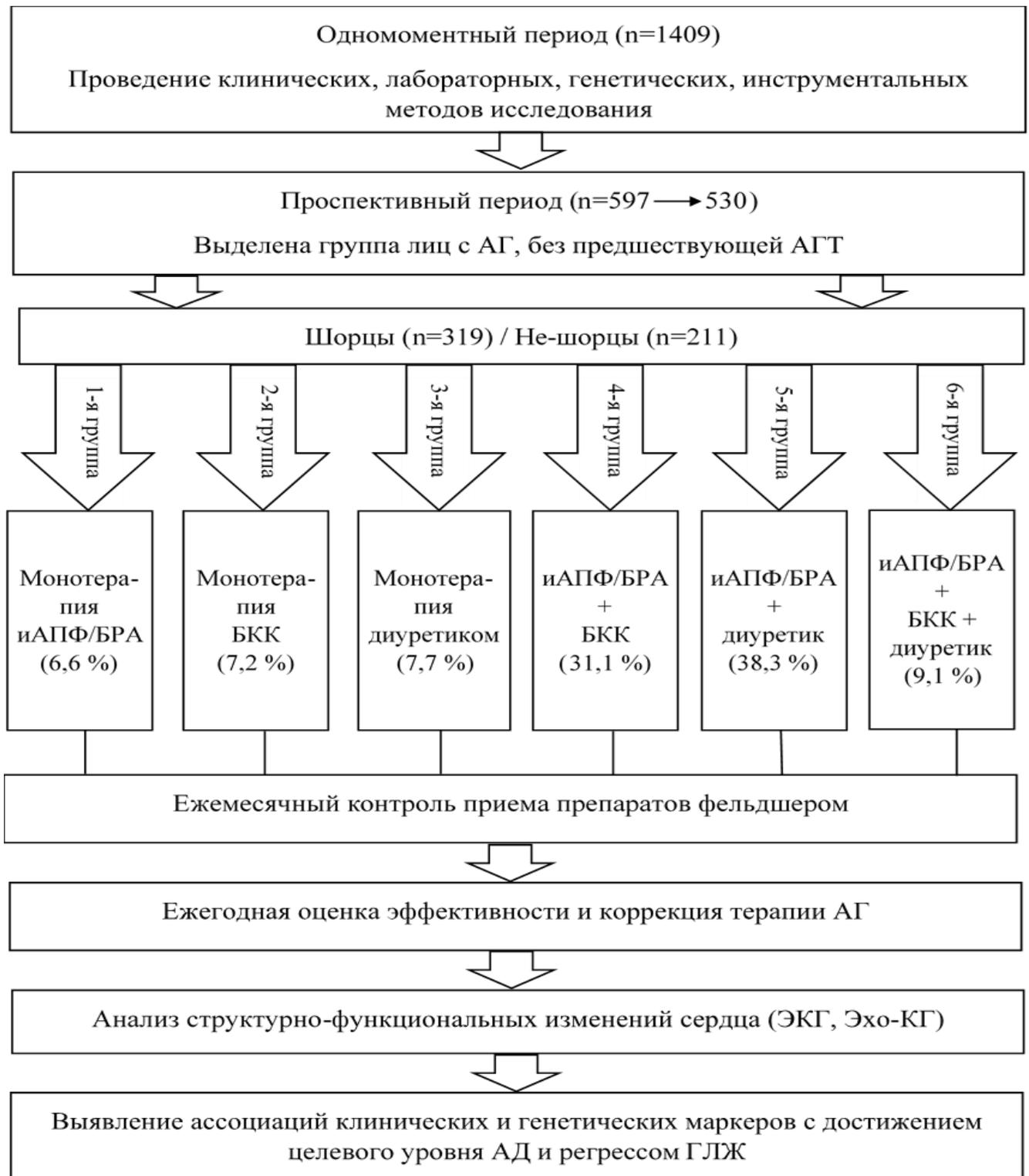


Рисунок 2 – Дизайн исследования

2.2 Клинические методы

В оба периода исследования обследование населения Горной Шории проводилось на базе фельдшерско-акушерских пунктов и в амбулаториях участковых больниц мультидисциплинарной бригадой специалистов. В первом периоде состоящей из: терапевта, кардиолога, эндокринолога, врача функциональной диагностики, лаборанта, регистратора, во втором периоде из – кардиолога, врача функциональной диагностики и лаборанта. Осмотры проводились по стандартной программе, включающей следующие этапы: 1 – анкетирование, с заполнением персональных данных (возраст, пол, национальность, наследственный статус, сведения о вредных привычках (курение, употребление алкоголя), анамнестические сведения, наличие хронических заболеваний, прием лекарственных средств), 2 – сбор жалоб и объективный осмотр обследуемых.

При проведении анализа анкет все респонденты были разделены по соответствующим группам: возрастным (младшая – 18-44 лет, средняя – 45-59 лет, старшая – 60 лет и старше), половым (мужчины и женщины) и этническим (коренные и некоренные жители). Курившими считали лиц, выкуривавших одну и более сигарет в день. Регистрация офисных значений АД проводилась согласно существующим методическим требованиям [11]. Перед осмотром врача запрещалось употребление кофе или крепкого чая в течение 1 часа до исследования АД, курение за 30 минут, прием лекарственных препаратов, повышающих АД, включая назальные и глазные капли. Измерение выполнялось в состоянии покоя после пятиминутного отдыха, в положении сидя, в удобной позе автоматическим прибором Omron (Япония). При этом рука исследуемого располагалась на уровне сердца на столе, манжета накладывалась на плечо на 2 см выше локтевого сгиба. Размер манжеты подбирался соответственно размеру руки обследуемого. АД регистрировали на каждой руке не менее двух раз с интервалом в 1 минуту, при разнице более 5 мм рт. ст. производилось дополнительное

измерение. Минимальное из трех значений АД принималось за конечное и с точностью до 2 мм рт. ст. полученные результаты заносились в анкету.

Диагностика АГ осуществлялась в соответствии с критериями ВНОК/РМОАГ (2010 г.): систолическое АД (САД) ≥ 140 мм рт.ст., диастолическое АД (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст., либо при приеме антигипертензивных препаратов, независимо от уровня АД [42].

Степень повышения АГ определялась согласно рекомендациям ВНОК/РМОАГ (2010 г.): 1-ая степень при САД равном 140-159 мм рт. ст. и/или ДАД – 90-99 мм рт.ст.; 2-ая степень при САД равном 160-179 мм рт. ст. и/или ДАД – 100-109 мм рт.ст.; 3-ая степень при САД ≥ 180 мм рт. ст. и/или ≥ 110 мм рт. ст. [42].

По длительности анамнеза АГ пациенты были распределены на три группы: до 5 лет, 5-10 лет и более 10 лет.

2.3 Антропометрические методы

1. Измерение массы тела выполнялось при помощи электронных медицинских весов, с точностью до 0,1 кг. Исследуемый находился в нижнем белье, без обуви, в положении стоя, руки свободно опущены вдоль туловища.

2. Рост испытуемых измерялся с помощью стадиометра с точностью до 0,5 см. Во время исследования пациенты стояли на полу с упором на обе ноги, без обуви и головного убора. Пятки, ягодицы, межлопаточное пространство и затылок соприкасались с вертикальной планкой ростомера, а голова располагалась так, чтобы козелок ушной раковины находился на одной высоте с наружным углом орбиты. Высота планки находилась на уровне темени и была перпендикулярна стене.

На основании полученных данных рассчитывали ИМТ, как отношение массы тела (кг) к квадрату роста пациента (m^2). Интерпретация показателей ИМТ

проводилась согласно классификации ВОЗ (1999 г.): нормальной считалась масса тела при значениях ИМТ до 24,9 кг/м²; избыточной – от 25 до 29,9 кг/м²; ожирение 1 степени – от 30 кг/м² до 34,9 кг/м²; ожирение 2 степени – от 35 до 39,9 кг/м²; ожирение 3 степени – от 40 кг/м² и более.

3. Измерение ОТ производилось при помощи сантиметровой ленты, в положении стоя, без обуви и верхней одежды, руки свободно опущены вдоль туловища. Сантиметровая лента располагалась по месту наименьшего диаметра между реберной дугой и подвздошным гребнем, перпендикулярно длинной оси тела и параллельно полу. Значения определялись с точностью до 0,1 см, после плавного выдоха. АО диагностировалось при ОТ ≥ 102 см у мужчин и ≥ 88 см у женщин.

2.4 Инструментальные методы

Регистрация ЭКГ в оба периода исследования осуществлялась на электрокардиографе «SCHILLER CARDIOVIT AT-2» в 12 стандартных отведениях, при скорости движения ленты 25 мм/сек. Пациент находился в положении лежа, после пятиминутного отдыха. Интерпретация результатов проводилась по Миннесотскому коду (2009 г.), двумя независимыми экспертами, с привлечением третьего специалиста в спорных случаях.

В первом периоде Эхо-КГ и доплер-Эхо-КГ выполняли на аппарате Medison Sonoace PICO. Визуализацию структур сердца проводили в стандартных эхокардиографических позициях в М- и 2D- режимах. Измерение размеров полостей и толщины стенок выполняли из парастеральной позиции по длинной оси ЛЖ, в М- режиме. В ходе исследования определяли следующие параметры: конечный диастолический размер, конечный систолический размер, толщина МЖП и ЗСЛЖ. На основании полученных данных рассчитывали массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по формуле R. V. Devereux [181]. ИММЛЖ рассчитывали по формуле: $\text{ИММЛЖ (г/м}^2\text{)} = \text{ММЛЖ(г)}/\text{ППТ(м}^2\text{)}$.

Во втором периоде исследования использовались данные Эхо-КГ и доплерэхокардиографии, проведенные на базе участковых поликлиник и больниц на аппарате Sonoscape S20 basic в период с 2020 по 2022 гг. Методика проведения и расчет перечисленных показателей был аналогичным вышеописанным методам первого периода исследования и не имел принципиальных отличий.

Диагностика ГЛЖ осуществлялась на основании интерпретации ЭКГ по Миннесотскому коду и/или показателя ИММЛЖ, определяемого по ЭхоКГ и доплер-Эхо-КГ (при наличии кодов 3-1 (амплитуда зубца R $> 26,0$ мм в отведении V5, V6 или амплитуда зубца R $> 20,0$ мм в любом из отведений I, II, III, aVF или амплитуда зубца R $> 12,0$ мм в отведении aVL) и/или 3-3 (амплитуда зубца R $> 15,0$ мм, но $\leq 20,0$ мм в I отведении; или амплитуда зубца R в V5 или V6 отведениях плюс зубца S в V1 > 35 мм); при ИММЛЖ > 115 г/м² у мужчин и > 95 г/м² у женщин по данным Эхо-КГ и доплер-Эхо-КГ).

2.5 Лабораторные методы

В первом периоде исследования кровь для биохимических исследований брали из локтевой вены после 8-14 ч голодания. В последующем путем центрифугирования в течение 20 минут при температуре $+4^{\circ}\text{C}$ получали сыворотку крови. Полученные образцы крови замораживались и хранились при отрицательной температуре. Биологический материал доставляли в лабораторию в контейнерах с жидким азотом, не допуская размораживания.

Определение показателей липидного профиля в сыворотке крови проводили с помощью стандартных тест-систем фирмы Thermo Fisher Scientific (Финляндия). Контроль качества анализов проводили в соответствии с требованиями Федеральной системы внешней оценки качества клинических лабораторных исследований. Наличие нарушений липидного обмена оценивали в соответствии с критериями ЕОК/ЕОА (2016 г.): общий холестерин $\geq 5,0$ ммоль/л; ХС-ЛПНП $\geq 3,0$

ммоль/л; ХС-ЛПВП у мужчин $<1,0$ ммоль/л, у женщин $<1,2$ ммоль/л; ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л. Группу пациентов с ДЛП формировали из обследованных, имеющих любое из перечисленных нарушений.

Уровень глюкозы крови определяли методом экспресс-диагностики (натошак и через 120 минут после приема 75 г глюкозы). Пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) проводился на фоне неограниченного питания в течение не менее 3-х дней до обследования (более 150 г углеводов в сутки) и обычной физической активности. Последний вечерний прием пищи должен был содержать 30–50 г углеводов. После забора крови натошак исследуемый не более чем за 5 минут выпивал 75 г безводной глюкозы растворенных в 250–300 мл воды. В процессе теста не разрешалось курение. Через 2 часа осуществлялся повторный забор крови. Критериями исключения к проведению ПГТТ были: острое заболевание; кратковременный прием препаратов, приводящих к гипергликемии (глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, тиазиды, бета-адреноблокаторы).

Нарушения углеводного обмена верифицировались на основании критериев диагностики представленным в таблице 2 [4]. Группу респондентов с нарушениями углеводного обмена формировали из обследованных, имеющих любое из нарушений: нарушение гликемии натошак, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), сахарный диабет (СД).

Таблица 2 – Критерии диагностики нарушений углеводного обмена, используемые при исследовании жителей Горной Шории

Показатель	Сахарный диабет	Нарушение толерантности к глюкозе	Нарушение гликемии натошак
Натошак	$\geq 6,1$ ммоль/л	$\leq 6,1$ ммоль/л	$> 5,6$ и $\leq 6,1$ ммоль/л
Через 2 часа после ПГТТ	$\geq 11,1$ ммоль/л	$\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л	$\leq 7,8$ ммоль/л

2.6 Генетические методы

В первом периоде исследования для молекулярно-генетического тестирования кровь забирали из локтевой вены натощак в вакуумные пробирки (Vacuette, Австрия), содержащие антикоагулянт К3EDTA (1,2 – 2,0 мг/мл крови). После наполнения пробирки её осторожно переворачивали 8-10 раз для полного перемешивания крови с реагентом. Образцы доставляли в лабораторию в сумках-холодильниках. Выделение ДНК из крови проводили методом фенол-хлороформной экстракции [79, 128].

В исследуемой популяции Горной Шории определены генотипы 7 вариантов однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) наиболее важных кандидатных генов АГ (таблица 3).

Определение полиморфных вариантов генов *ACE* (I/D, rs4340), *ADRB1* (с.145A>G, Ser49Gly, rs1801252), *ADRA2B* (I/D, rs28365031), *MTHFR* (с.677C>T, Ala222Val, rs1801133) и *NOS3* (VNTR, 4b/4a) выполняли на базе Межинститутского сектора молекулярной эпидемиологии и эволюции человека («Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины» – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск) с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) по методикам, описанным Snapir A. et al. (2003 г.), Lima J. J. et al. (2007 г.) и Salimi S. et al. (2006 г.).

Полиморфизм генов *AGT* (с.803T>C, rs699) и *AGTR1* (A1166C, rs5186) определяли методом ПЦР в режиме реального времени (РТ-ПЦР) на базе лаборатории геномной медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Генотипирование проводили на амплификаторе RT-PCR ViiA7 (Applied Biosystems, США) в 96-луночном формате TaqMan (аллель специфичная ПЦР с флюоресцентной детекцией результата в реальном времени) с использованием зондов, по

протоколу производителя (Applied Biosystems, США). Для контроля качества 10 % случайно отобранных образцов были повторно генотипированы.

Таблица 3 – Полиморфные генетические варианты у пациентов с артериальной гипертензией

Ген-кандидат (название, локализация на хромосоме)	Полиморфный маркер	Номер в междунар. классификации	Генотип	Кол-во генотипированных (шор./нешор.)
<i>ACE</i> (ген ангиотензинпревращающего фермента, в длинном плече хромосомы 17 в локусе 17q23)	I/D	rs4340	I/I	190/170
			I/D	
			D/D	
<i>AGT</i> (ген ангиотензиногена, в 1-й хромосоме, локусе q42-43)	с.803Т>С	rs699	T/T	205/121
			T/C	
			C/C	
<i>AGTR1</i> (ген рецептора 1-го типа к ангиотензиногену II, на длинном плече 3-й хромосомы 3q21-25)	A1166C	rs5186	A/A	229/122
			A/C	
			C/C	
<i>ADRB1</i> (ген β 1-адренорецептора, на хромосоме 10q24_26)	с.145А>G Ser49Gly	rs1801252	A/A	172/102
			A/G	
			G/G	
<i>ADRA2B</i> (ген α 2 β -адренорецептора, на 2-й хромосоме, не имеет интронов)	I/D	rs28365031	I/I	169/123
			I/D	
			D/D	
<i>MTHFR</i> (ген фермента 5,10-метилентетрагидрофолат редуктазы, на хромосоме 1p36.22.)	с.677С>Т Ala222Val	rs1801133	C/C	226/173
			C/T	
			T/T	
<i>NOS3</i> (ген эндотелиальной синтазы 3-го типа, на хромосоме 7q36.1)	4b/4a	VNTR, 4b/4a	4b/4b	194/154
			4b/4a	

Данные по распределению частот генотипов исследуемых генов-кандидатов у пациентов с АГ в зависимости от этнической принадлежности среди населения Горной Шории представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Распределение частот полиморфных вариантов генов *ACE*, *AGT*, *AGTR1*, *ADRB1*, *ADRA2B*, *MTHFR*, *NOS3* среди населения Горной Шории

Генотипы	Коренное население			Некоренное население			p (1vs3)
	Частота генотипов среди лиц с АГ	Частота генотипов среди лиц без АГ	p	Частота генотипов среди лиц с АГ	Частота генотипов среди лиц без АГ	p	
	1	2		3	4		
Ген <i>ACE</i> , rs4340							
I/I	70(41,4)	107(46,5)	0,311	22(23,4)	24(29,6)	0,351	0,003
I/D	72(42,6)	108(47,0)	0,388	57(60,6)	37(45,7)	0,048	0,005
D/D	27(16,0)	15(6,5)	0,002	15(16,0)	20(24,7)	0,150	0,997
Ген <i>AGT</i> , rs699							
T/T	29(22,8)	53(28,0)	0,300	13(31,7)	22(36,1)	0,649	0,254
T/C	59(46,5)	89(47,1)	0,912	16(39,0)	28(45,9)	0,492	0,405
C/C	39(30,7)	47(24,9)	0,253	12(29,3)	11(18,0)	0,183	0,862
Ген <i>AGTR1</i> , rs5186							
A/A	81(63,8)	140(74,1)	0,050	19(46,3)	32(52,5)	0,545	0,048
A/C	36(28,4)	47(24,9)	0,491	13(31,7)	28(45,9)	0,152	0,681
C/C	10(7,8)	2(1,1)	0,002	9(22,0)	1(1,6)	0,001	0,013
Ген <i>ADRB1</i> , rs1801252							
A/A	98(58,3)	109(47,6)	0,034	57(72,2)	58(69,9)	0,750	0,036
A/G	58(34,5)	95(41,5)	0,159	20(25,3)	22(26,5)	0,863	0,147
G/G	12(7,2)	25(10,9)	0,201	2(2,5)	3(3,6)	0,523	0,118
Ген <i>ADRA2B</i> , rs28365031							
I/I	51(30,7)	62(27,0)	0,413	36(44,4)	39(48,2)	0,636	0,034
I/D	79(47,6)	110(47,8)	0,963	28(34,6)	34(42,0)	0,332	0,053
D/D	36(21,7)	58(25,2)	0,415	17(21,0)	8(9,8)	0,050	0,900
Ген <i>MTHFR</i> , rs1801133							
C/C	120(71,0)	184(80,0)	0,037	48(59,3)	48(59,3)	1,000	0,064
C/T	45(26,6)	41(17,8)	0,035	22(27,2)	29(35,8)	0,236	0,929
T/T	4(2,4)	5(2,2)	0,577	11(13,5)	4(4,9)	0,051	0,001
Ген <i>NOS3</i> , VNTR, 4b/4a							
4b/4b	126(75,4)	183(79,2)	0,373	52(59,8)	53(65,4)	0,449	0,010
4b/4a	38(22,8)	46(19,9)	0,493	23(26,4)	26(32,1)	0,420	0,514
4a/4a	3(1,8)	2(0,9)	0,351	12(13,8)	2(2,5)	0,007	0,0001

Согласно данным литературы, генотипы I/I гена *ACE*, T/T гена *AGT*, A/A гена *AGTR1*, G/G гена *ADRB1*, I/I гена *ADRA2B*, C/C гена *MTHFR*, 4b/4b гена *NOS3* считали прогностически «благоприятными» генотипами, а генотипы D/D, C/C, C/C, A/A, D/D, T/T и 4a/4a соответствующих генов – прогностически «неблагоприятными», мутантными или минорными.

2.7 Методы статистического анализа

Статистический анализ, полученных в ходе исследования данных проведен с применением прикладной программы «Statistica 10.0» (StatSoft Inc., США).

При математической обработке результатов использовались методы параметрической и непараметрической статистики. Предварительно проводили оценку принадлежности совокупностей данных к нормальному распределению при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. При распределении близком к нормальному, и при равенстве дисперсий в сравниваемых группах использовались параметрические критерии, при распределении показателей отличным от нормального – непараметрические аналоги.

Количественные показатели описывали при помощи среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$), качественные – с помощью частот (%) вариантов. Для оценки статистической значимости различий количественных показателей между двумя группами использовали t-критерий Стьюдента для параметрических данных и критерий Манна-Уитни – для непараметрических. В случае трех и более групп сравнения использовался дисперсионный анализ с последующим апостериорным сравнением средних критерием наименьшей значимой разницы (параметрический) и критерий Краскела-Уоллиса с последующим апостериорным сравнением средних критерием Манна-Уитни (непараметрический) с поправкой Бонферрони для множественных сравнений. Для сравнения качественных признаков строились таблицы сопряженности с

последующим расчетом критерия χ^2 Пирсона. При наличии в любой из клеток таблицы сопряженности числа наблюдений менее 5, использовали точный критерий Фишера, указывали величину p для двухстороннего его варианта.

Для комплексной оценки факторов сердечно-сосудистого риска (негенетических и генетических) АГ использовали многофакторный анализ. Проведение данного анализа осуществлялось с помощью построения многофакторной логистической регрессии. Отбор переменных для включения в модель проводился методом обратного шагового отбора, рассматривались как главные эффекты (отдельные переменные), так и взаимодействие факторов. Результаты регрессионного анализа представлены скорректированными отношениями шансов (ОШ), их 95 % доверительным интервалом (ДИ) и статистической значимостью (применялся тест Вальда). После построения многофакторной модели были проведены апостериорные сравнения с помощью построения соответствующих контрастов для различных схем терапии между собой, применялся пакет «Emmeans» [203]. Все расчеты проводились в статистической среде R (v.4.3.2, лицензия GNU GPL2).

Модель прогноза вероятности положительного исхода на основе клинических факторов риска с учётом схемы терапии рассчитана уравнением (1):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\% \quad (1)$$

$$z = 0,55 - 0,49 * X_{\text{АБД}} - 0,48 * X_{\text{ДЛП}} - 0,57 * X_{\text{ЭТН}} + 1,54 * X_{\text{РААС(-ОЖ)}} + 0,85 * X_{\text{РААС_БКК(-ОЖ)}} + 0,36 * X_{\text{РААС_Д(-ОЖ)}} - 2,29 * X_{\text{РААС(+ОЖ)}} + 0,93 * X_{\text{РАА_СБКК(+ОЖ)}} + 0,84 * X_{\text{РААС_Д(+ОЖ)}}$$

где P – вероятность положительного исхода терапии (%), $X_{\text{АБД}}$ – наличие АО (0 – нет, 1 – да), $X_{\text{ДЛП}}$ – наличие ДЛП (0 – нет, 1 – да), $X_{\text{ЭТН}}$ – этническая принадлежность (0 – некоренное население, 1 – коренное население), $X_{\text{РААС(-ОЖ)}}$ – монотерапия блокатором РААС у пациентов без ожирения (0 – нет, 1 – да), $X_{\text{РААС_БКК(-ОЖ)}}$ – терапия блокатором РААС+БКК у пациентов без ожирения (0 – нет, 1 – да), $X_{\text{РААС_Д(-ОЖ)}}$ – терапия блокатором РААС+диуретик у пациентов без ожирения (0 – нет, 1 – да), $X_{\text{РААС(+ОЖ)}}$ – монотерапия блокатором РААС у пациентов с ожирением (0 – нет, 1 – да), $X_{\text{РААС_БКК(+ОЖ)}}$ – терапия блокатором РААС+БКК у пациентов с ожирением (0 – нет, 1 – да),

$X_{РААС_Д(+ОЖ)}$ – терапия блокатором РААС+диуретик у пациентов с ожирением (0 – нет, 1 – да).

Модель прогноза вероятности положительного исхода на основе клинических и генетических факторов риска с учётом схемы терапии рассчитана при помощи уравнения (2):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\% \quad (2)$$

$$z = -0,77 - 4,09 * X_{АСЕ(+ОЖ)} + 1,46 * X_{AGTR(-ЭТН)} + 1,37 * X_{AGTR(+ЭТН)} + 2,18 * X_{РААС(-ОЖ)} + \\ + 0,45 * X_{РААС_БКК(-ОЖ)} - 0,24 * X_{РААС_Д(-ОЖ)} - 2,11 * X_{РААС(+ОЖ)} - 1,47 * X_{РАА_СБКК(+ОЖ)} + \\ + 1,09 * X_{РААС_Д(+ОЖ)}$$

где P – вероятность положительного исхода терапии (%), $X_{АСЕ(+ОЖ)}$ – наличие генотипа I/I гена *ACE* у пациентов с ожирением (0 – нет, 1 – да), $X_{AGTR(-ЭТН)}$ – наличие генотипа A/A гена *AGTR1* у некоренного жителя (0 – нет, 1 – да), $X_{AGTR(+ЭТН)}$ – наличие генотипа A/A гена *AGTR1* у коренного жителя (0 – нет, 1 – да), $X_{РААС(-ОЖ)}$ – монотерапия блокатором РААС у пациентов без ожирения (0 – нет, 1 – да), $X_{РААС_БКК(-ОЖ)}$ – терапия блокатором РААС+БКК у пациентов без ожирения (0 – нет, 1 – да), $X_{РААС_Д(-ОЖ)}$ – терапия блокатором РААС+диуретик у пациентов без ожирения (0 – нет, 1 – да), $X_{РААС(+ОЖ)}$ – монотерапия блокатором РААС у пациентов с ожирением (0 – нет, 1 – да), $X_{РААС_БКК(+ОЖ)}$ – терапия блокатором РААС+БКК у пациентов с ожирением (0 – нет, 1 – да), $X_{РААС_Д(+ОЖ)}$ – терапия блокатором РААС+диуретик у пациентов с ожирением (0 – нет, 1 – да)

Ассоциации между ремоделированием миокарда левого желудочка и особенностями течения АГ, факторами сердечно-сосудистого риска анализировали при помощи логистического регрессионного анализа. При этом оценивались ОШ и 95 % ДИ, для устранения возможного модифицирующего влияния вводились переменные «возраст» и «пол». В регрессионном анализе переменные кодировались как: 0 – нет, 1 – есть.

Различия считались статистически значимыми, если вероятность отклонения нулевой гипотезы (p) была меньше 0,05.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Эффективность антигипертензивной терапии у населения Горной Шории в зависимости от этнической принадлежности

У представителей разных этносов в результате приобретения с течением времени множества генетических мутаций определились национальные особенности, которые характеризовали не только персональную специфику заболеваний, но и могли ассоциироваться с эффективностью лечения [105, 123, 152]. Одним из наиболее важных доказательств необходимости учета этногенетических факторов в клинической практике и экспериментальной медицине является вариабельность фармакологического ответа на лекарственные препараты у лиц различных национальностей.

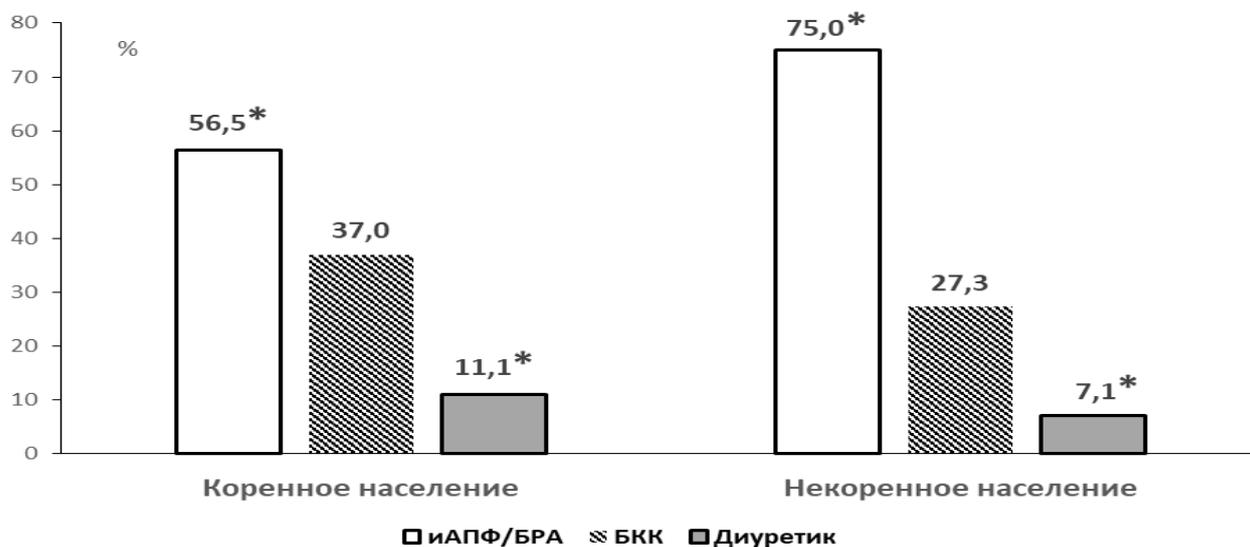
Среди населения Горной Шории монотерапию любым из групп антигипертензивных препаратов получали 24,1 % коренного населения и 17,5 % некоренных представителей ($p=0,070$). При этом в обеих изучаемых когортах отличий в частоте назначения лекарственных средств для лечения АГ не выявлено. Так, монотерапию блокатором РААС среди шорцев получали 7,2 % пациентов по сравнению с некоренной этнической группой – 5,7 % ($p=0,490$), монотерапию БКК – 8,4 % против 5,2 % ($p=0,156$), монотерапию диуретиком – 8,5 % против 6,6 % ($p=0,440$), соответственно. Однако, только на фоне монотерапии иАПФ/БРА получено статистически значимое снижение уровней САД и ДАД у лиц с АГ обеих национальностей: у шорцев – на $16,2 \pm 23,6$ мм рт. ст. ($p=0,006$) и на $12,6 \pm 16,1$ мм рт. ст. ($p=0,006$); у некоренных жителей соответственно – на $9,3 \pm 11,4$ мм рт. ст. ($p=0,043$) и $8,6 \pm 12,8$ мм рт. ст. ($p=0,043$). Применение в качестве лечения АГ монотерапии БКК или диуретиком не приводило к значимой положительной динамике уровня АД (таблица 5).

Таблица 5 – Динамика показателей артериального давления на фоне монотерапии различными классами антигипертензивных препаратов

Этнос	Динамика АД	Терапия		
		иАПФ/БРА	БКК	Диуретик
Коренное население	САД первично	160,7±18,9	149,5±18,2	151,0±14,1
	САД повторно	144,5±17,7	143,4±14,4	150,8±12,1
	Среднее снижение САД	16,2±23,6	6,1±16,3	0,1±16,0
	р	0,006	0,065	0,677
	ДАД первично	98,9±11,2	90,7±10,7	92,9±10,4
	ДАД повторно	86,3±9,8	87,4±8,7	90,9±5,1
	Среднее снижение ДАД	12,6±16,1	3,2±10,8	2,0±11,9
	р	0,006	0,153	0,823
Некоренное население	САД первично	150,9±14,2	136,8±10,3	158,0±17,9
	САД повторно	141,7±5,8	134,5±11,7	153,1±15,2
	Среднее снижение САД	9,3±11,4	2,3±16,2	5,2±10,6
	р	0,043	0,343	0,228
	ДАД первично	92,8±11,4	86,4±6,7	93,0±7,6
	ДАД повторно	84,2±3,4	80,5±7,6	92,0±6,1
	Среднее снижение ДАД	8,6±12,8	5,9±11,4	1,0±7,3
	р	0,043	0,724	0,773

Межэтнических особенностей в эффективности различных групп антигипертензивных препаратов в виде монотерапии выявлено не было. По результатам исследования установлено, что у представителей обеих национальностей использование группы иАПФ/БРА ассоциировано с большим процентом достижения целевого уровня АД. Напротив, прием диуретика в виде монотерапии определял низкую эффективность проводимой терапии. Так, у шорцев класс иАПФ/БРА оказался эффективным в 56,5 % случаев против БКК – в 37,0 % случаев или диуретиков – в 11,1% случаев [ОШ=4,10; 95 % ДИ (1,46-11,53), $p=0,006$]. В некоренной этнической группе на фоне терапии с использованием только иАПФ/БРА целевых значений АД достигали 75,0 %

респондентов в сравнении с монотерапией БКК – 27,3 % или диуретиком – 7,1 % [ОШ=15,75; 95 % ДИ (2,91-85,22), $p=0,0008$] (рисунок 3).



*– $p \leq 0,05$

Рисунок 3 – Частота достижения целевых уровней артериального давления на фоне монотерапии различными классами антигипертензивных препаратов

Комбинированную антигипертензивную терапию среди населения Горной Шории получали большинство респондентов обеих этнических групп: 75,9 % представителей коренного этноса и 82,5 % некоренного населения ($p=0,070$). Из них комбинацию блокатор РААС с БКК принимали 30,1 % шорцев и 32,7 % некоренных жителей ($p=0,701$), комбинацию блокатор РААС с диуретиком соответственно – 36,4 % и 41,2 % ($p=0,102$), комбинацию блокатор РАСС с БКК и диуретиком – 9,4 % и 8,5 % ($p=0,732$). Сравнительный анализ динамики АД на фоне различных комбинаций антигипертензивных препаратов у представителей обеих национальных групп установил статистически значимое снижение цифр АД, получавших как комбинацию иАПФ/БРА с БКК, так и иАПФ/БРА с диуретиком. Так, среди шорцев первой группы уровень САД снизился на $13,0 \pm 16,6$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$), ДАД – на $7,2 \pm 10,6$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$); во второй группе – на $14,2 \pm 19,1$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$) и на $6,8 \pm 12,1$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$), соответственно. Среди лиц некоренной национальности, получавших

комбинацию иАПФ/БРА с БКК динамика снижения САД составила $9,4 \pm 17,7$ мм рт. ст. ($p=0,0009$), ДАД – $5,8 \pm 12,6$ мм рт. ст. ($p=0,005$); среди лиц, получавших иАПФ/БРА с диуретиком соответственно – $11,7 \pm 17,1$ мм рт. ст. ($p<0,0001$) и $7,4 \pm 12,2$ мм рт. ст. ($p<0,0001$). На фоне применения тройной комбинации антигипертензивных препаратов иАПФ/БРА с БКК и диуретиком также получен хороший гипотензивный ответ: у шорцев уровень САД в среднем снизился на $30,7 \pm 17,3$ мм рт. ст. ($p<0,0001$), ДАД – на $16,4 \pm 10,0$ мм рт. ст. ($p<0,0001$); у некоренных жителей – на $30,0 \pm 14,5$ мм рт. ст. ($p<0,0001$) и на $19,2 \pm 9,7$ мм рт. ст. ($p<0,0001$), соответственно (таблица 6).

Таблица 6 – Динамика показателей артериального давления на фоне лечения различными комбинациями антигипертензивных препаратов

Этнос	Динамика АД	Терапия		
		иАПФ/БРА + БКК	иАПФ/БРА + диуретик	иАПФ/БРА + БКК + диуретик
Коренное население	САД первично	$161,5 \pm 19,2$	$156,8 \pm 18,3$	$159,4 \pm 16,9$
	САД повторно	$148,5 \pm 18,8$	$142,6 \pm 18,9$	$128,7 \pm 8,4$
	Среднее снижение САД	$13,0 \pm 16,6$	$14,2 \pm 19,1$	$30,7 \pm 17,3$
	p	0,0001	0,0001	0,0001
	ДАД первично	$92,7 \pm 11,9$	$92,2 \pm 9,9$	$94,3 \pm 9,6$
	ДАД повторно	$85,5 \pm 10,6$	$85,4 \pm 9,0$	$77,9 \pm 3,5$
	Среднее снижение ДАД	$7,2 \pm 10,6$	$6,8 \pm 12,1$	$16,4 \pm 10,0$
	p	0,0001	0,0001	0,0001
Некоренное население	САД первично	$149,0 \pm 20,3$	$151,5 \pm 16,9$	$156,7 \pm 13,8$
	САД повторно	$139,6 \pm 18,8$	$136,8 \pm 15,2$	$126,7 \pm 7,7$
	Среднее снижение САД	$9,4 \pm 17,7$	$11,7 \pm 17,1$	$30,0 \pm 14,5$
	p	0,0009	0,0001	0,0001
	ДАД первично	$89,1 \pm 13,6$	$91,5 \pm 12,3$	$95,0 \pm 10,4$
	ДАД повторно	$84,0 \pm 9,2$	$84,1 \pm 8,7$	$75,8 \pm 4,8$
	Среднее снижение ДАД	$5,8 \pm 12,6$	$7,4 \pm 12,2$	$19,2 \pm 9,7$
	p	0,005	0,0001	0,0001

У пациентов с АГ среди населения Горной Шории преимуществ в эффективности той или иной двойной комбинации препаратов не выявлено. В когорте шорцев, принимавших комбинацию иАПФ/БРА с БКК, целевого уровня АД достигали 50,7 % респондентов по сравнению с группой лиц, принимавших иАПФ/БРА с диуретиком, где целевых значений АД достигли 47,5 % исследуемых [ОШ=1,14; 95 % ДИ (0,64-2,01), $p=0,661$]. В некоренной этнической группе соответственно – 52,3 % против 64,3 % [ОШ=0,61; 95 % ДИ (0,30-1,23), $p=0,166$]. Лечение тройной комбинированной схемой, включавшей блокатор РААС с БКК и диуретиком, продемонстрировало высокую эффективность в достижении целевых цифр АД, как среди представителей коренного этноса (93,3 %), так среди некоренных жителей (94,4 %) [ОШ=0,82; 95 % ДИ (0,07-9,78), $p=0,687$] (рисунок 4).

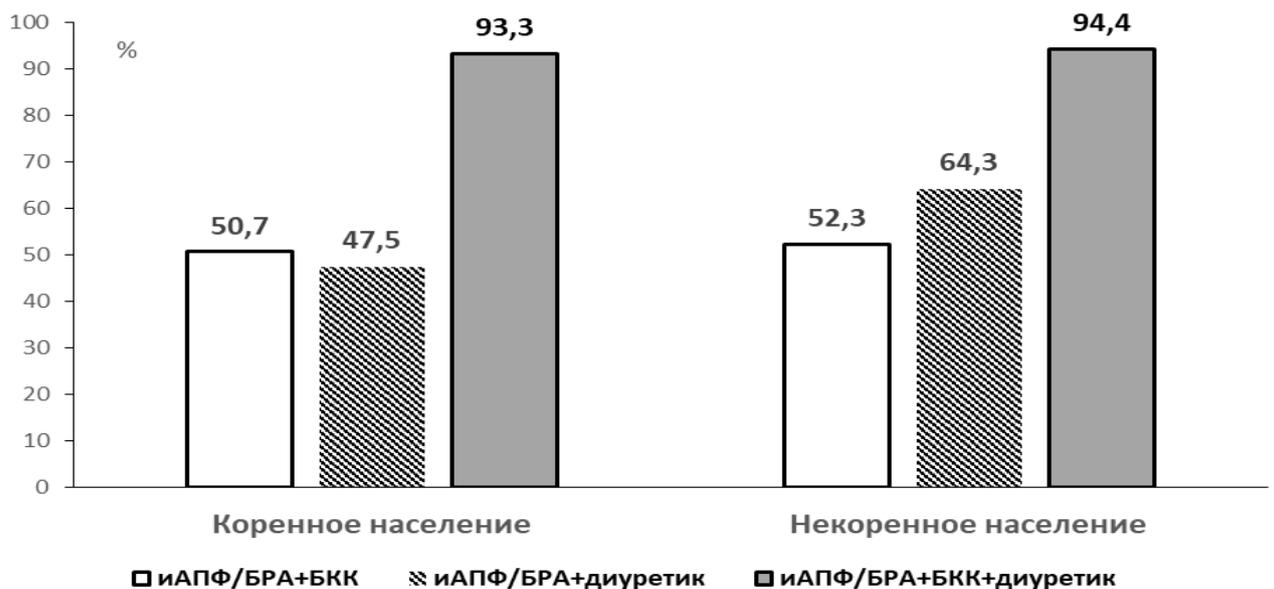


Рисунок 4 – Частота достижения целевых уровней артериального давления на фоне лечения различными комбинациями антигипертензивных препаратов

Таким образом, установлено, что у населения Горной Шории обеих национальных когорт наиболее результативным оказалось применение монотерапии блокаторами РААС в сравнении с монотерапией другими классами антигипертензивных средств (БКК или диуретика). Высокая терапевтическая

эффективность данного класса препаратов подтверждена результатами многочисленных исследований [49, 81]. Однако, следует отметить, что в настоящее время применение лекарственных средств в виде монотерапии показано весьма ограниченному числу пациентов с АГ. Большинству же больных с повышенным АД для эффективного его контроля необходимо назначение комбинированной антигипертензивной терапии. Результаты настоящей работы согласуются с данными большинства сравнительных исследований, демонстрирующих сопоставимую антигипертензивную эффективность данных комбинаций [67, 77, 132]. Применение тройной комбинации препаратов в лечении АГ в представленной выборке также доказало высокий процент достижения целевого уровня АД независимо от этнической принадлежности. Полученные результаты согласуются с данными литературы [55, 135].

3.2 Фенотипические особенности, определяющие эффективность антигипертензивной терапии у коренного и некоренного населения Горной Шории

Эффективность антигипертензивной терапии зависит от особенностей фенотипа пациентов с АГ. Доказано, что наличие у больных с повышенным уровнем АД сопутствующей патологии увеличивает частоту ССО, ухудшает прогноз и снижает эффективность лечения [53, 54, 61, 62, 141]. Распространенность дополнительных факторов риска в российской популяции весьма высока. По данным исследования ЭССЕ-РФ частота ожирения в целом составляет 29,7 %, повышенного уровня холестерина – более 50,0 %, гипергликемии – 24,6 %, что в совокупности с возрастным и гендерным факторами повышает уровень сердечно-сосудистого риска у пациентов даже с первой степенью АГ до высокого [6, 15, 45, 112]. Кроме того, по данным литературы, в настоящее время наиболее часто пациенты имеют не один фактор

риска, а их ассоциацию, что осложняет подбор оптимальной фармакотерапии у пациентов с АГ [46, 72, 87]. При этом, ранее установлены отличия частоты встречаемости перечисленных факторов риска среди населения Горной Шории. Так, распространенность ожирения у коренных жителей оказалась ниже по сравнению с некоренными: 16,1 % против 38,7 % ($p < 0,0001$), также как, абдоминального типа ожирения – 37,2 % против 55,9 % ($p < 0,0001$), ДЛП – 73,1 % против 83,0 % ($p = 0,001$) и нарушений углеводного обмена – 34,0 % против 51,3 % ($p < 0,0001$), соответственно [17]. Таким образом, наличие дополнительных факторов риска диктует необходимость особых подходов к гипотензивной терапии у данной категории больных с учетом их этнической принадлежности.

3.2.1 Эффективность монотерапии различными классами антигипертензивных препаратов в зависимости от фенотипических признаков

Проспективное исследование в двух этнических когортах показало, что монотерапия блокатором РААС приводит к статистически значимому снижению уровня АД только у лиц, не имеющих других дополнительных факторов риска. Так, в когорте шорцев без ожирения, получающих в качестве лечения АГ монотерапию иАПФ/БРА динамика цифр САД составила $22,1 \pm 24,0$ мм рт. ст. ($p = 0,015$), ДАД – $14,5 \pm 16,7$ мм рт. ст. ($p = 0,024$); в некоренной этнической группе соответственно – $14,4 \pm 8,2$ мм рт. ст. ($p = 0,013$) и $9,9 \pm 8,6$ мм рт. ст. ($p = 0,013$). У шорцев в группе пациентов с АГ и нормальной ОТ на фоне монотерапии блокатором РААС динамика по цифрам САД составила $14,5 \pm 22,1$ мм рт. ст. ($p = 0,043$), по цифрам ДАД – $16,0 \pm 16,1$ мм рт. ст. ($p = 0,027$); среди некоренных жителей соответственно – $14,4 \pm 8,2$ мм рт. ст. ($p = 0,013$) и $9,9 \pm 8,6$ мм рт. ст. ($p = 0,013$). У лиц с АГ без ДЛП обеих национальных когорт, получавших монотерапию иАПФ/БРА получено статистически значимое снижение АД: у шорцев динамика САД составила $24,5 \pm 17,8$ мм рт. ст. ($p = 0,013$), ДАД – $22,6 \pm 7,7$ мм рт. ст. ($p = 0,013$); у некоренных жителей соответственно – $15,8 \pm 9,2$ мм рт. ст.

($p=0,041$) и $11,3\pm 9,7$ мм рт. ст. ($p=0,041$). В группе коренного этноса без нарушений углеводного обмена на фоне монотерапии иАПФ/БРА уровень САД снизился на $14,9\pm 22,7$ мм рт. ст. ($p=0,043$), уровень ДАД – на $14,1\pm 14,8$ мм рт. ст. ($p=0,009$); в некоренной национальной когорте соответственно – на $12,2\pm 10,9$ мм рт. ст. ($p=0,046$) и на $11,6\pm 13,2$ мм рт. ст. ($p=0,046$) (таблица 7).

При этом установлено, что при наличии у пациентов с АГ любого из перечисленных дополнительного фактора риска применение антигипертензивных средств в режиме монотерапии не приводит к значимой динамике уровня АД (таблица 7).

При сравнении эффективности монотерапии различными группами антигипертензивных препаратов, установлена высокая эффективность блокаторов РААС в достижении целевого уровня АД у лиц без ожирения обеих национальных когорт. Напротив, применение диуретика в качестве монотерапии у данной категории лиц характеризовалось низкой терапевтической эффективностью. Так, у шорцев с нормальным ИМТ на фоне монотерапии иАПФ/БРА целевых значений АД достигали 70,6 % респондентов в сравнении с монотерапией БКК – 43,7 % или диуретиком – 14,3 % [ОШ=6,48; 95 % ДИ (1,82-23,09), $p=0,002$] соответственно. У некоренных жителей соответственно – 87,5 % против 50,0 % и 12,5 % [ОШ=21,00; 95 % ДИ (1,78-248,11), $p=0,010$]. В группе пациентов с сочетанием АГ и ожирения обеих национальностей ассоциаций между принимаемой монокомпонентной терапией АГ и достижением целевого уровня АД не выявлено (рисунок 5).

Аналогичные результаты были получены в группе пациентов с АГ и АО. Так, у шорцев без АО эффективность терапии иАПФ/БРА составила 76,9 % в отличие от монотерапии БКК – 22,2 % или монотерапии диуретиком – 10,5 % [ОШ=20,00; 95 % ДИ (3,77-106,12), $p=0,0002$]. У лиц некоренной национальности соответственно – 87,5 %, 100 % и 0 % [ОШ=21,00; 95 % ДИ (1,50-293,27), $p=0,020$]. Несмотря на высокий процент достижения целевых значений АД при применении БКК ассоциации не достигали статистической значимости вследствие небольшого объема наблюдаемой группы (рисунок 6).

Таблица 7 – Динамика показателей артериального давления на фоне монотерапии различными классами антигипертензивных препаратов в зависимости от фенотипических особенностей

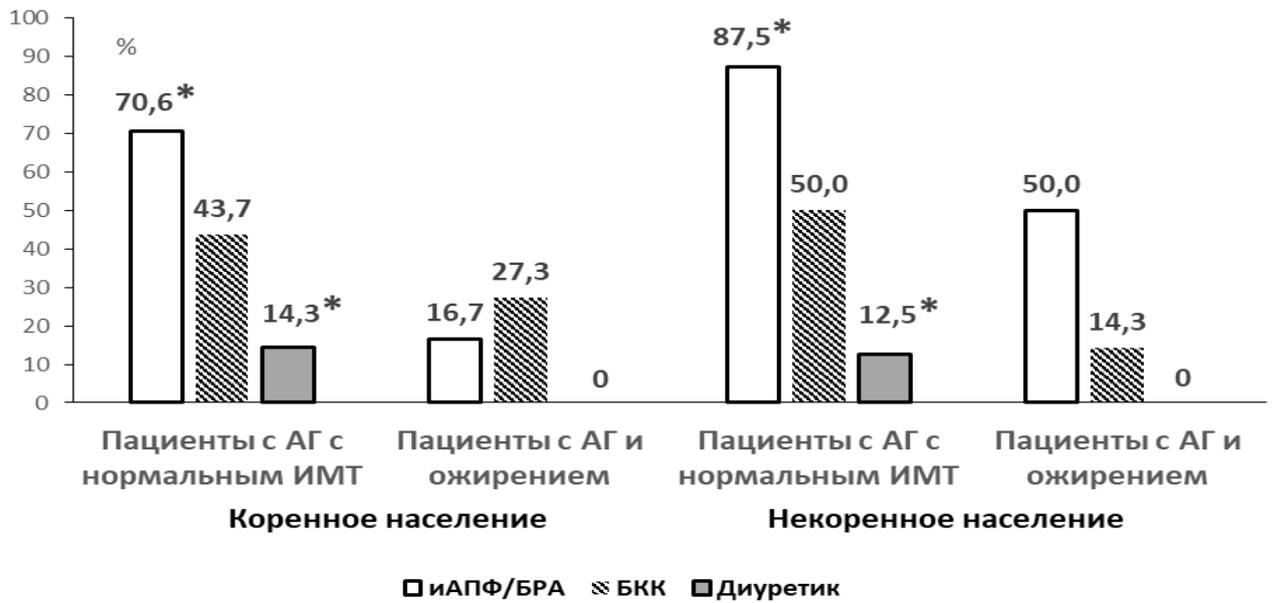
Фактор риска	Категория пациентов	Динамика АД	Коренное население			Некоренное население		
			иАПФ/БРА	БКК	Диуретик	иАПФ/БРА	БКК	Диуретик
Ожирение	Без ожирения	САД первично	164,4±20,3	146,6±14,3	151,5±15,0	155,6±12,4	136,3±10,3	160,5±22,8
		САД повторно	142,3±19,8	139,8±15,6	147,1±10,6	141,3±6,4	126,3±9,5	158,0±17,6
		Среднее снижение САД	22,1±24,0	6,8±16,7	4,3±12,9	14,4±8,2	10,0±19,1	3,1±11,3
		р	0,015	0,061	0,239	0,013	0,617	0,683
		ДАД первично	99,5±11,9	86,9±10,0	93,7±11,3	92,5±7,1	87,5±5,0	94,6±9,1
		ДАД повторно	85,1±10,6	84,5±8,6	90,4±5,3	82,6±3,1	77,5±9,6	93,9±7,4
		Среднее снижение ДАД	14,5±16,7	2,4±12,0	3,3±12,8	9,9±8,6	10,0±14,1	0,8±8,9
		р	0,024	0,423	0,606	0,013	0,617	0,724
	АГ и ожирение	САД первично	150,3±9,0	153,8±22,9	149,2±11,1	141,5±14,5	137,1±11,1	154,7±9,1
		САД повторно	150,8±8,0	148,6±11,0	163,7±7,9	142,5±5,0	139,3±10,6	146,7±8,8
		Среднее снижение САД	-0,5±12,8	5,2±16,4	-14,5±18,1	-1,0±10,5	-2,1±13,8	8,0±9,7
		р	0,371	0,724	0,221	0,617	0,683	0,371
		ДАД первично	97,0±9,7	96,3±9,4	90,0±6,3	93,3±18,9	85,7±7,9	90,8±4,9
		ДАД повторно	89,8±6,5	91,5±7,4	92,7±4,4	87,3±1,5	82,1±6,4	89,5±2,3
Среднее снижение ДАД		7,2±14,1	4,5±9,1	-2,7±6,9	6,0±20,3	3,6±9,9	1,3±5,4	
р		0,221	0,343	0,371	0,617	0,617	0,617	
АО	Без АО	САД первично	154,4±11,3	146,7±17,5	153,4±13,7	155,6±12,4	145,0±0,0	165,8±25,0
		САД повторно	139,9±18,2	137,2±15,8	148,7±11,0	141,3±6,4	120,0±0,0	161,5±18,5
		Среднее снижение САД	14,5±22,1	9,4±11,8	4,7±12,0	14,4±8,2	25,0±0,0	5,2±14,7
		р	0,043	0,077	0,211	0,013	0,480	0,683

Продолжение таблицы 7

Фактор риска	Категория пациентов	Динамика АД	Коренное население			Некоренное население			
			иАПФ/БРА	БКК	Диуретик	иАПФ/БРА	БКК	Диуретик	
АО	Без АО	ДАД первично	101,2±9,5	82,2±10,6	94,4±11,5	92,5±7,1	90,0±0,0	97,2±9,2	
		ДАД повторно	85,2±10,0	82,3±8,3	90,5±4,4	82,6±3,1	70,0±0,0	95,2±5,3	
		Среднее снижение ДАД	16,0±16,1	-0,1±11,4	3,9±13,3	9,9±8,6	20,0±0,0	2,0±6,8	
		р	0,027	0,724	0,423	0,013	0,480	0,683	
	АГ и АО	САД первично	168,9±23,9	150,9±18,9	145,3±14,3	141,5±14,5	135,0±10,6	152,1±7,6	
		САД повторно	150,5±16,1	146,5±12,9	155,9±13,8	142,5±5,0	137,8±10,3	146,9±8,8	
		Среднее снижение САД	18,4±26,5	4,4±18,2	-10,6±19,7	-1,0±10,5	-2,8±13,0	5,3±7,3	
		р	0,114	0,423	0,289	0,617	0,724	0,371	
		ДАД первично	95,8±13,0	94,9±8,0	89,4±6,8	93,3±18,9	85,6±7,3	89,9±4,6	
		ДАД повторно	87,7±9,9	89,9±8,0	92,0±6,6	87,3±1,5	82,8±6,2	89,6±5,7	
		Среднее снижение ДАД	8,1±15,8	4,9±10,4	-2,6±6,0	6,0±20,3	2,8±10,0	0,3±8,1	
		р	0,182	0,211	0,221	0,617	0,683	0,683	
	ДЛП	Без ДЛП	САД первично	154,6±7,6	141,0±17,5	157,1±12,5	157,5±12,5	143,8±9,5	172,5±25,0
			САД повторно	130,1±14,2	130,4±12,2	151,0±18,7	141,7±4,1	135,0±12,2	162,5±18,9
Среднее снижение САД			24,5±17,8	10,6±13,9	6,1±19,1	15,8±9,2	8,8±11,1	10,0±8,2	
р			0,013	0,134	0,450	0,041	0,248	0,248	
ДАД первично			102,0±3,3	85,0±8,7	96,4±11,8	93,3±8,2	90,0±8,2	98,3±10,9	
ДАД повторно			79,4±7,3	81,2±6,5	88,6±5,5	82,0±3,3	81,3±8,5	92,5±5,0	
Среднее снижение ДАД			22,6±7,7	3,8±7,3	7,9±13,6	11,3±9,7	8,8±10,3	5,8±6,8	
р			0,013	0,371	0,450	0,041	0,480	0,480	

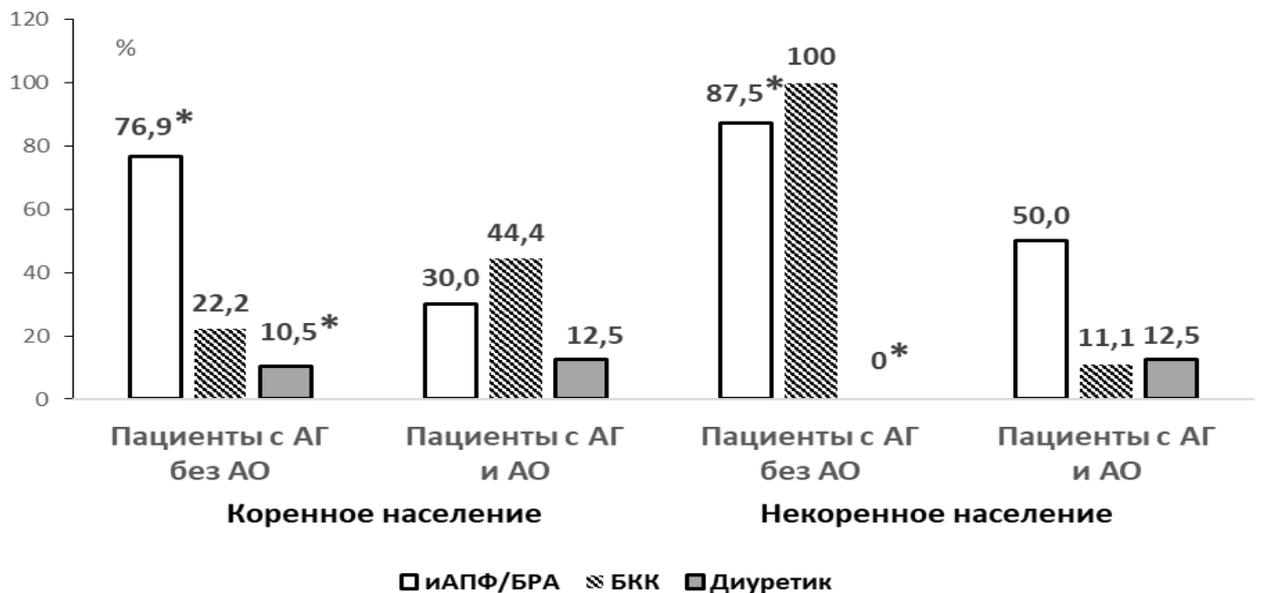
Продолжение таблицы 7

Фактор риска	Категория пациентов	Динамика АД	Коренное население			Некоренное население		
			иАПФ/БРА	БКК	Диуретик	иАПФ/БРА	БКК	Диуретик
ДЛП	АГ и ДЛП	САД первично	164,5±22,6	152,5±18,0	148,7±14,6	145,0±17,3	131,3±6,3	152,2±11,2
		САД повторно	150,2±14,5	147,1±13,1	149,7±8,6	145,0±5,8	135,0±12,0	149,4±12,6
		Среднее снижение САД	14,3±24,7	5,3±17,3	-1,0±14,4	0,0±11,5	-3,8±10,3	3,3±11,2
		р	0,149	0,239	0,803	0,617	0,617	0,724
		ДАД первично	96,8±12,1	91,6±10,9	91,7±10,2	92,5±18,9	85,0±5,8	90,9±5,2
		ДАД повторно	89,2±9,4	89,2±8,6	91,8±4,9	86,3±2,1	80,3±8,4	91,8±6,7
		Среднее снижение ДАД	7,5±15,2	2,3±11,2	-0,1±11,1	6,3±20,3	3,8±13,8	-0,9±7,0
		р	0,149	0,480	0,579	0,617	0,617	0,752
Нарушения УО	Без нарушений УО	САД первично	157,1±20,4	147,5±8,9	153,7±12,3	154,4±14,2	140,0±9,4	157,2±20,4
		САД повторно	142,2±18,6	143,5±14,1	152,8±14,0	142,2±6,7	128,0±10,4	151,5±16,7
		Среднее снижение САД	14,9±22,7	4,0±18,8	0,8±17,0	12,2±10,9	12,0±12,0	6,2±12,5
		р	0,043	0,228	0,546	0,046	0,134	0,724
		ДАД первично	99,7±7,9	88,3±8,1	95,0±10,4	94,4±12,4	90,0±7,1	92,2±8,4
		ДАД повторно	85,6±11,5	86,2±9,3	89,8±4,2	82,9±3,0	75,0±7,1	91,5±6,3
		Среднее снижение ДАД	14,1±14,8	2,2±10,2	5,2±10,7	11,6±13,2	15,0±8,7	0,7±8,6
		р	0,009	0,752	0,752	0,046	0,134	0,724
	АГ и нарушения УО	САД первично	165,4±17,5	153,0±23,1	147,5±15,8	138,0±11,3	134,2±11,1	160,0±11,5
		САД повторно	150,9±14,2	145,0±14,1	148,8±10,6	140,0±0,0	140,0±10,5	157,3±11,4
		Среднее снижение САД	14,6±25,2	8,0±15,0	-1,3±15,8	-2,0±11,3	-5,8±15,3	2,8±2,1
		р	0,182	0,343	0,773	0,480	0,683	0,248
		ДАД первично	97,0±15,6	93,1±12,6	91,0±10,9	86,5±9,2	83,3±5,2	95,0±5,8
		ДАД повторно	88,0±7,7	88,9±8,4	92,5±5,6	88,0±0,0	85,0±4,5	93,3±6,2
Среднее снижение ДАД		9,0±18,6	4,0±12,0	-1,5±12,9	-1,5±9,2	-1,7±6,8	1,8±2,9	
р		0,505	0,096	0,505	0,480	0,617	0,617	



*– $p \leq 0,05$

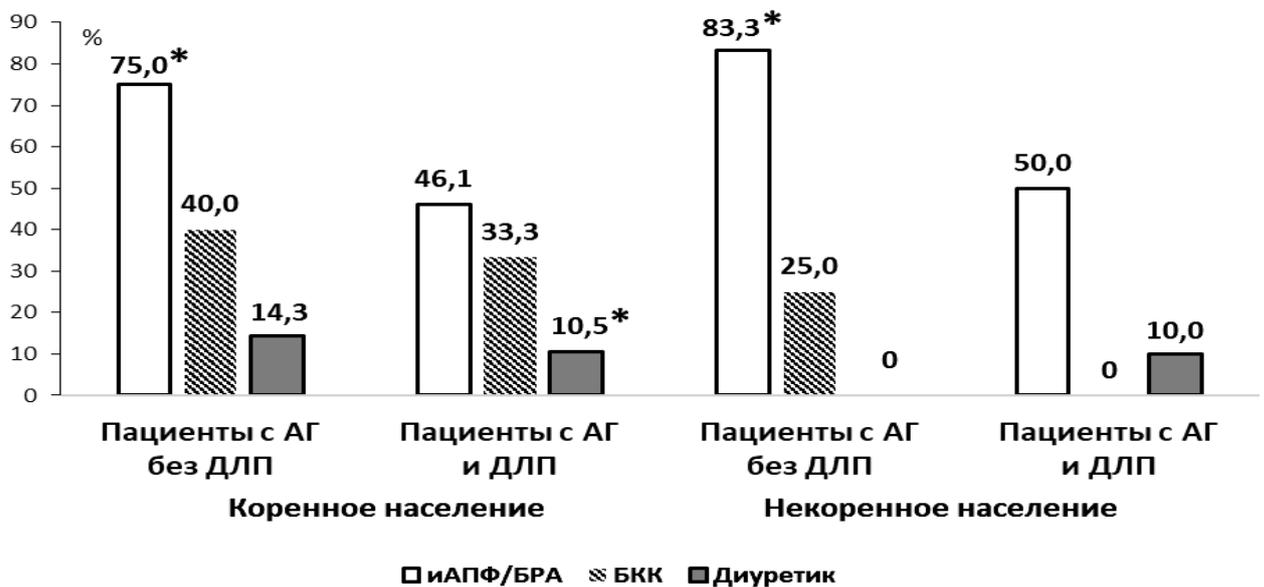
Рисунок 5 – Частота достижения целевых уровней артериального давления на фоне монотерапии различными классами антигипертензивных препаратов в зависимости от наличия ожирения



*– $p \leq 0,05$

Рисунок 6 – Частота достижения целевых уровней артериального давления на фоне монотерапии различными классами антигипертензивных препаратов в зависимости от наличия абдоминального ожирения

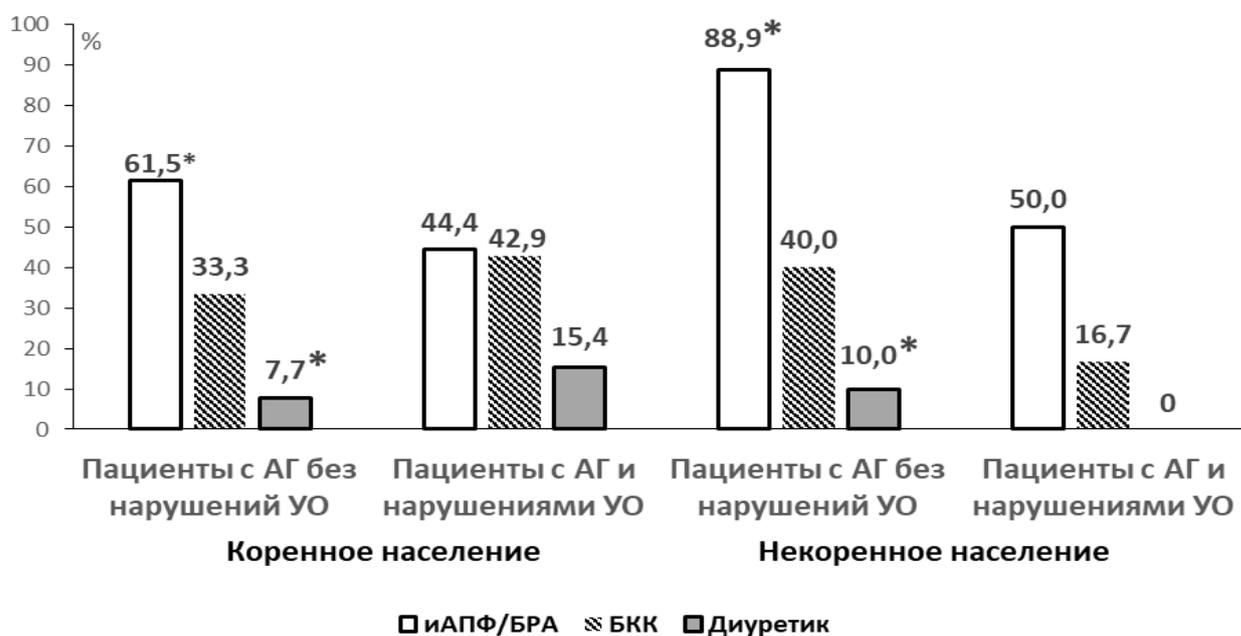
При оценке достижения целевого уровня АД на фоне применения различных групп антигипертензивных препаратов выявлено, что у обоих этносов группа иАПФ/БРА среди респондентов без нарушений липидного обмена оказалась наиболее результативной. Так, у шорцев при использовании данной группы препаратов целевого уровня АД достигали 75,0 % исследуемых в сравнении с монотерапией БКК – 40,0 % или монотерапией диуретиком – 14,3 % [ОШ=9,00; 95 % ДИ (1,14-71,04), $p=0,040$]. В когорте некоренных жителей соответственно – 83,3 % против 25,0 % и 10,0 % [ОШ=35,00; 95 % ДИ (1,74-703,03), $p=0,016$]. Следует отметить, что у представителей коренной национальности с коморбидной патологией (сочетание АГ с ДЛП) применение диуретика в виде монотерапии обеспечивало низкую эффективность лечения (10,5 %) в отличие от терапии иАПФ/БРА (46,1 %) или БКК (33,3 %) [ОШ=0,19; 95 % ДИ (0,04-0,96), $p=0,030$] (рисунок 7).



*– $p \leq 0,05$

Рисунок 7 – Частота достижения целевых уровней артериального давления на фоне монотерапии различными классами антигипертензивных препаратов в зависимости от наличия дислипидемии

В обеих этнических когортах прием блокаторов РААС в виде монотерапии у исследуемых лиц, не имеющих изменений углеводного обмена приводил к достижению целевого уровня АД в высоком проценте случаев. Тогда как, монотерапия диуретиком, напротив, обуславливала низкую эффективность лечения у данной категории больных. Так, в коренной этнической группе на фоне приема иАПФ/БРА целевых значений АД достигали 61,5 % респондентов по сравнению с приемом БКК – 33,3 % или диуретика – 7,7 % [ОШ=6,40; 95 % ДИ (1,45-28,29), $p=0,010$]. Среди некоренного населения эффективность лечения перечисленными группами препаратов составила соответственно – 88,9 % против 40,0 % и 10,0 % [ОШ=32,00; 95 % ДИ (2,81-364,80), $p=0,002$]. У коморбидных пациентов с АГ и гипергликемией ассоциативных связей между достижением целевых цифр АД и принимаемой монотерапией не обнаружено (рисунок 8).



* – $p \leq 0,05$

Рисунок 8 – Частота достижения целевых уровней артериального давления на фоне монотерапии различными классами антигипертензивных препаратов в зависимости от наличия нарушений углеводного обмена

Таким образом, установлено, что в двух исследуемых этнических группах наличие у пациентов с АГ дополнительных факторов риска обуславливало снижение эффективности, проводимой антигипертензивной терапии. В то время как у лиц с АГ без сопутствующих факторов риска монотерапия блокаторами РААС продемонстрировала хороший гипотензивный эффект независимо от этнической принадлежности. Многие исследователи также демонстрируют худший контроль АД у больных с коморбидной патологией [54, 64, 120, 176, 217]. В целом, результаты, полученные на популяции Горной Шории, в очередной раз свидетельствуют о том, что наличие у пациента с повышенным уровнем АД сопутствующих факторов риска позволяет отнести его к категории высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска и диктует назначение комбинации препаратов уже на первом шаге антигипертензивной терапии для достижения и поддержания целевого уровня АД.

3.2.2 Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии в зависимости от фенотипических признаков

Установлены статистически значимые различия гипотензивного эффекта двойных комбинаций антигипертензивных препаратов в лечении пациентов с сочетанием АГ и ожирения, АГ и АО, а также АГ и нарушениями углеводного обмена. Отмечено, что комбинация иАПФ/БРА с диуретиком оказалась более эффективной в сравнении с комбинацией иАПФ/БРА с БКК у лиц с АГ и ожирением обеих этнических когорт: у коренных жителей динамика снижения уровня САД составила $18,6 \pm 21,7$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$), ДАД – $10,4 \pm 13,2$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$); у лиц некоренной национальности соответственно – $16,1 \pm 18,4$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$) и $6,5 \pm 12,1$ мм рт. ст. ($p = 0,0005$). В то время как в группе указанных пациентов, получавших иАПФ/БРА с БКК, достоверного снижения АД не отмечено. Выявлены этнически обусловленные особенности эффективности,

комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и АО. Только среди представителей некоренной этнической группы регистрировалась достоверная динамика снижения уровня АД при использовании комбинации иАПФ/БРА с диуретиком: САД снизилось с уровня $149,2 \pm 17,6$ мм рт. ст. до $136,6 \pm 15,7$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$), ДАД – с $89,6 \pm 13,3$ мм рт. ст. до $83,6 \pm 8,9$ мм рт. ст. ($p = 0,0002$). Такая же закономерность прослеживается у больных АГ и различными нарушениями углеводного обмена. В некоренной когорте статистически значимое снижение уровня АД было зарегистрировано среди лиц, получавших иАПФ/БРА с диуретиком: динамика уровня САД в данной группе пациентов составила $12,6 \pm 15,7$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$), ДАД – $6,2 \pm 10,6$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$). В когорте шорцев с данной коморбидной патологией независимо от назначенной терапии наблюдалось статистически значимое снижение уровней САД и ДАД.

Установлено, что независимо от наличия ДЛП у пациентов с АГ терапия различными комбинациями антигипертензивных препаратов (иАПФ/БРА с БКК, так и иАПФ/БРА с диуретиком) в обеих национальных когортах приводила к статистически значимому снижению АД.

У лиц обеих национальных когорт с АГ без дополнительных факторов риска получен хороший гипотензивный эффект независимо от принимаемой комбинированной антигипертензивной терапии. Результаты, проведенного исследования в Горной Шории также демонстрируют высокую антигипертензивную эффективность тройной комбинации препаратов иАПФ/БРА с БКК и диуретиком у представителей обеих национальных групп независимо от наличия дополнительных факторов риска (таблица 8).

Таблица 8 – Динамика показателей артериального давления на фоне различных комбинаций антигипертензивной терапии в зависимости от фенотипических особенностей

Фактор риска	Категория пациентов	Динамика АД	Коренное население			Некоренное население		
			иАПФ/БРА + БКК	иАПФ/БРА + диуретиком	иАПФ/БРА + БКК + диуретик	иАПФ/БРА + БКК	иАПФ/БРА + диуретиком	иАПФ/БРА + БКК + диуретик
Ожирение	Без ожирения	САД первично	161,7±20,5	156,1±19,1	155,9±18,3	151,4±17,9	150,6±17,7	153,6±13,8
		САД повторно	147,0±19,5	143,6±18,6	129,6±8,	141,1±19,6	136,8±14,6	125,7±5,3
		Среднее снижение САД	14,6±16,8	12,5±17,9	26,3±19,0	10,3±14,3	13,8±16,3	27,9±17,8
		р	0,0001	0,0001	0,0001	0,001	0,0001	0,041
		ДАД первично	92,1±11,3	91,5±10,0	92,6±9,7	90,6±16,2	91,8±11,4	91,4±6,9
		ДАД повторно	84,6±11,0	86,0±8,9	77,9±3,7	83,8±9,0	83,8±8,5	74,3±4,2
		Среднее снижение ДАД	7,5±10,3	5,5±11,5	14,7±9,9	8,1±14,9	8,0±12,3	17,1±8,9
	р	0,0001	0,0002	0,0007	0,024	0,0001	0,023	
	АГ и ожирение	САД первично	161,2±15,0	158,6±16,2	165,5±12,7	146,5±22,7	152,9±15,9	158,6±14,2
		САД повторно	153,1±15,8	140,0±19,4	127,1±7,5	138,0±18,2	136,8±16,2	127,3±9,0
		Среднее снижение САД	8,1±15,4	18,6±21,7	38,4±10,9	8,5±20,9	16,1±18,4	31,4±12,7
		р	0,070	0,0001	0,003	0,190	0,0001	0,003
		ДАД первично	94,4±13,9	94,0±9,8	97,3±9,0	87,6±10,7	91,2±13,6	97,3±11,9
		ДАД повторно	88,4±9,0	83,6±9,3	77,8±3,4	84,1±9,5	84,6±9,2	76,8±5,1
Среднее снижение ДАД		6,0±11,7	10,4±13,2	19,5±9,9	3,5±9,7	6,5±12,1	20,5±10,4	
р	0,228	0,0001	0,004	0,146	0,0005	0,004		
АО	Без АО	САД первично	163,5±20,3	152,8±18,4	162,5±20,3	152,0±18,8	154,1±16,0	154,4±12,9
		САД повторно	150,1±17,6	141,2±19,6	129,9±6,8	139,9±16,5	137,1±14,8	126,3±5,2
		Среднее снижение САД	13,4±17,6	11,6±17,2	32,6±21,1	12,1±16,7	17,0±14,5	28,1±16,5
		р	0,0005	0,0001	0,0009	0,010	0,0001	0,023

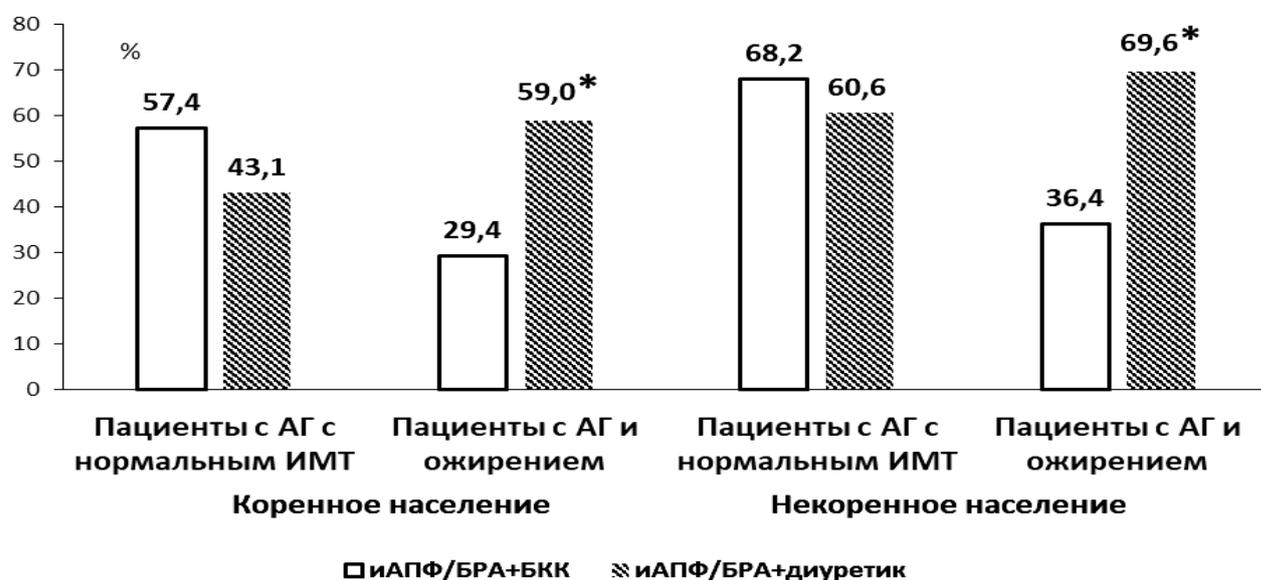
Продолжение таблицы 8

Фактор риска	Категория пациентов	Динамика АД	Коренное население			Некоренное население			
			иАПФ/БРА + БКК	иАПФ/БРА + диуретиком	иАПФ/БРА + БКК + диуретик	иАПФ/БРА + БКК	иАПФ/БРА + диуретиком	иАПФ/БРА + БКК + диуретик	
АО	Без АО	ДАД первично	92,1±11,1	90,1±10,4	93,6±10,4	90,4±11,9	93,7±10,8	91,3±6,4	
		ДАД повторно	85,7±11,1	85,2±8,7	77,0±3,7	83,2±7,5	84,7±8,6	73,8±4,2	
		Среднее снижение ДАД	6,4±9,6	5,0±11,6	16,6±10,1	7,2±9,9	9,0±12,4	17,5±8,3	
		p	0,0008	0,001	0,006	0,016	0,0001	0,013	
	АГ и АО	САД первично	159,3±17,9	162,0±17,0	156,4±12,7	146,4±21,6	149,2±17,6	158,5±14,9	
		САД повторно	146,5±20,2	144,5±17,9	127,5±9,9	139,3±20,8	136,6±15,7	127,0±9,5	
		Среднее снижение САД	12,6±15,8	17,5±21,1	28,9±13,0	7,1±18,6	12,6±19,2	31,5±13,3	
		p	0,0003	0,0001	0,0003	0,055	0,0001	0,004	
		ДАД первично	93,4±12,9	94,9±8,7	95,1±9,0	88,1±15,1	89,6±13,3	98,0±12,3	
		ДАД повторно	85,3±10,2	85,6±9,5	78,8±3,2	84,6±10,4	83,6±8,9	77,5±4,9	
		Среднее снижение ДАД	8,1±11,7	9,3±12,4	16,3±10,3	4,7±14,7	6,0±11,8	20,5±10,9	
		p	0,001	0,0001	0,0005	0,136	0,0002	0,008	
	ДЛП	Без ДЛП	САД первично	158,8±15,8	151,4±14,8	162,4±22,0	143,5±16,8	154,6±10,2	152,9±19,8
			САД повторно	145,5±16,8	135,9±19,2	129,8±10,3	132,6±17,6	140,1±11,6	128,6±6,9
Среднее снижение САД			13,4±19,0	15,5±15,1	32,7±25,7	10,9±15,6	14,4±8,6	24,3±16,2	
p			0,043	0,0001	0,023	0,003	0,013	0,041	
ДАД первично			90,0±11,8	89,7±9,6	94,9±10,0	88,5±9,6	93,2±11,6	100,0±14,1	
ДАД повторно			82,5±12,9	81,8±9,6	78,3±3,5	82,3±10,9	82,2±7,9	78,1±4,7	
Среднее снижение ДАД			7,5±6,9	8,0±11,2	16,6±11,1	8,1±11,1	11,0±9,2	21,9±9,8	
p			0,016	0,034	0,023	0,039	0,041	0,023	

Продолжение таблицы 8

Фактор риска	Категория пациентов	Динамика АД	Коренное население			Некоренное население		
			иАПФ/БРА + БКК	иАПФ/БРА + диуретиком	иАПФ/БРА + БКК + диуретик	иАПФ/БРА + БКК	иАПФ/БРА + диуретиком	иАПФ/БРА + БКК + диуретик
ДЛП	АГ и ДЛП	САД первично	162,8±19,7	157,7±19,3	155,8±13,4	155,0±20,5	150,7±17,4	159,1±8,6
		САД повторно	149,4±19,3	143,8±18,6	127,5±7,8	140,3±16,2	136,3±15,7	125,5±8,2
		Среднее снижение САД	13,3±16,6	13,9±19,9	28,3±12,7	14,7±17,3	14,3±17,7	33,6±12,7
		р	0,0001	0,0001	0,0001	0,001	0,0001	0,003
		ДАД первично	92,9±11,7	92,9±10,0	92,4±8,5	91,4±15,7	91,2±12,1	91,8±6,0
		ДАД повторно	86,1±10,2	86,1±8,7	77,5±3,7	83,3±6,0	83,8±8,4	74,4±4,5
		Среднее снижение ДАД	6,7±11,3	6,8±12,1	14,9±9,2	8,1±12,7	7,4±11,7	17,5±9,7
		р	0,0002	0,0001	0,0004	0,010	0,0001	0,004
Нарушения УО	Без нарушений УО	САД первично	159,3±13,9	155,6±20,6	158,3±16,9	148,0±21,1	151,5±20,7	153,8±12,2
		САД повторно	147,1±18,3	138,6±17,7	129,5±9,0	140,3±19,6	134,1±15,6	120,0±5,3
		Среднее снижение САД	12,2±17,0	17,1±19,5	28,8±20,0	7,6±17,1	17,3±19,5	33,8±13,8
		р	0,0002	0,0001	0,0001	0,012	0,0001	0,013
		ДАД первично	93,4±10,0	91,4±9,8	91,6±9,4	90,4±14,3	93,1±14,1	97,5±8,9
		ДАД повторно	85,4±8,9	83,5±8,8	78,5±3,1	84,8±9,9	83,4±9,1	76,0±5,0
		Среднее снижение ДАД	8,0±11,2	7,9±13,0	13,1±9,7	6,5±13,0	9,7±13,5	21,5±9,6
		р	0,0007	0,0001	0,001	0,046	0,002	0,013
	АГ и нарушения УО	САД первично	163,2±26,6	154,6±14,5	161,4±17,6	151,1±19,2	150,4±14,9	152,9±12,5
		САД повторно	147,4±19,6	142,0±20,2	127,3±7,5	138,0±17,4	137,8±15,2	131,4±3,8
		Среднее снижение САД	15,6±16,3	12,6±18,6	34,1±11,4	13,1±19,7	12,6±15,7	21,4±13,5
		р	0,0008	0,0002	0,003	0,077	0,0001	0,041
		ДАД первично	90,6±15,3	92,3±8,5	99,1±8,3	84,8±11,5	90,0±11,1	88,6±6,9
		ДАД повторно	84,2±13,0	85,5±8,9	76,8±4,0	81,5±6,3	83,8±8,3	73,9±3,9
Среднее снижение ДАД		6,4±8,2	6,8±10,6	22,3±7,9	3,3±12,3	6,2±10,6	14,7±9,1	
р		0,001	0,0003	0,003	0,131	0,0001	0,041	

При оценке достижения целевого уровня АД на фоне применения различных комбинаций антигипертензивных препаратов выявлено, что у шорцев с АГ и ожирением при использовании комбинации иАПФ/БРА с диуретиком целевого уровня АД достигали 59,0 % исследуемых против 29,4 % больных из группы, принимавших иАПФ с БКК [ОШ=3,45; 95 % ДИ (1,02-11,72), $p=0,042$]; у некоренных жителей соответственно – 69,6 % против 36,4 % [ОШ=4,00; 95 % ДИ (1,37-11,68), $p=0,009$]. Пациенты с АГ без ожирения одинаково хорошо отвечали на лечение независимо от назначенной схемы антигипертензивной терапии (рисунок 9).

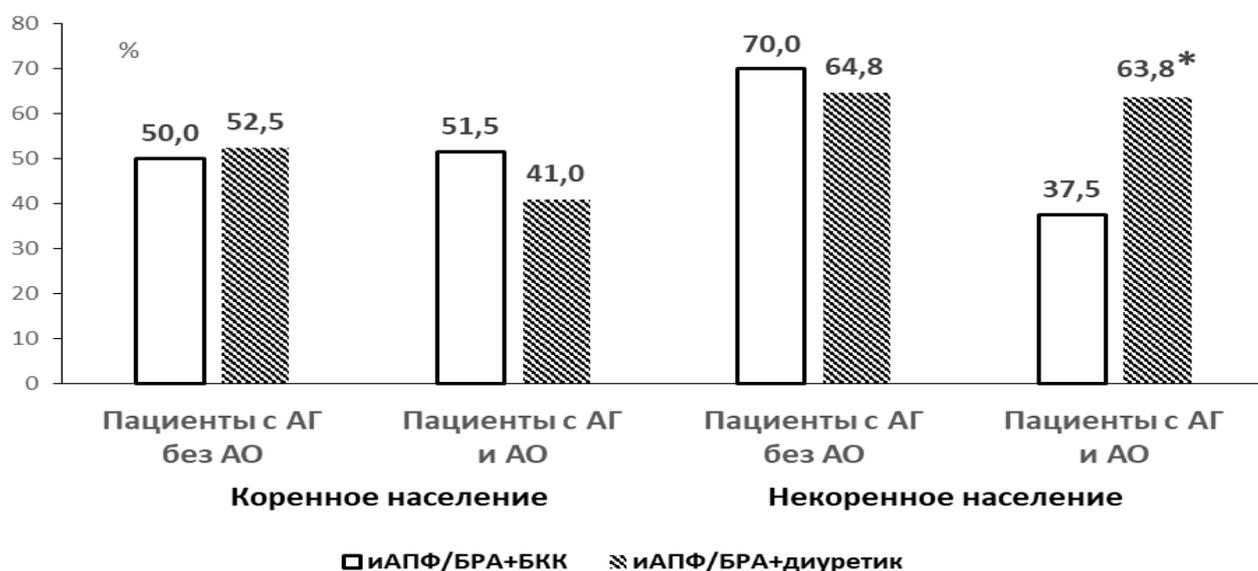


*– $p \leq 0,05$

Рисунок 9 – Частота достижения целевых уровней артериального давления на фоне различных комбинаций антигипертензивной терапии в зависимости от наличия ожирения

В малочисленной популяции шорцев статистически значимых отличий в достижении целевых значений АД при использовании различных комбинаций антигипертензивных препаратов у пациентов с сочетанием АГ и АО не получено. При этом, в некоренной этнической группе у лиц с АГ и АО применение комбинации иАПФ/БРА с диуретиком ассоциировалось с достижением целевого

уровня АД в 63,8 % случаев в отличие от комбинации иАПФ/БРА с БКК (37,5 %) [ОШ=2,94; 95 % ДИ (1,10-7,86), $p=0,029$]. У респондентов без АО данной когорты обе комбинации продемонстрировали высокую эффективность (рисунок 10).



* – $p \leq 0,05$

Рисунок 10 – Частота достижения целевых уровней артериального давления на фоне различного комбинированного лечения в зависимости от наличия абдоминального ожирения

Процент лиц, достигших целевого уровня АД независимо от наличия ДЛП статистически значимо не отличался между группами, получавших различные комбинации антигипертензивных препаратов. Так, в когорте шорцев без ДЛП, получавших иАПФ/БРА с БКК, целевых значений АД достигали 61,5 % респондентов в сравнении с группой, получавших иАПФ/БРА с диуретиком – 59,1 % [ОШ=1,11; 95 % ДИ (0,27-4,51), $p=0,886$]. В некоренной этнической группе эффективность лечения составила соответственно – 75,0 % и 66,7 % [ОШ=1,50; 95 % ДИ (0,25-8,98), $p=0,656$]. У лиц коренной национальности с АГ и ДЛП на фоне терапии иАПФ/БРА с БКК целевых цифр АД достигали 45,5 % по сравнению с терапией иАПФ/БРА с диуретиком – 45,9 % [ОШ=0,98; 95 % ДИ

(0,51-1,89), $p=0,960$]. Среди некоренного населения соответственно – 52,4 % и 63,7 % [ОШ=0,63; 95 % ДИ (0,24-1,63), $p=0,335$] (рисунок 11).

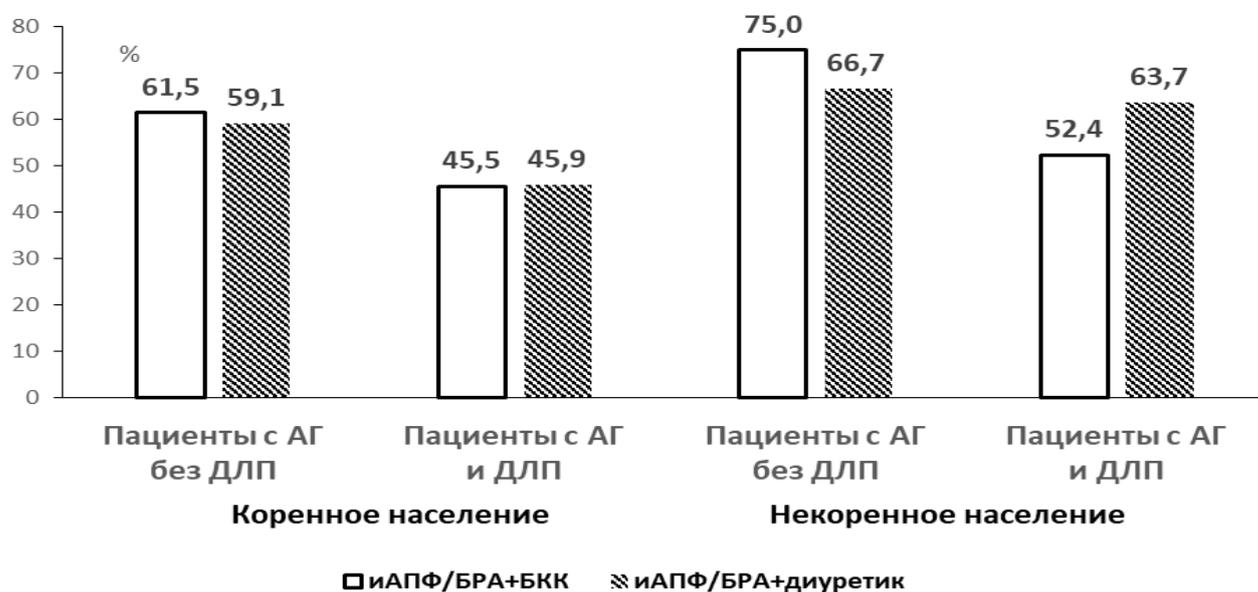
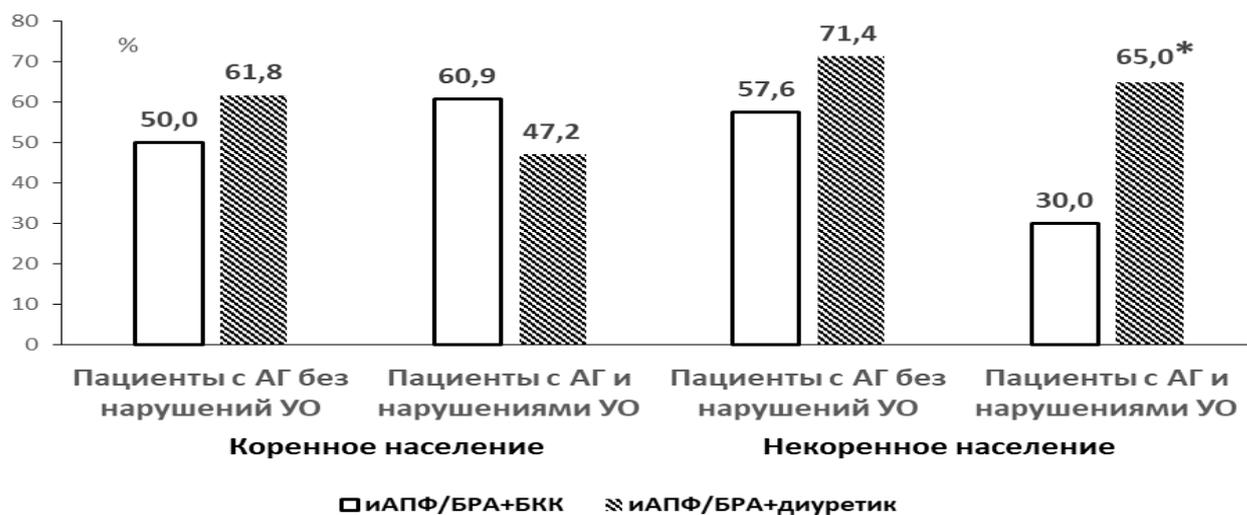


Рисунок 11 – Частота достижения целевых уровней артериального давления на фоне различного комбинированного лечения в зависимости от наличия дислипидемии

В когорте коренного этноса среди пациентов с АГ и различными нарушениями углеводного обмена целевых значений АД достигали одинаково хорошо независимо от назначенной комбинации антигипертензивных препаратов. В то время как представители некоренной этнической когорты статистически значимо чаще достигали целевого уровня АД при использовании комбинации блокаторов РААС с диуретиком (65,0 %) в отличие от респондентов, принимавших в качестве антигипертензивной терапии блокаторы РААС с БКК (30,0 %) [ОШ=4,33; 95 % ДИ (1,01-18,53), $p=0,042$]. Достоверных отличий в эффективности применения различных комбинаций гипотензивных препаратов у пациентов с АГ без нарушений углеводного обмена выявлено не было (рисунок 12).



* – $p \leq 0,05$

Рисунок 12 – Частота достижения целевых уровней артериального давления на фоне различного комбинированного лечения в зависимости от наличия нарушений углеводного обмена

Анализ эффективности тройной комбинации иАПФ/БРА с БКК и диуретиком показал, что в обеих этнических когортах процент достижения целевого уровня АД оказался достаточно высоким независимо от наличия сопутствующих факторов риска (рисунок 13).

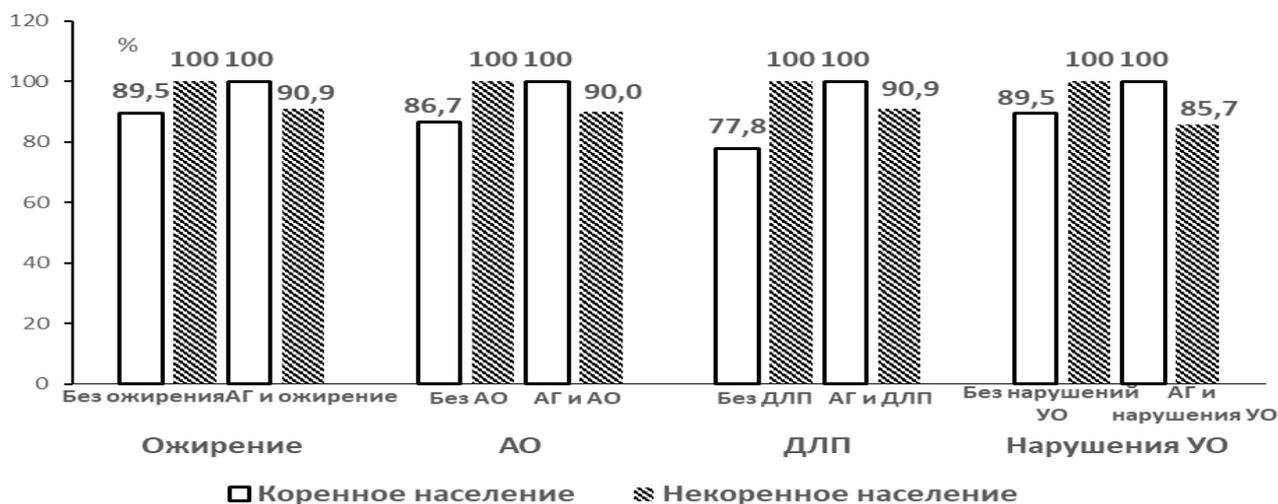


Рисунок 13 – Частота достижения целевых уровней артериального давления на фоне лечения тройной комбинацией в зависимости от наличия дополнительных факторов риска

Таким образом, в данном исследовании среди пациентов с АГ и ожирением наиболее результативной оказалась комбинация иАПФ/БРА с диуретиком, что также подтверждается результатами многочисленных исследований [83, 139]. Такое сочетание антигипертензивных препаратов воздействует на ключевые механизмы повышения АД у пациентов с ожирением. К тому же, индапамид-ретард, отличающийся по своему молекулярному строению от классических тиазидных диуретиков, обладает высокой липофильностью, что способствует его проникновению в адипоцит, тем самым обеспечивает высокую эффективность данного препарата для лечения пациентов с АГ и ожирением [216]. Кроме того, комбинация блокатора РААС с диуретиком продемонстрировала преимущества среди некоренных жителей в терапии больных АГ с АО и АГ с нарушениями углеводного обмена. Что может быть связано с особенностями метаболизма БКК для некоренной когорты Горной Шории.

У лиц с АГ и ДЛП обе используемые комбинации (блокаторы РААС с БКК и блокаторы РААС с диуретиком) оказались одинаково эффективными. Наши данные свидетельствуют о том, что иАПФ/БРА в сочетании с БКК обладает высоким антигипертензивным эффектом у лиц с АГ и нарушениями липидного обмена, что согласуется с результатами многих исследований [16, 130, 140, 162]. Этот эффект может быть связан с благоприятным влиянием группы БКК на эластичность крупных сосудов, что находит подтверждение в большом количестве научных работ [183, 220]. Имеются убедительные доказательства того, что комбинация иАПФ/БРА и диуретиков также обладает высоким антигипертензивным эффектом у пациентов с коморбидной патологией [69, 83]. Кроме того, индапамид с пролонгированным высвобождением, использованный в данном исследовании, является метаболически нейтральным и не оказывает негативного влияния на липидный обмен, что делает его препаратом выбора в группе диуретиков для лечения пациентов у данной категории [70, 189].

3.3 Роль генетических маркеров в эффективности антигипертензивной терапии в двух этнических группах Горной Шории

Генетический полиморфизм является одним из основополагающих факторов, оказывающих непосредственное влияние на эффективность терапии за счет модификации метаболизма лекарственных средств, их всасывания, экскреции, изменения структуры и функции рецепторов [68, 98]. Изучение эффективности антигипертензивных препаратов с учетом фармакогенетики создает перспективы для подбора наиболее оптимального варианта терапии и минимизации риска возникновения побочных эффектов [84, 118]. Кроме того, установлено, что генетические особенности человека во многом определяются его принадлежностью к определенному этносу [23, 133]. Поэтому весьма перспективным направлением становится применение генетического тестирования для индивидуального подбора антигипертензивной терапии в различных популяционных группах.

3.3.1 Эффективность антигипертензивной терапии в зависимости от полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (*ACE*, *AGT*, *AGTR1*) у населения Горной Шории

Нарушение функционирования РААС играет ведущую роль в патогенезе АГ. Активность данной системы в определенной степени определена генетически и зависит от полиморфизма генов-кандидатов, кодирующих основные компоненты РААС. Многочисленные исследования подтверждают связь полиморфных маркеров генов ангиотензинпревращающего фермента (*ACE*), ангиотензиногена (*AGT*), ангиотензиновых рецепторов 1-го типа (*AGTR1*) с особенностями течения, поражением органов-мишеней и эффективностью

терапии АГ [102, 106, 119, 142]. Следует отметить, что в литературе последних лет имеются сведения о большом количестве исследований, доказывающих эффективность назначения антигипертензивных препаратов с учетом роли полиморфизма генов [48, 142]. Выявление генов-кандидатов, кодирующих определенные звенья РААС, поможет оптимизировать выбор антигипертензивной терапии на начальных этапах лечения АГ в пользу наиболее эффективных препаратов.

По результатам проведенного исследования установлено, что монотерапия иАПФ/БРА у пациентов с АГ оказалась эффективной исходя из I/D полиморфизма гена *ACE* независимо от этнической принадлежности. Так, у лиц с генотипами I/D и D/D гена *ACE*, принимавших иАПФ/БРА наблюдалось статистически значимое снижение АД: в коренной когорте – уровня САД на $39,8 \pm 15,6$ мм рт. ст. ($p=0,041$) и ДАД на $22,5 \pm 8,2$ мм рт. ст. ($p=0,041$); среди представителей некоренной национальности – на $9,0 \pm 8,9$ мм рт. ст. ($p=0,046$) и на $11,1 \pm 13,4$ мм рт. ст. ($p=0,046$), соответственно. У носителей прогностически благоприятного генотипа I/I гена *ACE* обеих национальных когорт изменения средних уровней АД носили недостоверный характер. Монотерапия БКК или диуретиком в обеих этнических группах не определяла статистически значимого снижения цифр АД в зависимости от I/D полиморфизма указанного гена.

Полиморфизм гена *AGT* определял достоверное снижение уровня АД на фоне монотерапии различными классами антигипертензивных препаратов только в когорте шорцев. Так, у носителей генотипов T/C и C/C получен значимый гипотензивный эффект при применении монотерапии иАПФ/БРА: динамика САД составила $15,8 \pm 25,6$ мм рт. ст. ($p=0,046$), ДАД – $14,3 \pm 14,3$ мм рт. ст. ($p=0,046$). В то время как у носителей благоприятного аллеля T указанного гена прием БКК приводил к достоверному снижению уровней САД на $8,7 \pm 10,2$ мм рт. ст. ($p=0,027$) и ДАД – на $7,7 \pm 8,1$ мм рт. ст. ($p=0,016$). Применение диуретика в коренной когорте не оказывало влияния на снижение цифр АД. У лиц некоренной национальности любая монокомпонентная терапия не приводила к значимым изменениям уровней АД.

Независимо от этнической принадлежности монотерапия иАПФ/БРА в зависимости от полиморфизма гена-кандидата *AGTR1* доказала свою эффективность у носителей гомозиготного генотипа А/А: в коренной этнической группе зарегистрировано снижение среднего САД на $17,4 \pm 17,8$ мм рт. ст. ($p=0,013$) и ДАД на $16,3 \pm 7,0$ мм рт. ст. ($p=0,0008$); в некоренной этнической группе – на $14,4 \pm 9,2$ мм рт. ст. ($p=0,023$) и $10,4 \pm 9,2$ мм рт. ст. ($p=0,023$) соответственно. У шорцев обладателей мутантного аллеля С указанного гена установлено достоверное снижение цифр АД на фоне монотерапии БКК: динамика САД составила – $15,9 \pm 11,8$ мм рт. ст. ($p=0,008$), ДАД – $10,9 \pm 11,3$ мм рт. ст. ($p=0,046$) соответственно (таблица 9).

В обеих национальных когортах монотерапия блокатором РААС у носителей мутантного аллеля D гена *ACE* определяла достижение целевого уровня АД в сравнении с монотерапией БКК или диуретиком: у шорцев, соответственно – 83,3 % против 33,3 % и 28,6 % [ОШ=11,25; 95 % ДИ (0,97-130,23), $p=0,050$]; у некоренных жителей – 77,8 % против 37,5 % и 12,5 % [ОШ=10,50; 95 % ДИ (1,51-72,81), $p=0,011$]. У гомозигот по аллелю I ассоциативных связей между принимаемой антигипертензивной монотерапией и достижением целевого уровня АД не выявлено: у шорцев, соответственно – 25,0 %, 33,3 % и 14,3 % [ОШ=1,11; 95 % ДИ (0,08-15,04), $p=0,720$]; у некоренных жителей – 50,0 %, 0 % и 0 % ($p=0,301$) (рисунок 14).

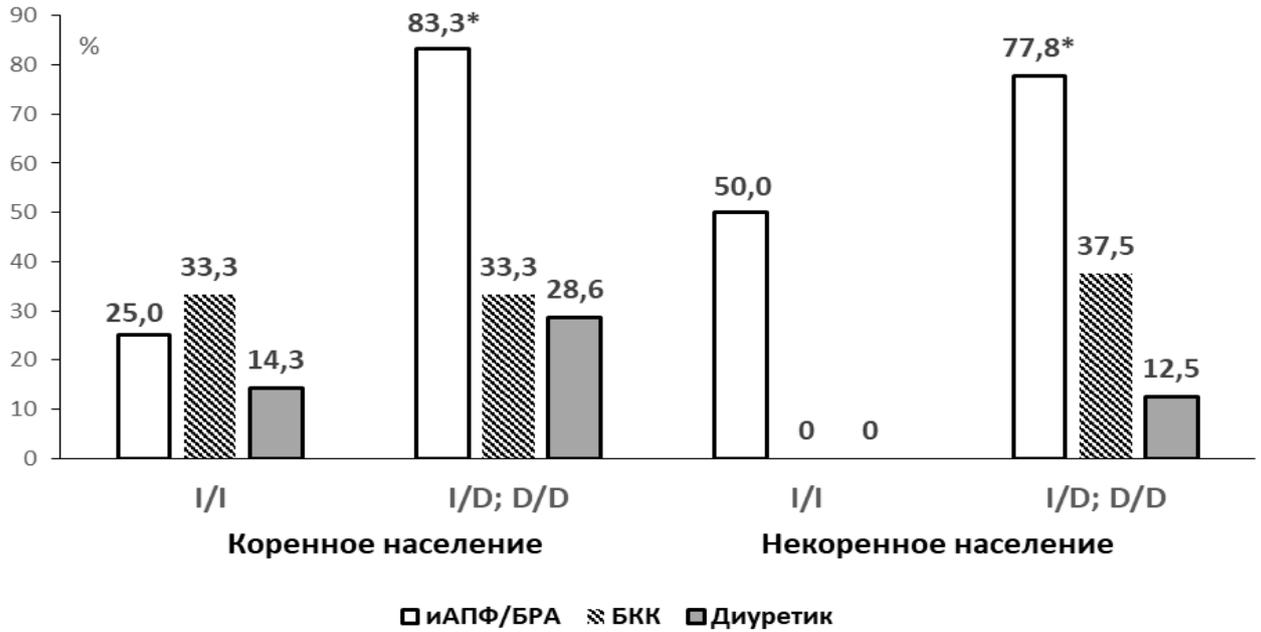
В коренной этнической группе монотерапия БКК у носителей генотипа T/T гена *AGT* ассоциировалась с достижением целевого значения АД в сравнении с монотерапией иАПФ/БРА или диуретиком – 70,0 % против 28,6 % и 0 % [ОШ=8,17; 95 % ДИ (1,03-64,94), $p=0,037$] соответственно. В то время как, монотерапия блокатором РААС у носителей мутантного аллеля С определяла большую эффективность (63,6 %) по сравнению с монотерапией БКК (25,0 %) или диуретиком (16,7 %) [ОШ=6,65; 95 % ДИ (1,38-32,12), $p=0,019$]. У лиц некоренной национальности, несмотря на высокий процент достижения целевого АД при применении блокаторов РААС, ассоциации не достигали статистической значимости из-за малочисленности выборки (рисунок 15).

Таблица 9 – Динамика показателей артериального давления на фоне монотерапии различными классами антигипертензивных препаратов в зависимости от полиморфизма генов-кандидатов *ACE*, *AGT*, *AGTR1*

Ген	Гено-тип	Динамика АД	Коренное население			Некоренное население		
			иАПФ/БРА	БКК	Диуретик	иАПФ/БРА	БКК	Диуретик
<i>ACE</i> , rs4340	И/И	САД первично	155,5±5,2	140,8±16,9	144,7±16,4	155,0±35,4	130,0±14,1	170,0±0,0
		САД повторно	150,0±0,0	133,3±18,5	151,4±13,8	145,0±7,1	150,0±0,0	167,0±0,0
		Среднее снижение САД	5,5±5,2	7,5±23,6	-6,7±16,2	10,0±28,3	-20,0±14,1	3,0±0,0
		р	0,134	0,617	0,450	0,480	0,480	0,480
		ДАД первично	99,0±8,2	87,5±9,9	92,6±15,4	85,0±7,1	80,0±0,0	100,0±0,0
		ДАД повторно	86,3±2,5	82,2±9,8	94,4±7,2	86,0±2,8	85,0±0,0	98,0±0,0
		Среднее снижение ДАД	12,8±6,1	5,3±12,8	-1,9±17,0	-1,0±9,9	-5,0±0,0	2,0±0,0
		р	0,134	0,683	0,683	0,480	0,480	0,480
	I/D; D/D	САД первично	170,0±25,7	164,8±28,7	151,4±12,1	151,2±10,2	139,4±9,8	159,3±21,8
		САД повторно	130,2±22,0	145,8±15,0	142,1±10,7	142,2±4,4	131,3±10,6	155,0±16,9
		Среднее снижение САД	39,8±15,6	19,0±17,5	9,3±11,0	9,0±8,9	8,1±12,8	4,9±11,8
		р	0,041	0,074	0,371	0,046	0,077	0,683
		ДАД первично	105,0±3,2	97,3±11,6	97,1±9,5	94,8±12,3	88,8±6,4	94,0±8,5
		ДАД повторно	82,5±10,8	90,8±8,1	88,6±4,8	83,7±3,7	79,4±8,6	90,6±6,2
Среднее снижение ДАД		22,5±8,2	6,0±5,8	8,6±11,1	11,1±13,4	9,4±11,5	3,4±6,9	
р		0,041	0,074	0,371	0,046	0,221	0,683	
<i>AGT</i> , rs699	Т/Т	САД первично	170,7±18,0	141,1±12,8	155,0±7,1	160,0±0,0	133,8±13,8	139,0±1,4
		САД повторно	153,3±5,2	135,4±10,2	145,0±7,1	140,0±0,0	141,3±8,5	159,0±10,4
		Среднее снижение САД	17,3±19,9	8,7±10,2	10,0±0,0	20,0±0,0	-7,5±18,5	-6,0±5,7
		р	0,221	0,027	0,480	0,480	0,617	0,480
		ДАД первично	98,0±16,6	91,8±9,6	95,0±7,1	90,0±0,0	82,5±5,0	87,5±3,5
		ДАД повторно	87,8±6,4	84,1±6,7	89,0±1,4	80,0±0,0	86,3±4,8	92,5±3,5
		Среднее снижение ДАД	10,2±15,9	7,7±8,1	6,0±5,7	10,0±0,0	-3,8±4,8	-5,0±0,0
		р	0,371	0,016	0,480	0,480	0,480	0,480

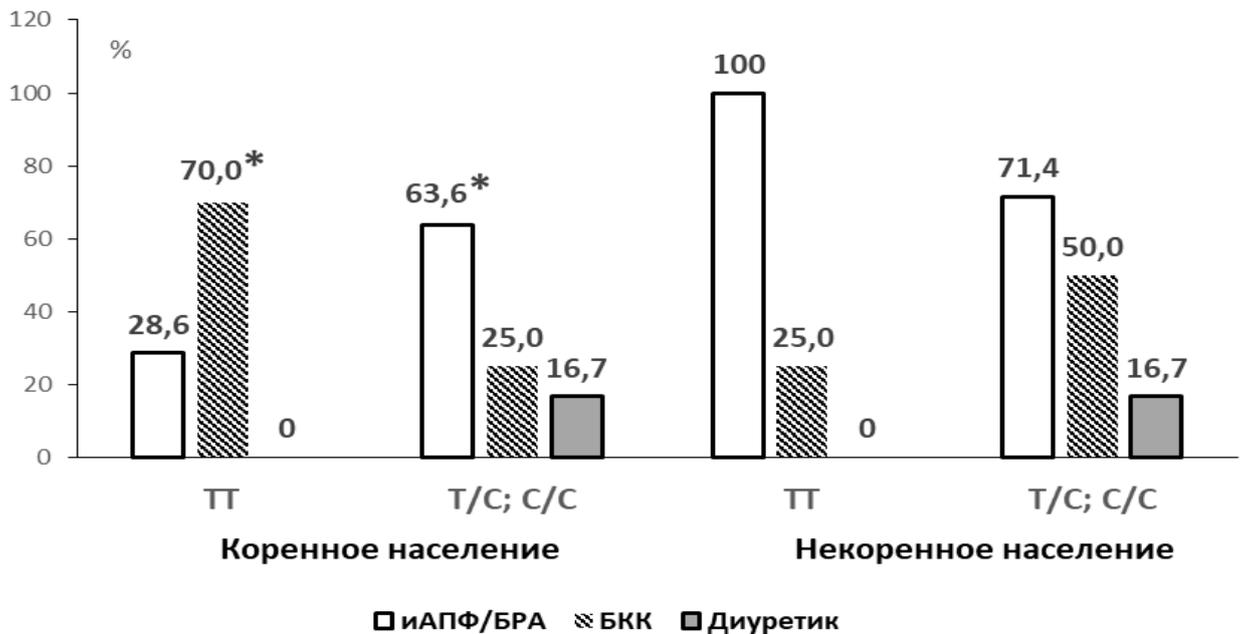
Продолжение таблицы 9

Ген	Гено-тип	Динамика АД	Коренное население			Некоренное население		
			иАПФ/БРА	БКК	Диуретик	иАПФ/БРА	БКК	Диуретик
AGT, rs699	T/C; C/C	САД первично	155,7±9,7	151,5±11,4	152,6±14,4	150,9±17,8	137,5±8,7	145,0±7,1
		САД повторно	139,9±18,1	144,1±15,0	147,9±12,0	144,3±5,3	122,5±2,9	155,7±14,0
		Среднее снижение САД	15,8±25,6	7,4±15,8	4,7±13,4	6,6±13,7	15,0±11,5	4,2±9,7
		p	0,046	0,114	0,752	0,450	0,134	0,371
		ДАД первично	99,6±9,2	90,3±11,4	93,2±12,4	94,7±15,0	90,0±0,0	93,2±5,3
		ДАД повторно	85,3±8,6	85,3±8,2	89,9±5,9	85,3±3,0	72,5±5,0	91,8±6,8
		Среднее снижение ДАД	14,3±14,3	4,8±14,0	3,3±13,2	9,4±17,0	17,5±5,0	1,3±4,5
		p	0,027	0,343	0,724	0,450	0,134	0,617
AGTR1, rs5186	A/A	САД первично	157,9±7,8	148,1±13,0	152,0±7,5	155,9±12,3	136,4±11,8	147,0±7,9
		САД повторно	140,4±13,4	143,9±13,8	145,8±16,6	141,4±3,8	141,4±8,5	145,8±10,2
		Среднее снижение САД	17,4±17,8	4,2±13,6	6,2±12,7	14,4±9,2	-5,0±14,1	2,0±11,5
		p	0,013	0,131	0,371	0,023	0,683	0,683
		ДАД первично	102,1±6,7	92,6±9,2	88,3±4,1	93,3±7,5	84,3±7,9	90,7±5,0
		ДАД повторно	85,8±5,4	87,2±6,0	87,0±6,3	82,9±3,8	85,0±4,1	90,3±5,5
		Среднее снижение ДАД	16,3±7,0	5,2±9,1	1,3±5,4	10,4±9,2	-0,7±7,9	0,3±7,2
		p	0,008	0,289	0,617	0,023	0,617	0,683
	A/C; C/C	САД первично	162,1±20,4	147,2±14,2	146,9±15,9	145,0±17,3	137,5±8,7	165,0±5,8
		САД повторно	142,9±18,7	131,3±9,8	152,8±10,1	145,0±5,8	122,5±2,9	161,0±8,0
		Среднее снижение САД	19,3±27,8	15,9±11,8	-5,9±17,0	0,0±11,5	15,0±11,5	4,0±4,2
		p	0,131	0,008	0,423	0,617	0,134	0,248
		ДАД первично	93,6±13,7	89,4±11,0	92,9±11,7	92,5±18,9	90,0±0,0	95,0±5,8
		ДАД повторно	83,3±9,4	78,6±5,7	92,7±4,2	86,3±2,1	72,5±5,0	94,0±4,6
Среднее снижение ДАД		10,3±20,3	10,9±11,3	0,2±12,9	6,3±20,3	17,5±5,0	1,0±1,2	
p		0,450	0,046	0,773	0,617	0,134	0,480	



* – $p \leq 0,05$

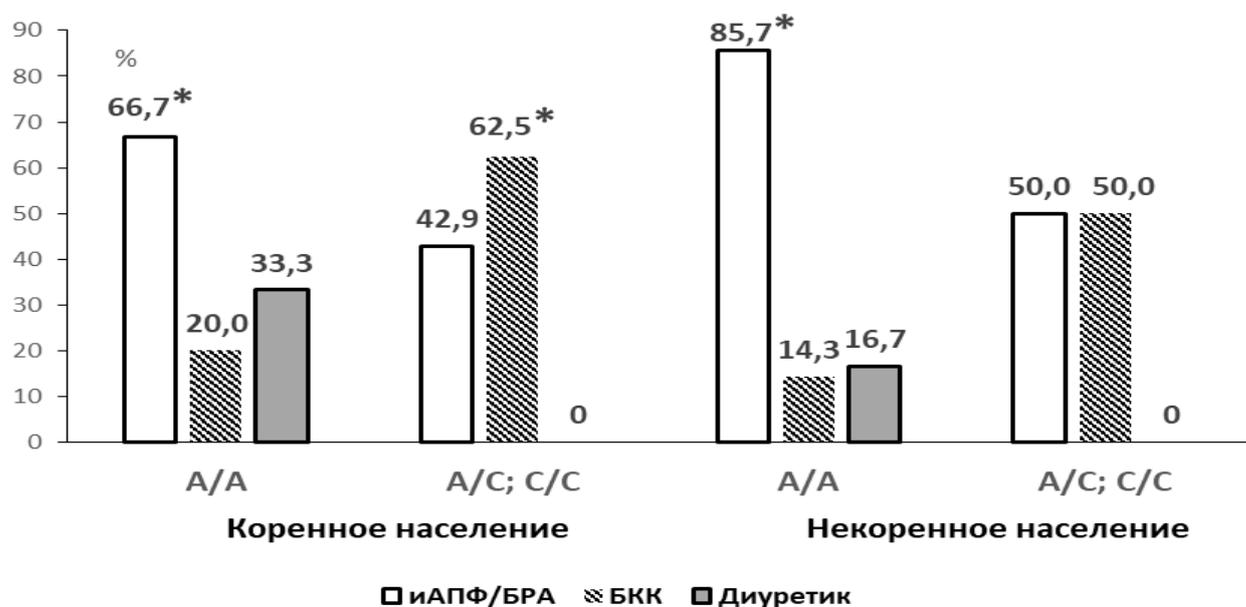
Рисунок 14 – Частота достижения целевых уровней артериального давления на фоне монотерапии различными классами антигипертензивных препаратов в зависимости от полиморфизма гена *ACE*, rs4340



* – $p \leq 0,05$

Рисунок 15 – Частота достижения целевых уровней артериального давления на фоне монотерапии различными классами антигипертензивных препаратов в зависимости от полиморфизма гена *AGT*, rs699

В обеих национальных группах монотерапия блокатором РААС ассоциировалась с достижением целевого уровня АД у гомозигот по аллелю А гена *AGTR1* в отличие от монотерапии БКК или диуретиком. В когорте шорцев: 66,7 % против 20,0 % и 33,3 % [ОШ=6,00; 95 % ДИ (1,00-35,91), $p=0,041$]; в когорте некоренных жителей: 85,7 % против 14,3 % и 16,7 % [ОШ=33,00; 95 % ДИ (2,45-443,61), $p=0,004$] соответственно. Напротив, у носителей неблагоприятного аллеля С использование БКК в виде монотерапии обуславливало большую эффективность в 62,5 % случаев, в отличие от терапии иАПФ/БРА – в 42,9 % случаев или диуретиком – 0 % [ОШ=10,56; 95 % ДИ (1,61-69,12), $p=0,016$] соответственно (рисунок 16).



* – $p \leq 0,05$

Рисунок 16 – Частота достижения целевых уровней артериального давления на фоне монотерапии различными классами антигипертензивных препаратов в зависимости от полиморфизма гена *AGTR1*, rs5186

Сравнительный анализ эффективности различных комбинаций антигипертензивных препаратов показал, что независимо от этнической принадлежности применение комбинации иАПФ/БРА с диуретиком более целесообразно у носителей прогностически благоприятного генотипа I/I гена *ACE*. В группе коренной национальности у обладателей гомозиготного генотипа

по аллелю I гена *ACE* при использовании выше указанной комбинации препаратов динамика цифр САД составила $18,6 \pm 15,5$ мм рт. ст. ($p=0,0001$), ДАД – $10,0 \pm 10,0$ мм рт. ст. ($p=0,0002$); у представителей некоренного этноса – $13,8 \pm 16,5$ мм рт. ст. ($p=0,0008$), и – $10,5 \pm 8,7$ мм рт. ст. ($p=0,0003$) соответственно. В то время как комбинация иАПФ/БРА с БКК не продемонстрировала достоверного снижения цифр АД в данной когорте пациентов. У носителей аллеля D гена *ACE* независимо от национальной принадлежности и схемы лечения регистрировалось статистически значимое снижение уровня АД.

У пациентов с АГ обеих этнических групп комбинация иАПФ/БРА с БКК оказалось более эффективной среди обладателей гомозиготного генотипа T/T гена *AGT*. Так, у носителей данного генотипа, получавших указанную комбинацию антигипертензивных препаратов, независимо от этнической принадлежности отмечалась положительная динамика как по цифрам САД, так и ДАД: в когорте шорцев снижение со $159,9 \pm 23,9$ мм рт. ст. до $144,1 \pm 22,7$ мм рт. ст. ($p=0,027$), и с $92,1$ мм рт. ст. до $83,4 \pm 10,2$ мм рт. ст. ($p=0,006$); у лиц некоренной национальности – с $154,0 \pm 19,5$ мм рт. ст. до $138,7 \pm 18,3$ мм рт. ст. ($p=0,0001$), и с $92,5 \pm 15,8$ мм рт. ст. до $82,5 \pm 8,4$ мм рт. ст. ($p=0,002$), соответственно. Во второй группе носителей благоприятного генотипа T/T, получавших комбинацию иАПФ с диуретиком достоверной динамики в снижении цифр АД не получено. У пациентов обеих национальных когорт с генотипами T/C и C/C любая из применяемых комбинаций оказалась эффективной.

В коренной популяции шорцев применение комбинации иАПФ/БРА с БКК оказалось наиболее эффективным у носителей генотипов A/C и C/C гена *AGTR1*. В группе лиц, получавших указанную выше терапию зарегистрировано статистически значимое снижение САД с $170,9 \pm 14,3$ мм рт. ст. до $151,5 \pm 15,2$ мм рт. ст. ($p=0,0003$), ДАД – с $98,2 \pm 10,1$ мм рт. ст. до $86,2 \pm 8,7$ мм рт. ст. ($p=0,001$), в то время как в группе больных АГ, получавших иАПФ/БРА с диуретиком достоверного снижения АД не получено. У лиц с генотипом A/A гена *AGTR1* значимых отличий в гипотензивном ответе на лечение различными комбинациями антигипертензивных препаратов получено не было: независимо от принимаемой терапии и этнической принадлежности регистрировалось статистически значимое снижение уровня АД (таблица 10).

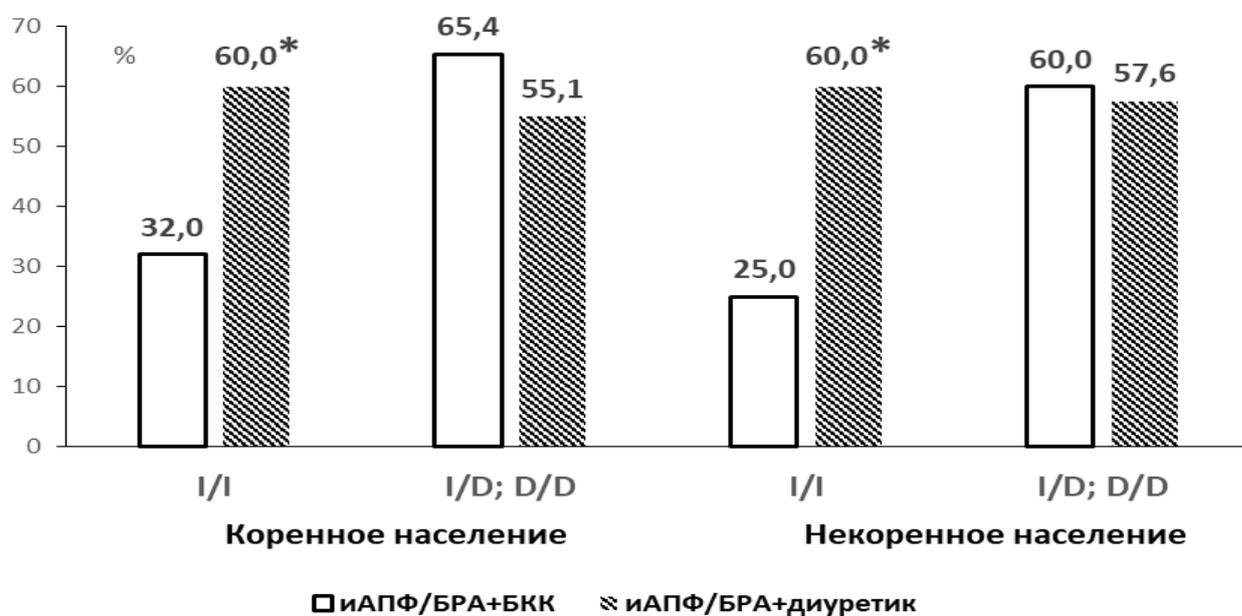
Таблица 10 – Динамика показателей артериального давления на фоне лечения двойными комбинациями антигипертензивных препаратов в зависимости от полиморфизма генов-кандидатов *ACE*, *AGT*, *AGTR1*

Ген	Генотип	Динамика АД	Коренное население		Некоренное население	
			иАПФ/БРА с БКК	иАПФ/БРА с диуретиком	иАПФ/БРА с БКК	иАПФ/БРА с диуретиком
<i>ACE</i> , rs4340	I/I	САД первично	158,6±22,4	157,5±17,4	149,8±20,8	150,5±17,6
		САД повторно	151,7±19,6	138,9±20,3	146,1±20,5	136,7±15,6
		Среднее снижение САД	6,7±14,5	18,6±15,5	3,7±13,2	13,8±16,5
		р	0,052	0,0001	0,386	0,0008
		ДАД первично	87,4±12,8	93,4±12,3	88,8±16,5	94,2±9,8
		ДАД повторно	84,0±11,4	83,4±7,9	88,1±8,5	83,7±7,8
		Среднее снижение ДАД	3,5±9,2	10,0±10,0	3,2±15,4	10,5±8,7
		р	0,146	0,0002	0,752	0,0003
	I/D; D/D	САД первично	164,6±19,0	157,0±21,7	150,6±20,9	150,6±19,1
		САД повторно	145,1±19,0	139,8±19,3	138,1±19,1	139,0±16,1
		Среднее снижение САД	19,5±17,4	17,2±21,4	12,4±20,5	11,6±18,0
		р	0,0002	0,0001	0,006	0,0001
		ДАД первично	93,8±10,2	92,6±10,1	88,4±12,1	91,4±13,4
		ДАД повторно	85,1±10,7	83,8±9,3	83,1±9,4	85,3±9,6
Среднее снижение ДАД		8,7±11,0	8,8±13,1	5,2±11,7	6,1±13,4	
р		0,0005	0,0005	0,010	0,003	
<i>AGT</i> , rs699	T/T	САД первично	159,9±23,9	150,3±20,4	154,0±19,5	146,1±13,6
		САД повторно	144,1±22,7	150,4±20,2	138,7±18,3	139,9±9,8
		Среднее снижение САД	15,5±18,6	-0,1±15,3	15,3±10,4	6,2±13,4
		р	0,027	0,752	0,0001	0,724
		ДАД первично	92,1±11,8	89,7±12,8	92,5±15,8	92,2±10,9
		ДАД повторно	83,4±10,2	88,6±8,1	82,5±8,4	88,2±10,1
		Среднее снижение ДАД	8,7±9,8	1,1±11,6	11,7±10,7	4,0±11,7
		р	0,006	0,773	0,002	0,724

Продолжение таблицы 10

Ген	Генотип	Динамика АД	Коренное население		Некоренное население	
			иАПФ/БРА с БКК	иАПФ/БРА с диуретиком	иАПФ/БРА с БКК	иАПФ/БРА с диуретиком
AGT, rs699	T/C; T/T	САД первично	161,0±17,0	157,4±19,0	147,6±17,8	153,8±19,4
		САД повторно	150,7±17,0	142,7±19,4	136,4±18,3	143,2±16,5
		Среднее снижение САД	10,3±16,2	14,8±21,9	11,1±22,5	10,6±18,4
		p	0,003	0,0001	0,043	0,0002
		ДАД первично	91,4±11,0	92,8±10,1	90,2±9,9	92,1±13,4
		ДАД повторно	86,1±11,7	85,2±8,5	83,1±7,6	86,4±8,2
		Среднее снижение ДАД	5,3±10,8	7,6±12,4	7,1±13,7	5,7±11,1
		p	0,009	0,0003	0,043	0,011
AGTR1, rs5186	A/A	САД первично	160,7±20,7	159,3±19,9	155,2±21,2	158,8±16,5
		САД повторно	144,0±19,6	138,7±18,3	142,1±20,5	139,5±15,3
		Среднее снижение САД	16,7±16,5	20,6±21,1	13,2±15,9	19,3±16,0
		p	0,0001	0,0001	0,004	0,006
		ДАД первично	90,7±12,1	94,6±11,9	90,8±14,1	95,3±10,2
		ДАД повторно	83,0±10,6	84,5±9,0	84,8±10,0	84,4±8,7
		Среднее снижение ДАД	7,8±10,0	10,1±13,7	7,2±11,1	10,9±14,5
		p	0,0001	0,0001	0,016	0,043
	A/C; C/C	САД первично	170,9±14,3	151,7±16,4	136,6±20,6	151,4±22,1
		САД повторно	151,5±15,2	147,9±19,9	134,9±18,3	147,5±14,9
		Среднее снижение САД	19,0±8,1	3,9±19,7	1,7±24,7	3,9±19,7
		p	0,0003	0,441	0,724	0,264
		ДАД первично	98,2±10,1	90,0±7,2	84,4±11,3	93,3±16,2
		ДАД повторно	86,2±8,7	86,3±7,6	81,7±8,4	88,8±9,5
Среднее снижение ДАД		12,0±7,1	3,7±8,5	2,8±11,7	4,5±13,4	
p		0,001	0,078	0,724	0,239	

В двух национальных группах Горной Шории обладатели гомозиготного генотипа по аллелю I гена *ACE* чаще достигали целевых уровней АД на фоне приема комбинации иАПФ/БРА с диуретиком по сравнению с лицами, получавшими в качестве терапии комбинацию иАПФ/БРА с БКК: у коренных жителей – 60,0 % против 32,0 % [ОШ=3,19; 95 % ДИ (1,05-9,71), $p=0,038$]; у пришлого населения – 60,0 % против 25,0 % [ОШ=4,50; 95 % ДИ (1,01-20,83), $p=0,049$]. В то время как обладатели генотипов I/D и D/D указанного гена одинаково хорошо отвечали на лечение независимо от назначенной антигипертензивной терапии (рисунок 17).

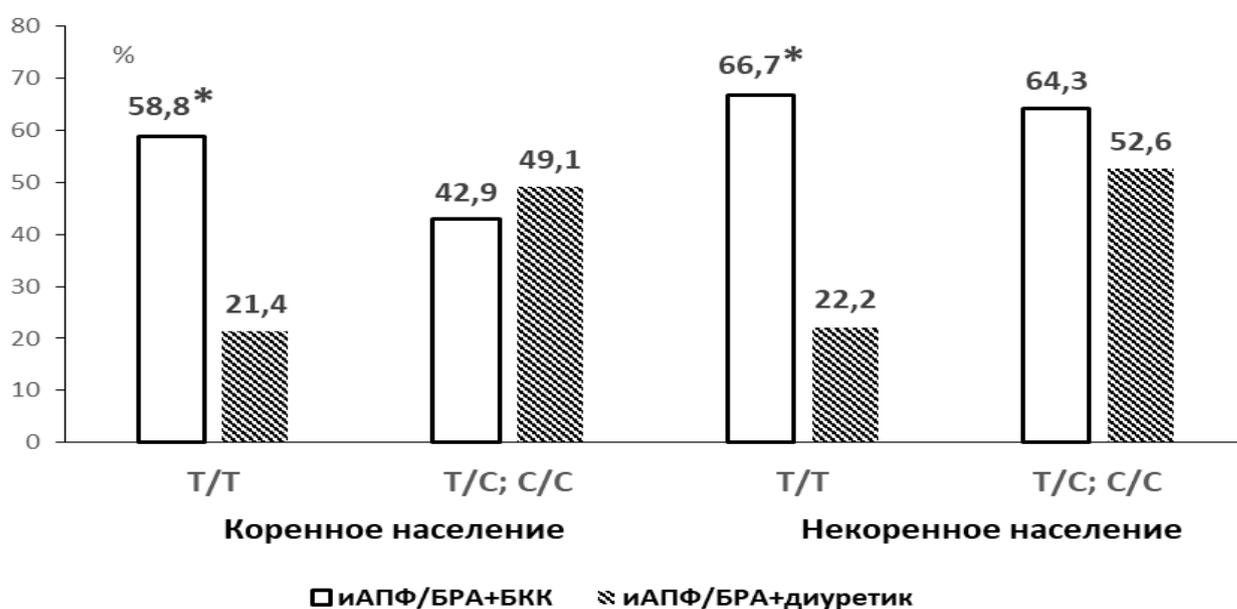


*– $p \leq 0,05$

Рисунок 17 – Частота достижения целевых уровней артериального давления на фоне лечения двойными комбинациями антигипертензивных препаратов в зависимости от полиморфизма гена *ACE*, rs4340

Анализ частоты достижения целевого уровня АД в зависимости от полиморфизма гена *AGT* также показал, что у носителей гомозиготного генотипа T/T обеих этнических групп эффективнее было применение иАПФ/БРА с БКК. Так, у шорцев, принимавших данную комбинацию антигипертензивных

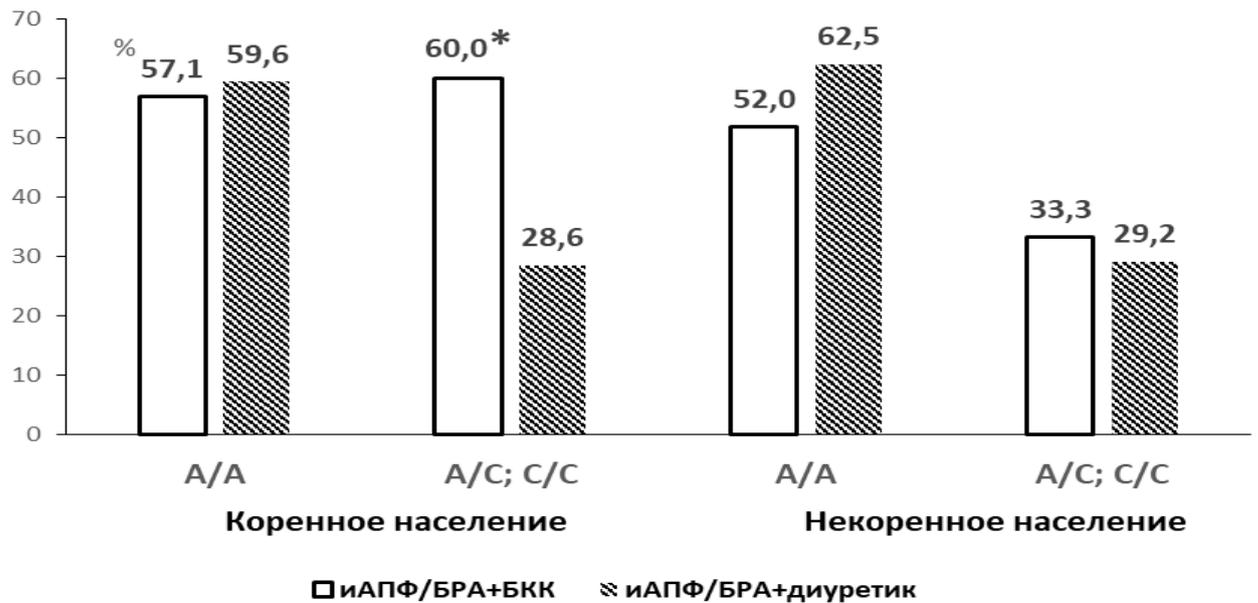
препаратов эффективность лечения составила 58,8 % против 21,4 % среди лиц, принимавших иАПФ/БРА с диуретиком [ОШ=5,24; 95 % ДИ (1,06-25,97), $p=0,040$]; в некоренной этнической группе – 66,7 % против 22,2 % [ОШ=7,00; 95 % ДИ (1,10-44,61), $p=0,037$] соответственно. У носителей генотипов Т/С и С/С гена *AGT* эффективность терапии различными комбинациями антигипертензивных препаратов значимо не отличалась (рисунок 18).



* – $p \leq 0,05$

Рисунок 18 – Частота достижения целевых уровней артериального давления на фоне лечения двойными комбинациями антигипертензивных препаратов в зависимости от полиморфизма гена *AGT*, rs699

В когорте шорцев терапия комбинацией иАПФ/БРА с БКК у носителей мутантного аллеля С гена *AGTR1* ассоциировалась с достижением целевого уровня АД (60,0 %) в сравнении с комбинацией иАПФ/БРА с диуретиком (28,6 %) [ОШ=3,75; 95 % ДИ (1,06-13,31), $p=0,036$]. В когорте некоренного этноса преимуществ комбинированной терапии в зависимости от полиморфизма гена *AGTR1* не выявлено (рисунок 19).



*– $p \leq 0,05$

Рисунок 19 – Частота достижения целевых уровней артериального давления на фоне лечения двойными комбинациями антигипертензивных препаратов в зависимости от полиморфизма гена *AGTR1*, rs5186

Проспективное исследование в Горной Шории продемонстрировало хорошую антигипертензивную эффективность тройной комбинации препаратов иАПФ/БРА с АК и диуретиком независимо от этнической принадлежности и носительства аллельных вариантов исследуемых генов-кандидатов РААС (таблица 11).

Кроме того, процент достижения целевых уровней АД на фоне применения тройной комбинации антигипертензивных препаратов в обеих этнических группах оказался высоким и не ассоциировался с полиморфизмом генов-кандидатов РААС (рисунок 20).

Таблица 11 – Динамика показателей артериального давления на фоне лечения тройной комбинацией в зависимости от полиморфных вариантов генов-кандидатов *ACE*, *AGT*, *AGTR1*

Динамика АД	Этнос			
	Коренное население		Некоренное население	
Ген <i>ACE</i> , rs4340				
Генотипы	I/I	I/D; D/D	I/I	I/D; D/D
САД первично	184,3±5,3	151,1±9,4	156,3±12,2	157,0±15,7
САД повторно	131,4±2,4	128,4±10,6	130,0±7,6	124,0±7,0
Среднее снижение САД	52,9±7,0	22,6±14,1	26,3±10,3	33,0±17,0
p	0,023	0,0003	0,013	0,008
ДАД первично	102,9±4,9	92,4±8,0	91,3±6,4	98,0±12,3
ДАД повторно	78,6±2,4	79,2±2,9	77,5±3,5	74,5±5,5
Среднее снижение ДАД	24,3±4,5	13,2±9,2	13,8±8,6	23,5±8,5
p	0,023	0,0005	0,023	0,004
Ген <i>AGT</i> , rs699				
Генотипы	T/T	T/C; C/C	T/T	T/C; C/C
САД первично	160,4±17,4	155,2±15,7	158,6±11,1	155,0±16,5
САД повторно	127,5±9,5	129,2±7,6	125,7±5,3	129,0±7,4
Среднее снижение САД	32,9±17,7	26,0±17,2	32,9±13,5	26,0±14,3
p	0,0003	0,003	0,023	0,008
ДАД первично	93,7±6,0	92,6±11,6	94,3±5,3	96,0±13,5
ДАД повторно	79,4±2,9	75,8±3,4	74,6±4,6	77,3±4,8
Среднее снижение ДАД	14,3±7,3	16,8±12,0	19,7±9,8	18,7±10,7
p	0,0005	0,016	0,023	0,008
Ген <i>AGTR1</i> , rs5186				
Генотипы	A/A	A/C; C/C	A/A	A/C; C/C
САД первично	161,7±19,5	154,2±6,3	160,0±12,5	152,9±17,0
САД повторно	128,7±7,6	128,8±10,5	128,9±7,8	127,1±4,9
Среднее снижение САД	33,0±18,7	25,4±12,9	31,1±14,3	25,7±15,1
p	0,0001	0,008	0,008	0,041
ДАД первично	93,8±11,2	95,6±4,3	93,3±7,1	98,6±14,6
ДАД повторно	77,9±3,6	77,9±3,6	75,8±4,6	76,4±5,6
Среднее снижение ДАД	15,9±11,4	17,7±5,9	17,6±10,7	22,1±9,5
p	0,0004	0,008	0,013	0,023

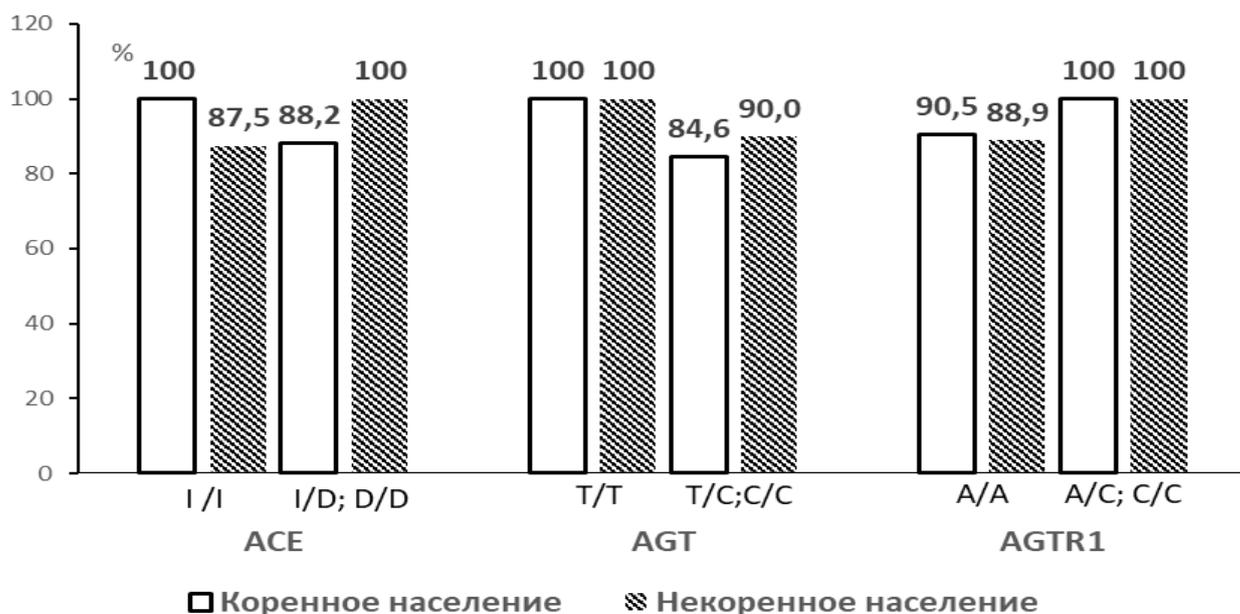


Рисунок 20 – Частота достижения целевых уровней артериального давления на фоне лечения тройной комбинацией в зависимости от полиморфных вариантов генов-кандидатов *ACE*, *AGT*, *AGTR1*

Таким образом, установлено, что применение монотерапии иАПФ/БРА в обеих национальных группах оказалось наиболее эффективным у носителей мутантного аллеля D гена *ACE* и гомозиготного генотипа A/A гена *AGTR1*, в когорте коренного этноса – у обладателей прогностически неблагоприятного аллеля C гена *AGT*. Большинство литературных данных свидетельствует о том, что применение блокаторов РААС более эффективно при носительстве прогностически неблагоприятных аллельных вариантов кандидатных генов указанной системы [166, 169, 208]. В литературе имеются противоречивые данные о связи между полиморфизмом A1166C гена *AGTR1* и фармакологическим ответом на терапию блокаторами РААС: многие исследования выявили положительную корреляцию между наличием мутантного аллеля C и ответом на лечение иАПФ [182, 197], тогда как другие не обнаружили ассоциаций между полиморфизмом гена *AGTR1* и эффективностью терапии [208]. В то время как, у населения Горной Шории прогностически благоприятный генотип A/A указанного гена определял достоверное снижение АД и достижение целевого уровня АД. У шорцев носителей гомозиготного генотипа T/T гена *AGT* и

генотипов А/С и С/С гена *AGTR1* лучший гипотензивный ответ отмечен при применении БКК. Анализ источников литературы свидетельствует о сравнительно небольшом количестве проведенных исследований, изучающих ассоциацию полиморфизма генов РААС с эффективностью БКК [5, 155, 206].

В результате проведенного исследования установлено, что в обеих национальных когортах у носителей гомозиготного генотипа I/I гена *ACE* наибольшим антигипертензивным эффектом обладает комбинация иАПФ/БРА с диуретиком, а у носителей генотипа T/T гена *AGT* – иАПФ/БРА с БКК. Реброва Е.В. и соавт. (2023 г.) установили, что применение БРА в виде монотерапии либо в комбинации с диуретиком более эффективно у носителей генотипа I/I гена *ACE* по сравнению с обладателями генотипов I/D и D/D указанного гена ($p=0,011$; $0,011$), также как в нашем исследовании [119]. Этнически обусловленные различия выявлены в результативности применения комбинированной терапии АГ в зависимости от полиморфизма A1166C гена *AGTR1*. Только среди представителей коренной этнической группы у носителей прогностически неблагоприятного аллеля С указанного гена доказана высокая антигипертензивная эффективность комбинации блокаторов РААС с БКК в отличие от комбинации блокаторов РААС с диуретиком. Полученные результаты в очередной раз демонстрируют связь между расовой принадлежностью пациентов с АГ и эффективностью различных классов антигипертензивных препаратов [2, 142].

3.3.3 Эффективность антигипертензивной терапии в зависимости от полиморфизма генов эндотелиальной системы (*MTHFR*, *NOS3*) у населения Горной Шории

Исследования последних лет демонстрируют важную и независимую роль эндотелия в развитии ССЗ [47, 107]. Эндотелиальная дисфункция при АГ

характеризуется изменениями, приводящими к вазоконстрикции, увеличению клеточной пролиферации, адгезии и активации тромбоцитов, что ведет к воспалению сосудистой стенки, повышенному тромбообразованию, ремоделированию сосудов и прогрессированию атеросклероза, тем самым способствуя развитию ССО [190]. Одной из наиболее перспективных областей исследования функции эндотелиальной системы в кардиологии является возможность оценки полиморфных вариантов генов указанной системы в качестве объективного маркера кардиоваскулярного риска [27]. На сегодняшний день имеется множество работ, доказывающих взаимосвязь полиморфизма генов эндотелиальной NO-синтазы (*eNOS*) и 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) с возникновением эндотелиальной дисфункции при многих патологических состояниях таких как: АГ, ИБС, ХСН [19, 21]. Кроме того, генетическая детерминация различной эффективности антигипертензивных препаратов подтверждается популяционными и генетическими исследованиями [143, 191]. Мутации в данных генах теоретически могут быть одной из детерминант, влияющих на гипотензивный ответ медикаментозного лечения пациентов с АГ. В настоящем исследовании рассматриваются наиболее распространенные полиморфные варианты указанных генов: диаллельный полиморфизм в 4-м интроне – VNTR intron 4 (4a/4b полиморфизм) гена *eNOS* и C677T полиморфизм гена *MTHFR*.

Анализ антигипертензивной эффективности монотерапии различными классами лекарственных средств у населения Горной Шории в зависимости от полиморфизма генов *eNOS* и *MTHFR* выявил статистически значимые отличия. Среди носителей прогностически благоприятных генотипов 4b/4b гена *eNOS* и C/C гена *MTHFR*, принимавших монотерапию блокаторами РААС получено достоверное снижение цифр АД. Так, в когорте шорцев у носителей генотипа 4b/4b гена *eNOS* при приеме указанной группы антигипертензивных препаратов снижение уровня САД составило $32,7 \pm 21,4$ мм рт. ст. ($p=0,023$), ДАД – $17,9 \pm 9,5$ мм рт. ст. ($p=0,023$); в некоренной этнической группе соответственно – $11,8 \pm 6,6$ мм рт. ст. ($p=0,041$) и $11,2 \pm 12,1$ мм рт. ст. ($p=0,041$). У носителей гомозиготного

генотипа С/С гена *MTHFR* на фоне приема монотерапии иАПФ/БРА также получена положительная динамика уровней САД и ДАД: у шорцев – $25,3 \pm 19,7$ мм рт. ст. ($p=0,004$) и $22,3 \pm 9,0$ мм рт. ст. ($p=0,004$); у некоренных жителей – $11,8 \pm 11,1$ мм рт. ст. ($p=0,046$) и $8,8 \pm 11,3$ мм рт. ст. ($p=0,046$) соответственно. На фоне терапии с использованием БКК или диуретика у данной категории респондентов изменения уровня АД носили незначимый характер. У обладателей прогностически неблагоприятных аллелей 4а гена *eNOS* и Т гена *MTHFR* в гомозиготном или гетерозиготном состоянии на фоне монокомпонентного лечения различными классами антигипертензивных препаратов достоверной динамики в снижении уровня АД не выявлено (таблица 12).

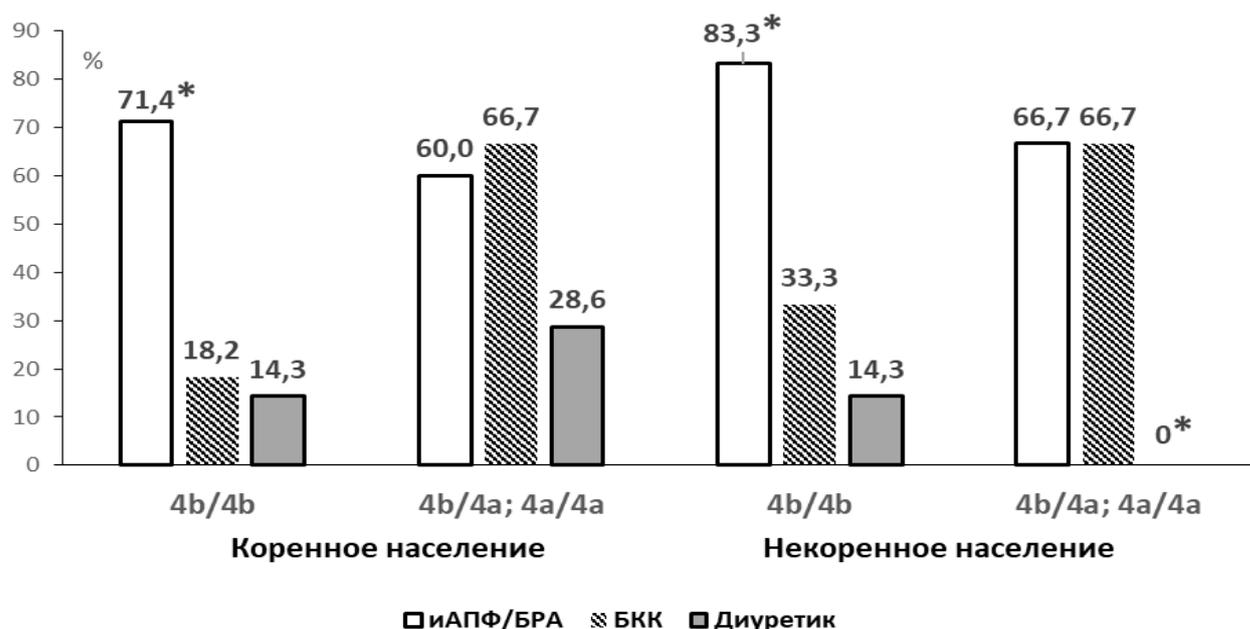
При этом установлено, что в обеих национальных когортах у носителей генотипа 4b/4b гена *eNOS* прием блокаторов РААС ассоциировался с достижением целевого уровня АД. Так, в малочисленной группе шорцев на фоне лечения иАПФ/БРА целевых значений АД достигали 71,4 % респондентов по сравнению с монотерапией БКК – 18,2 % и монотерапией диуретиком – 14,3 % [ОШ=12,50; 95 % ДИ (1,60-97,65), $p=0,017$]. Среди некоренного населения в данной категории исследуемых лиц с АГ эффективность лечения с использованием иАПФ/БРА составила 83,3 % в отличие от БКК – 33,3 % и диуретика – 14,3 % [ОШ=20,00; 95 % ДИ (1,42-282,46), $p=0,024$]. Отмечено, что у носителей неблагоприятного аллеля 4а гена *eNOS* некоренной национальной группы использование в качестве антигипертензивного лечения только диуретика оказалось неэффективным (0 %) в отличие от монотерапии иАПФ/БРА (66,7 %) или БКК (66,7 %) ($p=0,049$) (рисунок 21).

Таблица 12 – Динамика показателей артериального давления на фоне монотерапии различными классами антигипертензивных препаратов в зависимости от полиморфизма генов-кандидатов *eNOS*, *MTHFR*

Ген	Гено-тип	Динамика АД	Коренное население			Некоренное население		
			иАПФ/БРА	БКК	Диуретик	иАПФ/БРА	БКК	Диуретик
<i>eNOS</i> , VNTR, 4b/4a	4b/4b	САД первично	170,7±21,9	146,7±14,3	144,3±15,4	151,8±9,2	140,0±10,0	162,4±24,7
		САД повторно	138,0±22,5	143,0±14,4	152,1±12,9	140,0±6,3	133,3±10,4	157,7±19,8
		Среднее снижение САД	32,7±21,4	3,7±13,5	-7,9±12,9	11,8±6,6	6,7±2,9	4,7±11,0
		р	0,023	0,131	0,221	0,041	0,248	0,683
		ДАД первично	101,4±8,5	89,0±11,5	96,4±11,4	95,5±12,1	90,0±10,0	95,3±9,7
		ДАД повторно	83,6±9,4	85,2±7,7	95,3±4,1	84,3±3,6	78,3±7,6	93,0±7,0
		Среднее снижение ДАД	17,9±9,5	3,5±8,9	1,1±13,5	11,2±12,1	11,7±10,4	2,3±6,7
		р	0,023	0,505	0,683	0,041	0,480	0,683
	4b/4a; 4a/4a	САД первично	161,0±12,4	150,0±10,0	151,9±13,2	150,0±19,0	140,0±8,7	152,5±5,0
		САД повторно	144,6±13,1	140,7±10,1	141,4±11,1	143,3±5,2	123,3±5,8	148,8±2,5
		Среднее снижение САД	16,4±5,0	9,3±1,2	10,4±13,1	6,7±15,1	16,7±14,4	3,8±4,8
		р	0,074	0,248	0,221	0,683	0,480	0,480
		ДАД первично	107,2±8,8	90,0±0,0	93,3±14,2	90,0±11,0	86,7±5,8	91,3±6,3
		ДАД повторно	85,4±6,3	86,0±5,3	87,7±6,7	84,0±3,6	73,3±5,8	91,8±6,2
		Среднее снижение ДАД	21,8±8,3	4,0±5,3	5,6±16,8	6,0±14,0	13,3±11,5	-0,5±10,8
		р	0,074	0,480	0,371	0,683	0,480	0,617

Продолжение таблицы 12

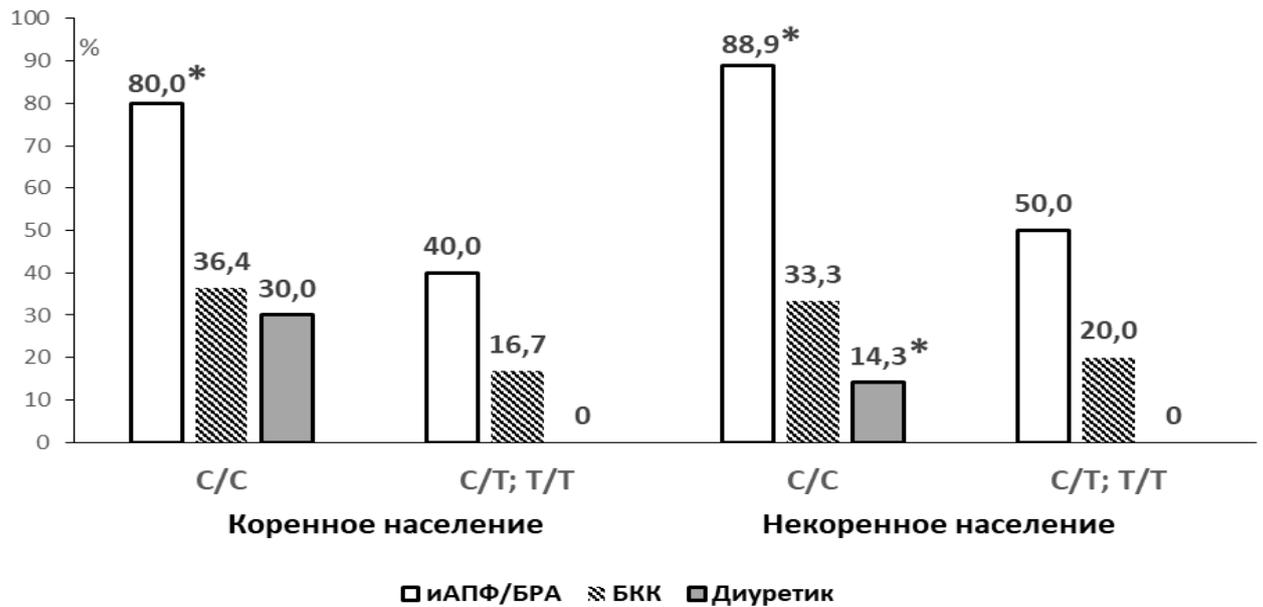
Ген	Гено-тип	Динамика АД	Коренное население			Некоренное население		
			иАПФ/БРА	БКК	Диуретик	иАПФ/БРА	БКК	Диуретик
<i>MTHFR</i> , rs1801133	С/С	САД первично	156,2±7,6	142,6±14,8	144,7±12,9	154,0±14,5	135,0±11,8	148,9±8,8
		САД повторно	130,9±16,4	136,5±11,1	148,0±15,7	142,2±6,7	135,0±11,8	147,9±10,7
		Среднее снижение САД	25,3±19,7	6,1±9,1	-3,3±15,7	11,8±11,1	0,0±19,5	1,7±10,6
		р	0,004	0,131	0,505	0,046	0,683	0,683
		ДАД первично	101,1±5,5	88,5±11,5	93,5±10,8	92,6±10,9	85,0±5,5	89,1±1,9
		ДАД повторно	78,8±7,1	85,3±7,8	92,2±7,2	83,8±3,2	80,8±9,2	90,3±5,1
		Среднее снижение ДАД	22,3±9,0	3,0±7,5	1,3±11,6	8,8±11,3	4,2±12,8	-1,1±5,0
		р	0,004	0,343	0,724	0,046	0,617	0,371
	С/Т; Т/Т	САД первично	160,0±14,1	151,7±7,5	154,2±14,8	140,0±14,1	139,0±8,9	170,0±24,5
		САД повторно	153,0±9,7	152,2±9,7	147,0±4,5	140,0±0,0	134,0±12,9	164,8±16,5
		Среднее снижение САД	7,0±18,6	-0,5±13,8	7,2±14,5	0,0±14,1	5,0±12,7	5,2±8,4
		р	0,371	0,371	0,617	0,480	0,617	0,248
		ДАД первично	98,2±15,2	93,3±5,2	96,6±15,6	95,0±21,2	88,0±8,4	97,6±10,8
		ДАД повторно	88,8±7,6	89,5±5,4	90,8±5,1	84,0±5,7	80,0±6,1	96,2±6,3
		Среднее снижение ДАД	9,4±18,2	3,8±8,4	5,8±20,2	11,0±26,9	8,0±10,4	1,4±10,2
		р	0,343	0,617	0,617	0,480	0,617	0,371



* – $p \leq 0,05$

Рисунок 21 – Частота достижения целевых уровней артериального давления на фоне монотерапии различными классами антигипертензивных препаратов в зависимости от полиморфизма гена *eNOS*, VNTR, 4b/4a

Аналогичные результаты получены при оценке эффективности различных классов антигипертензивных препаратов в зависимости от полиморфизма гена *MTHFR*. Отмечено, что носители гомозиготного генотипа C/C указанного гена обеих национальностей чаще достигали целевых цифр АД на фоне монотерапии иАПФ/БРА: в когорте шорцев достижение целевого уровня АД регистрировалось в 80,0 % случаев в сравнении с приемом БКК – 36,4 % и диуретика – 30,0 % [ОШ=8,00; 95 % ДИ (1,33-48,18), $p=0,015$]. Среди некоренного этноса эффективность лечения перечисленными группами препаратов соответственно составила – 88,9 %, 33,3 % и 14,3 % [ОШ=26,67; 95 % ДИ (2,31-308,01), $p=0,004$]. У носителей генотипов C/T и T/T гена *MTHFR* ассоциаций между достижением целевых значений АД и принимаемой антигипертензивной монотерапией не выявлено (рисунок 22).



* – $p \leq 0,05$

Рисунок 22 – Частота достижения целевых уровней артериального давления на фоне монотерапии различными классами антигипертензивных препаратов в зависимости от полиморфизма гена *MTHFR*, rs1801133

При сравнении терапевтического эффекта двойных комбинаций антигипертензивных препаратов (блокатор РААС с БКК и блокатор РААС с диуретиком) у населения Горной Шории в зависимости от полиморфизма генов эндотелиальной системы (*eNOS*, *MTHFR*) установлено, что в коренной этнической группе, независимо от носительства полиморфных вариантов 4b/4a гена *eNOS* и С677Т гена *MTHFR* обе используемые антигипертензивные комбинации продемонстрировали сопоставимую эффективность. В то время как, в некоренной национальной когорте у носителей гомозиготного генотипа 4b/4b гена *eNOS* и генотипов С/Т и Т/Т гена *MTHFR* использование сочетания иАПФ/БРА с диуретиком оказалось более целесообразным по сравнению с комбинацией иАПФ/БРА с БКК. Так, у гомозигот по аллелю 4b гена *eNOS*, принимавших первую комбинацию лекарственных средств динамика АД по цифрам САД составила $12,1 \pm 16,5$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$), по цифрам ДАД – $6,6 \pm 10,1$ мм рт. ст. ($p = 0,0005$). У носителей неблагоприятного аллеля Т гена *MTHFR* соответственно – $14,3 \pm 17,3$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$) и $7,5 \pm 11,1$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$). Тогда как, у

обладателей перечисленных генотипов, принимавших комбинацию иАПФ/БРА с БКК статистически значимого снижения уровня АД не получено. Среди представителей некоренного этноса – носителей неблагоприятного аллеля 4a гена *eNOS* и гомозиготного генотипа C/C гена *MTHFR* существенных отличий в антигипертензивной эффективности двойных комбинаций лекарственных средств выявлено не было (таблица 13).

В когорте шорцев ассоциаций между достижением целевых значений АД на фоне приема различных комбинаций антигипертензивных препаратов и полиморфизмом гена *eNOS* выявлено не было. При этом, в некоренной когорте у носителей гомозиготного генотипа 4b/4b гена *eNOS* процент лиц, достигших целевого уровня АД оказался выше в группе, принимавших комбинацию иАПФ/БРА с диуретиком (65,2 %) по сравнению с комбинацией иАПФ/БРА с БКК (35,3 %) [ОШ=3,44; 95 % ДИ (1,07-11,02), $p=0,033$]. У обладателей других генотипов указанного гена статистически значимых отличий в эффективности лечения различными комбинациями антигипертензивных препаратов не выявлено (рисунок 23).

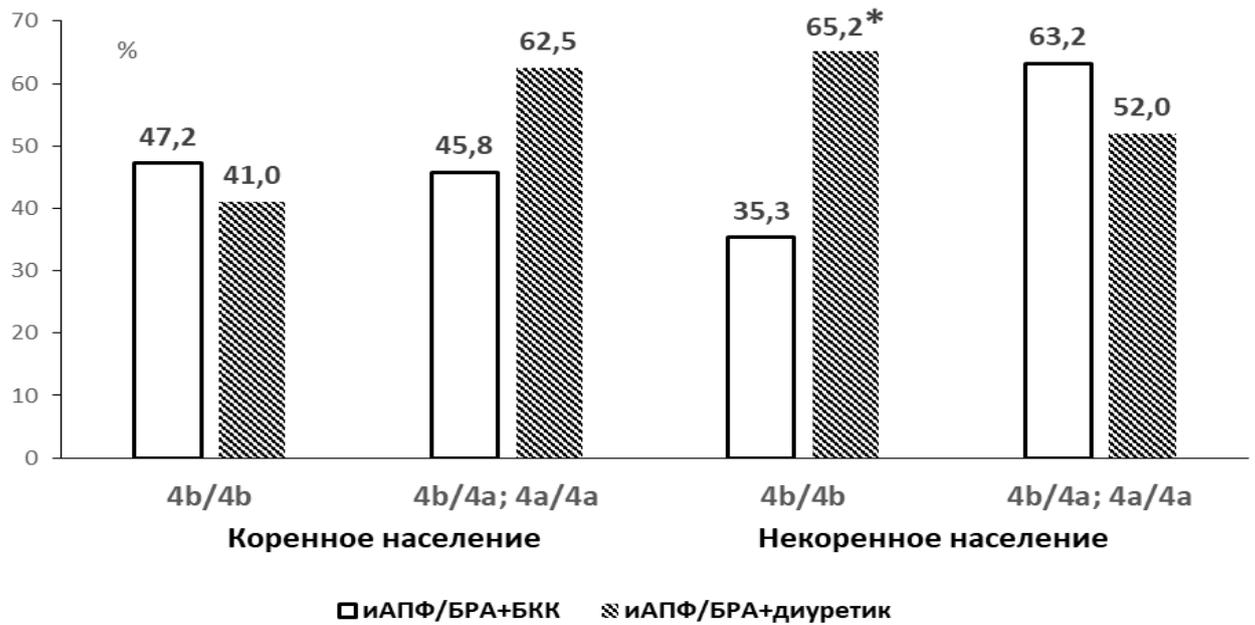
Похожая закономерность прослеживается при исследовании эффективности двойных комбинаций гипотензивных препаратов в зависимости от полиморфизма гена *MTHFR*. Статистически значимые отличия в частоте достижения целевого уровня АД установлены только в отношении носителей генотипов C/T и T/T указанного гена некоренной национальности. Так, у данной категории лиц, принимавших в качестве антигипертензивного лечения комбинацию иАПФ/БРА с диуретиком, эффективность лечения составила 66,7 % в отличие от группы, принимавших сочетание иАПФ/БРА с БКК – 37,5 % [ОШ=3,33; 95 % ДИ (1,04-10,71), $p=0,038$]. В коренной этнической группе ассоциативных связей между принимаемой комбинацией лекарственных препаратов и носительством полиморфных вариантов гена *MTHFR* установлено не было (рисунок 24).

Таблица 13 – Динамика показателей артериального давления на фоне лечения двойными комбинациями антигипертензивных препаратов в зависимости от полиморфизма генов *eNOS*, *MTHFR*

Ген	Генотип	Динамика АД	Коренное население		Некоренное население	
			иАПФ/БРА с БКК	иАПФ/БРА с диуретиком	иАПФ/БРА с БКК	иАПФ/БРА с диуретиком
<i>eNOS</i> , VNTR, 4b/4a	4b/4b	САД первично	161,9±19,9	155,4±19,4	144,9±20,1	148,2±17,8
		САД повторно	151,8±18,2	144,7±21,0	138,8±19,3	136,2±16,7
		Среднее снижение САД	9,9±18,2	10,6±22,5	6,1±19,2	12,1±16,5
		p	0,009	0,016	0,302	0,0001
		ДАД первично	91,7±10,6	91,9±11,8	86,2±13,8	90,3±10,5
		ДАД повторно	86,9±10,5	86,1±8,8	83,3±9,4	83,8±8,1
		Среднее снижение ДАД	4,8±10,5	5,8±14,0	4,7±11,8	6,6±10,1
		p	0,026	0,041	0,453	0,0005
	4b/4a; 4a/4a	САД первично	167,8±13,5	160,5±18,7	151,5±19,2	150,6±16,3
		САД повторно	145,4±19,6	145,0±15,0	139,5±17,4	139,7±16,2
		Среднее снижение САД	22,4±13,0	15,4±16,5	11,9±16,3	10,9±16,4
		p	0,013	0,0008	0,004	0,012
		ДАД первично	90,8±17,2	92,8±6,8	90,7±13,5	92,0±13,4
		ДАД повторно	79,9±13,9	85,4±9,0	84,9±8,1	84,8±10,6
		Среднее снижение ДАД	10,9±12,4	7,5±9,0	5,8±13,1	7,2±14,2
		p	0,023	0,010	0,016	0,037

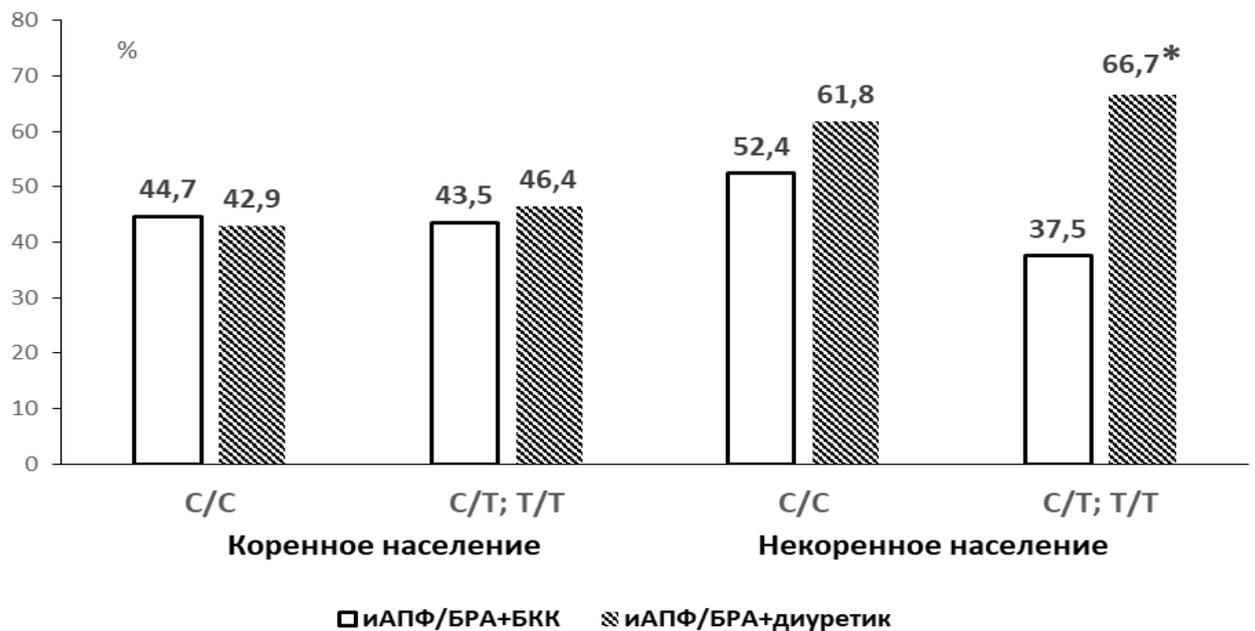
Продолжение таблицы 13

Ген	Генотип	Динамика АД	Коренное население		Некоренное население	
			иАПФ/БРА с БКК	иАПФ/БРА с диуретиком	иАПФ/БРА с БКК	иАПФ/БРА с диуретиком
<i>MTHFR</i> , rs180113 3	С/С	САД первично	160,2±22,4	159,0±18,5	149,1±23,9	150,4±17,2
		САД повторно	147,8±20,7	144,5±19,5	139,0±21,7	138,7±15,5
		Среднее снижение САД	12,3±18,1	14,6±20,9	10,1±15,6	11,7±17,2
		p	0,0005	0,0002	0,010	0,003
		ДАД первично	89,2±11,8	93,3±11,4	92,7±13,0	89,2±13,1
		ДАД повторно	84,8±11,2	86,2±9,3	84,7±10,7	82,7±7,8
		Среднее снижение ДАД	4,4±8,7	7,1±13,5	8,0±12,1	6,5±11,6
		p	0,009	0,002	0,003	0,011
	С/Т; Т/Т	САД первично	166,1±12,8	154,8±22,3	149,3±19,3	149,4±17,1
		САД повторно	151,4±17,8	144,3±20,2	139,5±16,4	135,1±16,1
		Среднее снижение САД	14,7±15,8	10,5±22,2	9,8±22,3	14,3±17,3
		p	0,004	0,037	0,302	0,0001
		ДАД первично	96,5±9,5	91,6±9,8	85,6±13,0	91,3±10,4
		ДАД повторно	86,9±11,3	85,4±8,6	84,4±8,0	83,7±9,6
Среднее снижение ДАД		9,6±11,8	6,2±10,9	3,1±11,5	7,5±11,1	
p		0,001	0,037	0,789	0,0001	



*– $p \leq 0,05$

Рисунок 23 – Частота достижения целевых уровней артериального давления на фоне лечения двойными комбинациями антигипертензивных препаратов в зависимости от полиморфизма гена *eNOS*, VNTR, 4b/4a



*– $p \leq 0,05$

Рисунок 24 – Частота достижения целевых уровней артериального давления на фоне лечения двойными комбинациями антигипертензивных препаратов в зависимости от полиморфизма гена *MTHFR*, rs1801133

Тройная комбинация препаратов в лечении пациентов с АГ среди двух этнических групп Горной Шории продемонстрировала высокую антигипертензивную эффективность независимо от носительства полиморфных вариантов исследуемых генов-кандидатов эндотелиальной системы (таблица 14). При этом достижение целевых цифр АД при использовании тройной комбинации, включающей в себя блокатор РААС с БКК и диуретиком, также оказалось на высоком уровне и не ассоциировалось с полиморфизмом 4b/4a гена *eNOS* и C677T гена *MTHFR* (рисунок 25).

Таблица 14 – Динамика показателей артериального давления на фоне лечения тройной комбинацией в зависимости от полиморфизма генов-кандидатов *eNOS*, *MTHFR*

Динамика АД	Этнос			
	Коренное население		Некоренное население	
Ген <i>eNOS</i> , VNTR, 4b/4a				
Генотипы	4b/4b	4b/4a; 4a/4a	4b/4b	4b/4a; 4a/4a
САД первично	159,2±17,0	155,3±16,7	161,8±10,1	148,6±15,7
САД повторно	126,8±9,1	133,5±7,5	124,5±6,9	130,0±8,2
Среднее снижение САД	32,4±16,9	21,8±17,9	37,3±10,8	18,6±12,1
p	0,0001	0,041	0,003	0,041
ДАД первично	93,9±5,9	98,0±13,6	95,5±9,3	94,3±12,7
ДАД повторно	78,9±3,6	78,1±2,6	74,8±5,3	77,4±3,8
Среднее снижение ДАД	15,0±7,1	19,9±13,9	20,6±9,1	16,9±10,8
p	0,0002	0,041	0,003	0,041
Ген <i>MTHFR</i> , rs1801133				
Генотипы	C/C	C/T; T/T	C/C	C/T; T/T
САД первично	165,1±17,3	154,2±14,9	150,6±13,8	163,1±12,2
САД повторно	128,8±9,1	130,3±7,8	124,4±5,3	131,3±6,4
Среднее снижение САД	36,2±17,0	23,9±18,0	26,1±15,8	31,9±11,9
p	0,0001	0,013	0,013	0,013
ДАД первично	95,6±10,5	93,4±9,4	95,6±10,1	95,0±12,0
ДАД повторно	78,8±2,8	78,1±3,1	74,7±4,7	77,9±4,5
Среднее снижение ДАД	16,8±10,8	15,3±10,5	20,9±9,1	17,1±11,2
p	0,001	0,013	0,008	0,023

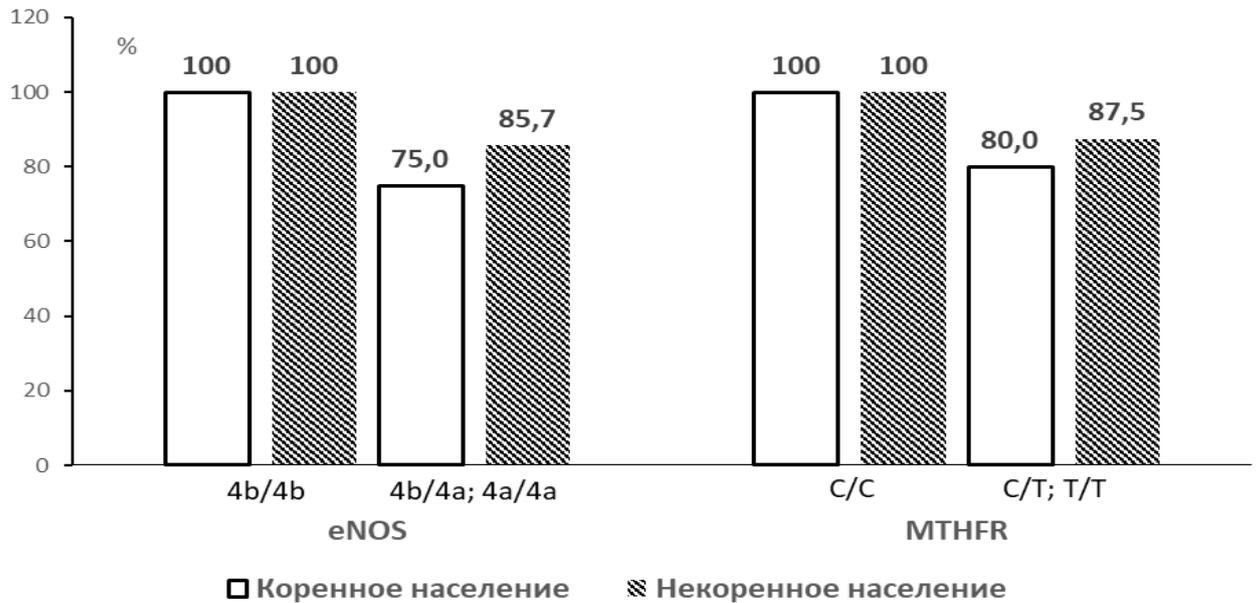


Рисунок 25 – Частота достижения целевых уровней артериального давления на фоне лечения тройной комбинацией в зависимости от полиморфизма генов-кандидатов *eNOS*, *MTHFR*

Таким образом, результаты настоящего исследования показали, что клинический эффект антигипертензивных препаратов в определенной мере зависит от генетических маркеров. В проведенном нами исследовании доказано, что в двух национальных когортах Горной Шории монотерапия блокаторами РААС оказалась эффективной у носителей прогностически благоприятных генотипов 4b/4b гена *eNOS* и C/C гена *MTHFR*. Установлено, что у шорцев любая из используемых комбинаций (иАПФ/БРА с БКК и иАПФ/БРА с диуретиком) обладала хорошим гипотензивным эффектом независимо от носительства аллельных вариантов исследуемых генов-кандидатов эндотелиальной системы (*eNOS*, *MTHFR*). В то время, как у лиц некоренной национальности носители генотипов T/T гена *MTHFR* и 4b/4b гена *eNOS* хороший терапевтический эффект достигался на фоне приема иАПФ/БРА с диуретиком. Высокую эффективность данной комбинации у обладателей различных полиморфизмов генов эндотелиальной системы в данном случае можно объяснить тем, что оба препарата, используемые в нашем исследовании обладают благоприятным действием на эндотелий сосудов. Антиатеросклеротическое действие блокаторов

РААС подтверждается результатами многочисленных крупных исследований, доказывающих развитие антипролиферативного эффекта при длительном применении [49, 144]. При этом в отношении индапамида также имеются доказательства его положительного влияния на сосудистую стенку, такие как улучшение функции эндотелия и вазомоторного тонуса, повышение эластичности, а также снижение выраженности воспалительного процесса в сосудистой стенке и ее ремоделирования, оказывая тем самым комплексный ангиопротективный эффект [70, 103]. Поиск литературных данных об исследованиях, посвященных изучению ассоциаций полиморфизма 4b/4a гена *eNOS* и C677T гена *MTHFR* с эффективностью лечения АГ продемонстрировал отсутствие на сегодняшний день подобных работ. В связи с этим целесообразно продолжать проведение крупных популяционных исследований для дальнейшего комплексного изучения патогенетических и фармакогенетических механизмов АГ.

3.3.4 Эффективность антигипертензивной терапии в зависимости от полиморфизма генов симпатикоадреналовой системы (*ADRB1*, *ADRA2B*) у населения Горной Шории

Гиперактивация симпатической нервной системы является одним из важнейших механизмов, приводящих к повышению уровня АД, поэтому применение группы бета-адреноблокаторов у пациентов с АГ является патогенетически обоснованным [34, 51]. Согласно рекомендациям по лечению АГ, указанный класс препаратов может быть применен на любом этапе лечения, в том числе, и на старте терапии, если для его использования имеются дополнительные показания, к которым относятся сердечная недостаточность, ИБС, перенесенный в прошлом ИМ, фибрилляция предсердий, молодым

женщинам во время беременности, либо планирующим беременность [11]. Стоит отметить, что среди лиц с АГ такие пациенты составляют значительную часть.

Среди населения Горной Шории бета-адреноблокаторы в составе антигипертензивной терапии принимали 44,8 % коренного населения и 62,6 % представителей некоренного этноса. Эпидемиологическое исследование в двух этнических группах продемонстрировало, что в когорте шорцев, являющихся носителями генотипа А/А гена *ADRB1*, был получен хороший антигипертензивный ответ на терапию в случае приема бета-адреноблокатора. Так, в группе респондентов с указанным генотипом, получавших метопролол сулцинат, динамика САД составила $18,8 \pm 25,1$ мм рт. ст. ($p=0,0002$), динамика ДАД — $11,7 \pm 13,5$ мм рт. ст. ($p=0,0001$). В то время как у шорцев – обладателей прогностически неблагоприятного аллеля А в гомозиготном состоянии, в лечении которых отсутствовала данная группа препаратов достоверного снижения уровня АД получено не было. В коренной этнической группе носительство аллеля G гена *ADRB1* не ассоциировалось с динамикой уровня АД: независимо от добавления к антигипертензивной терапии бета-адреноблокатора отмечалось статистически значимое снижение АД (таблица 15).

В когорте некоренных жителей, у которых в составе терапии присутствовал бета-адреноблокатор, статистически значимое снижение уровня АД получено у носителей аллеля G гена *ADRB1*. Так, у лиц с генотипами А/G и G/G, принимавших указанную группу препаратов, САД уменьшилось в среднем на $12,5 \pm 17,2$ мм рт. ст. ($p=0,009$), ДАД – на $10,6 \pm 13,7$ мм рт. ст. ($p=0,002$). В то время как, у пациентов с АГ, не получавших в лечении бета-адреноблокатор изменения уровней АД носили незначимый характер. У носителей гомозиготного генотипа А/А гена *ADRB1* значимых отличий в гипотензивном эффекте в зависимости от присутствия в лечении бета-адреноблокатора не выявлено: в обеих наблюдаемых группах достоверно регистрировалась положительная динамика по цифрам АД (таблица 15).

Таблица 15 – Динамика показателей артериального давления в зависимости от полиморфизма гена *ADRB1*, rs1801252

Динамика АД	Терапия			
	Группа, получавших бета-адреноблокатор		Группа, не получавших бета-адреноблокатор	
	Генотип А/А	Генотип А/Г; Г/Г	Генотип А/А	Генотип А/Г; Г/Г
Коренное население				
САД первично	154,8±19,9	165,3±22,7	153,0±16,0	155,8±12,1
САД повторно	143,0±19,0	146,4±20,7	148,1±14,3	144,6±18,1
Среднее снижение САД	11,8±17,5	18,8±25,1	4,8±14,6	11,2±18,4
р	0,0001	0,0002	0,063	0,021
ДАД первично	90,3±10,8	95,7±11,3	91,6±10,7	93,9±11,2
ДАД повторно	84,6±9,8	84,0±9,2	88,0±7,8	85,9±9,5
Среднее снижение ДАД	5,7±10,1	11,7±13,5	3,5±11,2	8,0±14,6
р	0,0006	0,0001	0,153	0,038
Некоренное население				
САД первично	147,4±19,0	146,6±15,8	154,7±17,4	139,7±18,5
САД повторно	137,3±18,2	134,0±17,5	143,3±15,8	145,5±12,8
Среднее снижение САД	10,1±16,4	12,5±17,2	11,4±16,4	-5,3±18,8
р	0,0002	0,009	0,0009	0,343
ДАД первично	90,7±12,6	92,4±12,8	93,4±12,0	86,7±6,2
ДАД повторно	82,3±9,6	81,8±7,5	87,4±9,5	87,5±5,1
Среднее снижение ДАД	8,4±12,8	10,6±13,7	6,0±12,5	-0,8±6,9
р	0,0003	0,002	0,019	0,752

В коренной этнической группе у носителей прогностически неблагоприятного генотипа А/А гена *ADRB1* терапия бета-адреноблокатором определяла достижение целевого уровня АД в сравнении с терапией, где данная группа препаратов отсутствовала: 50,0 % против 18,8 % [ОШ=4,33; 95 % ДИ

(1,56-12,04), $p=0,003$]. В когорте некоренных жителей использование указанной группы антигипертензивных препаратов в лечении пациентов с АГ ассоциировалось с достижением целевых цифр АД у носителей генотипов A/G и G/G гена *ADRB1* (72,7 %) в сравнении с пациентами, не принимавшими бета-адреноблокатор (30,0 %) [ОШ=6,22; 95 % ДИ (1,20-32,27), $p=0,029$] (рисунок 26).

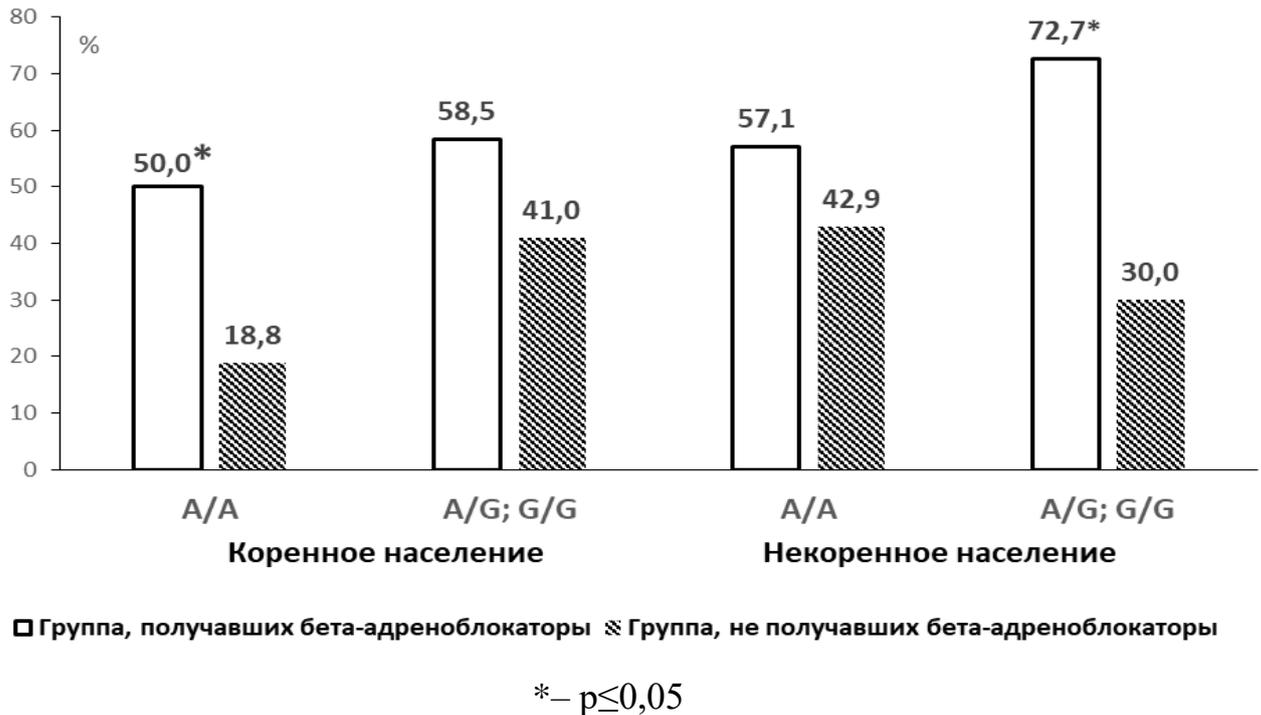


Рисунок 26 – Частота достижения целевых уровней артериального давления в зависимости от полиморфизма гена *ADRB1*, rs1801252

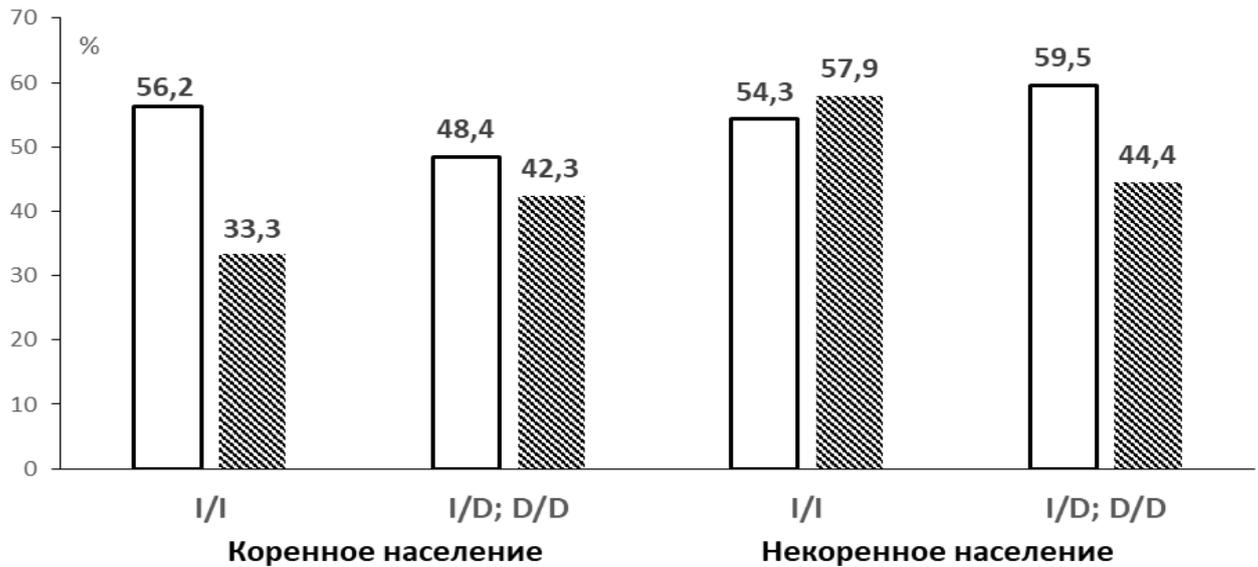
В двух этнических группах Горной Шории полиморфизм гена *ADRA2B* не ассоциировался с динамикой уровня АД в зависимости от добавления к антигипертензивной терапии бета-адреноблокатора. Независимо от того, принимали пациенты с АГ метопролол сукцинат или нет, у лиц обеих национальностей отмечалось статистически значимое снижение уровня АД. Так, среди представителей коренного этноса в группе обследуемых, принимавших бета-адреноблокатор, с I/I генотипом значение САД в среднем уменьшилось на $13,1 \pm 18,3$ мм рт. ст. ($p=0,002$), ДАД – на $7,2 \pm 12,2$ мм рт. ст. ($p=0,014$); у лиц, не принимавших метопролол сукцинат соответственно на $14,4 \pm 20,5$ мм рт. ст.

($p=0,034$) и ДАД – на $7,0\pm 12,8$ мм рт. ст. ($p=0,015$). В то время как у носителей мутантного аллеля D гена *ADRA2B*: в группе, принимавших бета-адреноблокатор, положительная динамика по цифрам САД составила – $13,5\pm 20,1$ мм рт. ст. ($p=0,0001$), по цифрам ДАД – $7,1\pm 9,7$ мм рт. ст. ($p=0,0001$). Аналогичная закономерность отмечалась среди представителей некоренной национальности: у носителей I/I генотипа, первой группы, принимавших бета-адреноблокатор, динамика снижения уровня САД составила $11,8\pm 16,8$ мм рт. ст. ($p=0,0008$), уровня ДАД – $8,0\pm 10,2$ мм рт. ст. ($p=0,001$); во второй группе лиц, не получавших метопролол сулцинат соответственно – $11,9\pm 10,9$ мм рт. ст. ($p=0,0008$) и $6,5\pm 10,1$ мм рт. ст. ($p=0,034$). У обладателей прогностически неблагоприятного аллеля D гена *ADRA2B* первой группы САД в среднем уменьшилось на $9,3\pm 18,8$ мм рт. ст. ($p=0,0008$), ДАД – на $8,8\pm 15,0$ мм рт. ст. ($p=0,001$); во второй группе – на $11,1\pm 19,5$ мм рт. ст. ($p=0,011$) и на $6,7\pm 13,5$ мм рт. ст. ($p=0,031$) соответственно (таблица 16).

Более того, установлено, что прием бета-адреноблокатора в обеих национальных группах не ассоциировался с достижением целевого уровня АД в зависимости от полиморфизма гена-кандидата *ADRA2B*. В когорте шорцев у лиц с генотипом I/I в группе обследованных, принимавших метопролол сулцинат, терапия оказалась эффективной в 56,2 % случаев, в группе, не получавших данный препарат – в 33,3 % случаев [ОШ=2,57; 95 % ДИ (0,82-8,08), $p=0,102$]; с генотипами I/D и D/D — в 48,4 % и 42,3 % случаев [ОШ=1,28; 95 % ДИ (0,61–2,68), $p=0,509$] соответственно. В некоренной этнической группе у носителей генотипа I/I, получавших бета-блокатор – 54,3 %, не получавших бета-блокатор – 57,9 % [ОШ=0,86; 95 % ДИ (0,28-2,67), $p=0,799$]. У носителей генотипов I/D и D/D соответственно – 59,5 % и 44,4 % [ОШ=1,84; 95 % ДИ (0,69-4,89), $p=0,220$] (рисунок 27).

Таблица 16 – Динамика показателей артериального давления в зависимости от полиморфизма гена *ADRA2B*, rs28365031

Динамика АД	Терапия			
	Группа, получавших бета-адреноблокатор		Группа, не получавших бета-адреноблокатор	
	Генотип I/I	Генотип I/D; D/D	Генотип I/I	Генотип I/D; D/D
Коренное население				
САД первично	158,5±22,9	158,5±20,4	158,5±19,9	154,9±12,8
САД повторно	145,4±21,1	145,0±19,3	144,1±14,6	143,2±19,1
Среднее снижение САД	13,1±18,3	13,5±20,1	14,4±20,5	11,7±20,0
p	0,002	0,0001	0,034	0,004
ДАД первично	90,9±14,7	92,4±8,2	94,4±10,3	92,3±10,7
ДАД повторно	83,8±11,0	85,4±8,6	87,4±7,3	85,8±9,6
Среднее снижение ДАД	7,2±12,2	7,1±9,7	7,0±12,8	6,5±12,9
p	0,014	0,0001	0,015	0,018
Некоренное население				
САД первично	148,5±19,6	148,8±20,6	152,3±18,1	152,4±14,6
САД повторно	136,6±18,4	139,4±17,9	140,7±17,2	141,2±14,4
Среднее снижение САД	11,8±16,8	9,3±18,8	11,9±10,9	11,1±19,5
p	0,0008	0,0008	0,0008	0,011
ДАД первично	90,1±11,5	93,6±14,3	91,8±13,5	93,1±10,0
ДАД повторно	82,2±9,4	84,8±9,3	85,2±8,3	86,4±9,4
Среднее снижение ДАД	8,0±10,2	8,8±15,0	6,5±10,1	6,7±13,5
p	0,001	0,001	0,034	0,031



□ Группа, получавших бета-адреноблокаторы ▨ Группа, не получавших бета-адреноблокаторы

Рисунок 27 – Частота достижения целевых уровней АД в зависимости от полиморфизма гена *ADRA2B*, rs28365031

Таким образом, результаты нашего исследования демонстрируют взаимосвязь между приемом метопролола сукцинат в качестве антигипертензивного препарата и достижением целевого уровня АД: в когорте шорцев – с генотипом A/A гена *ADRB1*, среди некоренных жителей у обладателей аллеля G в гомозиготном или гетерозиготном состоянии. Анализ литературы показал, что большая часть исследований демонстрирует, как и у некоренного населения Горной Шории в нашем исследовании, лучший антигипертензивный эффект среди носителей аллеля G указанного гена. Так, в работе Si D. с соавторами на китайской популяции, установлена большая антигипертензивная эффективность бета-адреноблокаторов у носителей гетерозиготного варианта G/A в сравнении с гомозиготами A/A (16,1 % против 2,8 %, $p=0,005$) [167]. Результаты других исследований также демонстрируют, что более чувствительны к бета-адреноблокаторам носители генотипа G/G [172, 219]. Вероятно, в малочисленной популяции шорцев ранее установленный протективный эффект аллеля G гена *ADRB1* в отношении развития АГ обуславливал отрицательный ответ на лечение бета-адреноблокатором.

В настоящем исследовании у населения Горной Шории достижение целевого уровня АД не зависело от полиморфизма гена *ADRA2B*. На сегодняшний день в литературе имеются данные о том, что гомозиготный генотип D/D гена *ADRA2B* положительно ассоциирован с развитием АГ [168, 180]. Однако, доказательства взаимосвязи носительства полиморфных вариантов rs28365031 гена *ADRA2B* с эффективностью бета-адреноблокаторов у пациентов с АГ отсутствуют. Поэтому, дальнейшие исследования по определению индивидуальной восприимчивости к одной из важнейших антигипертензивных групп – бета-адреноблокаторам представляются весьма актуальными.

3.4 Фенотипические и генетические факторы, способствующие прогрессированию гипертрофии миокарда левого желудочка при артериальной гипертензии у населения Горной Шории

На фоне широко распространенной в популяции АГ, ремоделирование миокарда левого желудочка представляет собой важный прогностический фактор сердечно-сосудистого континуума [35, 82, 199]. В настоящее время ряд исследователей демонстрируют, что у больных АГ значительное влияние на прогноз заболевания в первую очередь оказывает не уровень повышения АД, а наличие поражений органов-мишеней. При этом многочисленными исследованиями подтверждается зависимость органных поражений при АГ от комплексного воздействия факторов риска кардиоваскулярной патологии [18, 74, 108]. Кроме того, известно, что ГЛЖ отличается высокой генетической гетерогенностью: к настоящему моменту установлены десятки генов, ответственных за развитие данной патологии [20, 95, 101, 106]. Выявлена корреляция между структурными мутациями генов и фенотипическими проявлениями, такими как степень и выраженность гипертрофии. К тому же немаловажное значение в развитии ГЛЖ имеет этническая принадлежность

индивидуума. По результатам одномоментного исследования в Горной Шории установлено, что ГЛЖ чаще встречалась среди коренного этноса (50,1 %) по сравнению с лицами некоренной национальности (41,7 %), что определяет необходимость выявления предикторов, вносящих наибольший вклад в прогрессирование ГЛЖ в двух национальных группах [85].

На начало проспективного этапа исследования анализ распространенности ГЛЖ среди изучаемой когорты пациентов с АГ выявил, что частота встречаемости данного органного поражения оказалась выше среди шорцев – 61,6 %, по сравнению некоренным населением – 49,3 % ($p=0,007$). При этом в динамике регистрируется рост распространенности ГЛЖ в обеих национальных когортах до 66,4 % и 52,6 % ($p=0,002$) соответственно. В группе пациентов с АГ, не имеющих отрицательной динамики со стороны ИММЛЖ, данный параметр составил: в коренной этнической группе при первичном осмотре – $103,6 \pm 27,2$ г/м², при повторном – $97,3 \pm 24,1$ г/м² ($p < 0,0001$); среди некоренного этноса соответственно – $103,9 \pm 28,9$ г/м² и $96,2 \pm 24,4$ г/м² ($p < 0,0001$). Динамическое наблюдение в данной группе продемонстрировало статистически значимое снижение уровня АД – у шорцев: по цифрам САД со $156,9 \pm 18,2$ до $141,8 \pm 17,8$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$), и ДАД – с $92,3 \pm 10,9$ до $84,2 \pm 8,8$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$). У некоренного населения уровень САД уменьшился со $153,1 \pm 17,9$ мм рт. ст. до $136,0 \pm 15,9$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$), ДАД – с $93,3 \pm 12,1$ мм рт. ст. до $83,2 \pm 8,6$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$). Во второй группе пациентов с АГ и прогрессированием ГЛЖ отмечался рост ИММЛЖ в динамике: в шорской популяции – со $117,6 \pm 34,1$ г/м² до $129,6 \pm 30,6$ г/м² ($p < 0,0001$); в некоренной этнической группе – со $118,8 \pm 32,8$ г/м² до $129,8 \pm 34,9$ г/м² ($p < 0,0001$) соответственно. При этом динамика цифр АД носила недостоверный характер: у шорцев зарегистрировано снижение уровня САД с $156,1 \pm 17,7$ до $149,4 \pm 14,4$ мм рт. ст. ($p=0,170$), ДАД – с $94,3 \pm 10,7$ до $90,5 \pm 7,6$ мм рт. ст. ($p=0,170$); у представителей некоренного этноса со $149,5 \pm 17,3$ мм рт. ст. до $142,8 \pm 16,8$ мм рт. ст. ($p=0,090$) и с $88,1 \pm 12,3$ мм рт. ст. до $85,0 \pm 9,4$ мм рт. ст. ($p=0,123$), соответственно. Следует отметить, что в коренной национальной когорте пациенты первой группы в сравнении со второй группой чаще получали в

качестве антигипертензивной терапии комбинацию блокаторов РААС с диуретиком – 49,8 % против 29,7 % ($p=0,023$) и трехкомпонентную терапию – 11,7 % против 0 % ($p=0,014$). При этом среди респондентов с прогрессированием ГЛЖ преобладали пациенты, получающие монотерапию диуретиком – 18,9 % против 6,5 % ($p=0,011$), а также монотерапию БКК (на уровне тенденции) – 18,9 % против 8,7 % ($p=0,054$). У некоренных жителей в группе лиц, не имеющих отрицательной динамики в отношении ИММЛЖ доминировали пациенты с АГ, получающие тройную комбинацию блокатора РААС с БКК и диуретиком – 13,8 % против 2,1 % ($p=0,017$), в то время как пациенты второй группы статистически значимо чаще получали терапию блокатором РААС в сочетании с БКК – 31,3 % против 13,8 % ($p=0,009$) (таблица 17).

Результатами настоящего исследования установлено, что прогрессирование ГЛЖ у лиц с АГ связано с некоторыми клиническими факторами. Так, в когорте шорцев отрицательная динамика ИММЛЖ определялась неэффективностью проводимой антигипертензивной терапии, а также степенью повышения АД. Недостижение целевого уровня АД связано с риском утяжеления органного поражения сердца в 2,64 раза [ОШ=2,64; 95 % ДИ (1,24-5,61)]. Среди лиц с АГ и прогрессированием ГЛЖ только 35,1 % лечились эффективно, в то время как 64,9 % респондентов данной группы не достигали целевого уровня АД ($p=0,010$). Отмечено, что большая часть лиц с отрицательной динамикой в отношении ИММЛЖ имела повышение уровня АД 3-й степени – 59,5 % ($p<0,0001$). Напротив, 1-ю степень АГ имели только 29,7 % пациентов из данной группы ($p=0,003$). Также, установлено, что прогрессирование ГЛЖ ассоциировалось с наличием таких неблагоприятных факторов, как: ожирение [ОШ=5,19; 95 % ДИ (2,40-11,23), $p<0,0001$], АО [ОШ=3,16; 95 % ДИ (1,47-6,81), $p=0,002$], нарушения углеводного обмена [ОШ=2,56; 95 % ДИ (1,17-5,59), $p=0,017$] (таблица 18).

Таблица 17 – Антигипертензивная терапия в зависимости от прогрессирования гипертрофии левого желудочка

Этнос	Терапия	Группа пациентов без прогрессирования ГЛЖ		Группа пациентов с прогрессированием ГЛЖ		p
		n	%	n	%	
Коренное население	Монотерапия иАПФ/БРА	14	6,0	2	5,5	0,616
	Монотерапия БКК	20	8,7	7	18,9	0,054
	Монотерапия диуретиком	15	6,5	7	18,9	0,011
	иАПФ/БРА +БКК	40	17,3	10	27,0	0,159
	иАПФ/БРА +диуретик	115	49,8	11	29,7	0,023
	иАПФ/БРА +БКК+Диуретик	27	11,7	0	0	0,014
Некоренное население	Монотерапия иАПФ/БРА	8	6,5	2	4,2	0,431
	Монотерапия БКК	6	4,9	5	10,4	0,185
	Монотерапия диуретиком	9	7,3	3	6,2	0,552
	иАПФ/БРА +БКК	17	13,8	15	31,3	0,009
	иАПФ/БРА +диуретик	66	53,7	22	45,8	0,358
	иАПФ/БРА +БКК+Диуретик	17	13,8	1	2,1	0,017

Таблица 18 – Распространенность прогрессирования гипертрофии левого желудочка среди коренного населения Горной Шории в зависимости от различных показателей

Показатель	Частота прогрессирования ГЛЖ (%)	ОШ	95 % ДИ	p
Анамнез АГ менее 5 лет	8,1	0,53	0,15-1,89	0,243
Анамнез АГ 5-10 лет	29,7	0,92	0,42-2,03	0,843
Анамнез АГ более 10 лет	62,2	1,41	0,67-2,95	0,391
АГ 1 степени	29,7	0,06	0,03-0,13	0,003
АГ 2 степени	13,5	0,51	0,18-1,42	0,191
АГ 3 степени	59,5	6,19	2,84-13,49	0,0001
Неэффективность терапии	64,9	2,64	1,24-5,61	0,010
Мужской пол	40,5	1,24	0,59-2,60	0,568
Возраст \geq 60 лет	40,5	0,64	0,30-1,32	0,224
Курение	51,4	1,92	0,92-3,99	0,077
Алкоголь	43,2	1,68	0,80-3,53	0,168
Ожирение	64,9	5,19	2,40-11,23	0,0001
АО	67,6	3,16	1,47-6,81	0,002
Нарушения УО	65,7	2,56	1,17-5,59	0,017
Дислипидемия	78,8	1,25	0,50-3,14	0,634

В некоренной этнической группе отрицательная динамика ИММЛЖ также, как и в когорте коренного этноса, ассоциировалось с неэффективным лечением АГ [ОШ=5,12; 95 % ДИ (2,32-11,30)], 3-й степенью АГ [ОШ=3,35; 95 % ДИ (1,46-7,68)], ожирением [ОШ=3,37; 95 % ДИ (1,57-7,20)] и АО [ОШ=3,10; 95 % ДИ (1,45-6,64)]. Так, у представителей некоренной национальности с АГ, имеющих отрицательную динамику в отношении ИММЛЖ 60,4 % не достигали целевого уровня АД ($p < 0,0001$), 41,7 % лиц имели повышение АД 3-й степени ($p = 0,003$),

64,6 % респондентов имели ожирение ($p=0,001$) и 66,7 % - АО ($p=0,003$). При этом у лиц с повышением АД 1-й степени установлена обратная ассоциативная связь с прогрессированием ГЛЖ [ОШ=0,24; 95 % ДИ (0,11-0,54), $p=0,0004$] (таблица 19).

Таблица 19 – Распространенность прогрессирования гипертрофии левого желудочка среди некоренного населения Горной Шории в зависимости от различных показателей

Показатель	Частота прогрессирования ГЛЖ (%)	ОШ	95 % ДИ	p
Анамнез АГ менее 5 лет	17,0	0,57	0,23-1,44	0,233
Анамнез АГ 5-10 лет	17,0	0,66	0,26-1,69	0,388
Анамнез АГ более 10 лет	66,0	1,94	0,91-4,14	0,086
АГ 1 степени	22,9	0,24	0,11-0,54	0,0004
АГ 2 степени	35,4	1,48	0,68-3,24	0,325
АГ 3 степени	41,7	3,35	1,46-7,68	0,003
Неэффективность терапии	60,4	5,12	2,32-11,30	0,0001
Мужской пол	35,4	0,76	0,36-1,61	0,474
Возраст ≥ 60 лет	35,4	1,84	0,82-4,10	0,134
Курение	43,7	1,35	0,65-2,84	0,422
Алкоголь	39,6	1,36	0,64-2,91	0,419
Ожирение	64,6	3,37	1,57-7,20	0,001
АО	66,7	3,10	1,45-6,64	0,003
Нарушения УО	50,0	1,34	0,64-2,83	0,434
Дислипидемия	81,4	1,49	0,58-3,79	0,405

Проведенный логистический регрессионный анализ при устранении возможного модифицирующего воздействия пола и возраста выявил несколько генетических факторов ассоциированных с прогрессированием ГЛЖ у населения

Горной Шории. Так, у шорцев полиморфизм генов *ACE* и *eNOS* ассоциировался с ростом ИММЛЖ. Так, присутствие в генотипе мутантного аллеля D гена *ACE* увеличивало шансы развития органного поражения сердца в сравнении с носителями гомозиготного генотипа I/I данного гена [ОШ=5,54; 95% ДИ (1,80-17,08)]. Полиморфизм гена *eNOS* также был связан с отрицательной динамикой ИММЛЖ: для носителей генотипов 4b/4a и 4a/4a вероятность прогрессирования ГЛЖ оказалась выше по сравнению с носителями прогностически благоприятного генотипа 4b/4b указанного гена [ОШ=1,96; 95 % ДИ (1,03-3,74)] (рисунок 28).

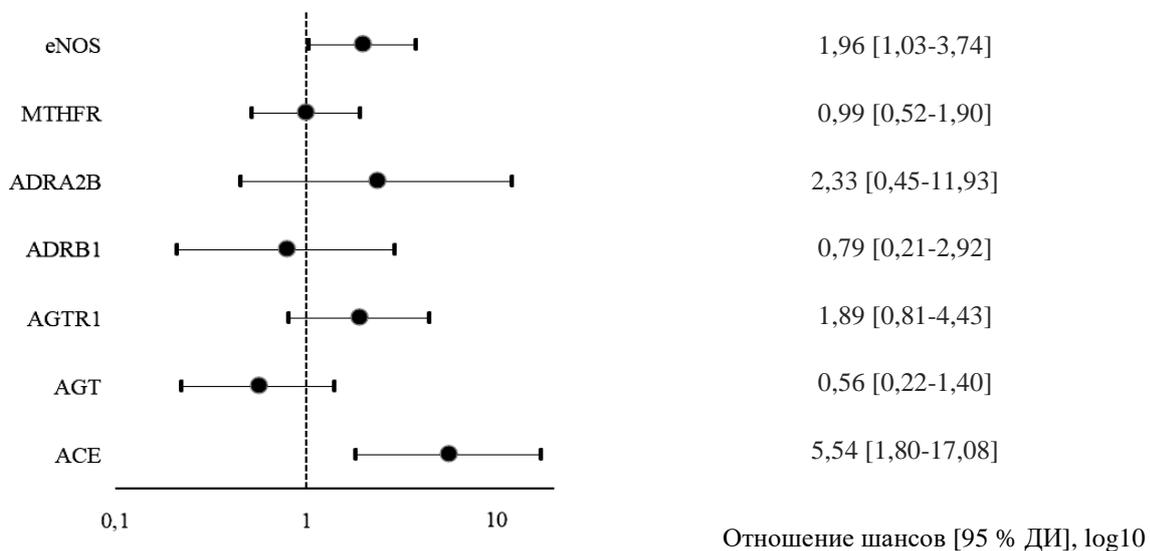


Рисунок 28 – Ассоциативные связи генов-кандидатов артериальной гипертензии с прогрессированием гипертрофии левого желудочка у коренного населения Горной Шории

В некоренной этнической когорте только полиморфизм гена *ACE* связан с риском утяжеления органного поражения сердца. Так, у носителей прогностически неблагоприятного аллеля D шансы развития отрицательной динамики в отношении ИММЛЖ оказались выше в сравнении с обладателями генотипа I/I указанного гена [ОШ=6,64; 95 % ДИ (1,25-35,17)]. Напротив, для обладателей мутантного аллеля G гена *ADRB1* установлена обратная ассоциативная связь с прогрессированием ГЛЖ [ОШ=0,24; 95 % ДИ (0,07-0,84)] (рисунок 29).

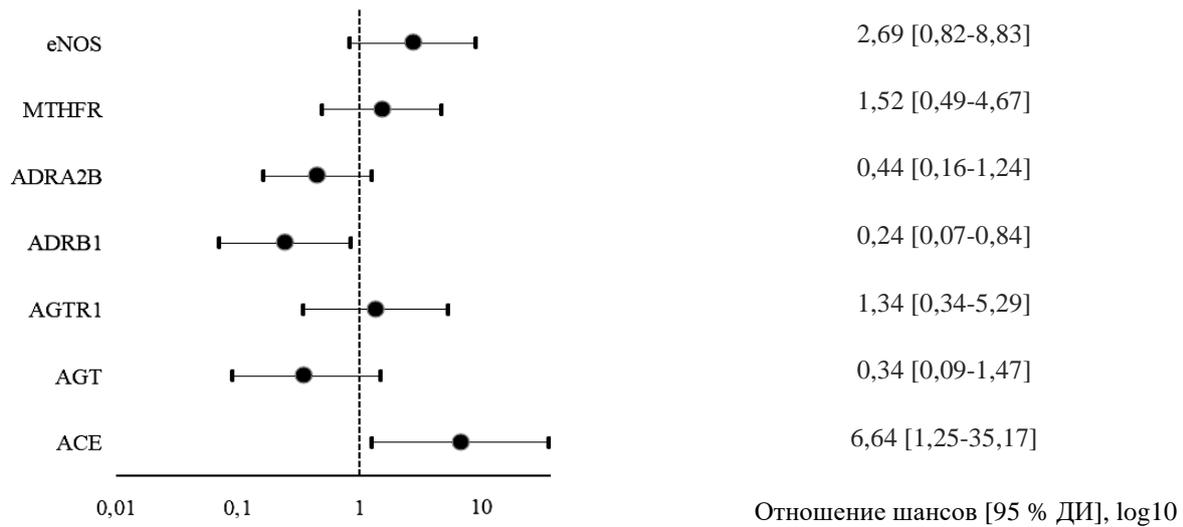


Рисунок 29 – Ассоциативные связи генов-кандидатов артериальной гипертензии с прогрессированием гипертрофии левого желудочка у некоренного населения Горной Шории

Таким образом, прогрессирование ГЛЖ у населения Горной Шории ассоциировалось с воздействием определенных предикторов, что совпадает с результатами других исследований [18, 170, 177, 215]. Прежде всего, на процессы ремоделирования миокарда ЛЖ у пациентов с АГ обеих этнических групп значительное влияние оказывали эффективность проводимой антигипертензивной терапии и особенности течения самого заболевания (степень повышения АД). В экспериментальном исследовании Kwiecinski J. с соавт. продемонстрировали, что регрессу ГЛЖ у мышей способствовала нормализация уровня АД [212]. Еще одно современное исследование, проведенное Tadic M. с соавт. показало, что антигипертензивная терапия положительно влияет на структуру и функцию левого желудочка [222]. Кроме этого, немаловажную роль играли фенотипические признаки, которые несколько различались у пациентов в зависимости от этнической принадлежности. Полученные данные свидетельствуют, что ожирение, в том числе АО, ассоциировано с прогрессированием ГЛЖ в обеих национальных когортах. Доказано, что избыток жировой ткани приводит к объемной перегрузке и повреждению миокарда компонентами РААС провоцируя рост ММЛЖ [74, 122]. При этом только для представителей коренного этноса

установлена связь различных нарушений углеводного обмена с увеличением ИММЛЖ. Роль инсулинорезистентности в развитии структурно-функциональных изменений миокарда многократно доказана в клинических исследованиях [108, 170, 177, 215]. Помимо этого, предрасположенность к прогрессированию ГЛЖ определялось носительством некоторых генетических маркеров. Так, пятилетняя динамика наблюдений за пациентами с АГ в Горной Шории доказала, что в когорте шорцев аллели D гена *ACE* и 4a гена *eNOS* увеличивали риск развития органного поражения сердца (ОШ=5,54 и ОШ=1,96, соответственно). В некоренной этнической группе только генотипы I/D и D/D гена *ACE* ассоциировались с отрицательной динамикой ИММЛЖ (ОШ=6,64). При этом, для обладателей в генотипе аллеля G гена *ADRB1* установлен протективный эффект в отношении прогрессирования ГЛЖ (ОШ=0,24). Выявленные нами генетико-физиологические ассоциации подтверждаются данными литературы [20, 101]. Однако, научные работы, показывающие связь генетических факторов с течением АГ и её осложнений, все еще малочисленны, нередко неоднозначны и что, самое важное, разнятся в отдельных национальных группах. В связи с этим сохраняется интерес к изучению роли различных генов-кандидатов АГ в развитии ГЛЖ в различных этнических когортах.

3.5 Клинико-генетические аспекты регресса гипертрофии миокарда левого желудочка у населения Горной Шории

По мере накопления знаний о влиянии гипертензивного ремоделирования сердечно-сосудистой системы на дальнейшее течение и прогноз АГ, все большее внимание стали уделять другим эффектам антигипертензивной терапии, среди которых один из наиболее важных – регресс ГЛЖ. Имеются сведения о том, что длительное эффективное антигипертензивное лечение сопровождается уменьшением ММЛЖ и, в результате, снижением ССО и смертности [30, 34, 199].

В настоящее время актуальным становится выбор антигипертензивных препаратов с точки зрения их эффективности в отношении протекции органов-мишеней при АГ. При этом обратное развитие указанной патологии зависит от фенотипических особенностей пациента. Более того регресс ГЛЖ в ответ на действие различных классов антигипертензивных препаратов определяется индивидуальной реакцией конкретного индивидуума, то есть генетически детерминирован [86]. Полиморфизмы генов-кандидатов АГ, связанных с белками нейрофизиологических систем основных патогенетических звеньев заболевания, формируют специфическую фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств [68, 98, 119]. В связи с этим в настоящее время широко развиваются фармакогенетические аспекты самой АГ и протекции её органных поражений.

Анализ влияния антигипертензивной терапии на процессы ремоделирования показал, что применение гипотензивных препаратов в виде монотерапии не приводило к статистически значимому снижению показателя ИММЛЖ у больных с АГ. Так, в когорте шорцев регресс ГЛЖ на фоне монотерапии иАПФ/БРА выявлен у 56,3 % респондентов [ОШ=2,03; 95 % ДИ (0,65-6,37), $p=0,220$], монотерапии БКК – у 37,0 % исследуемых [ОШ=0,65; 95 % ДИ (0,24-1,79), $p=0,407$] и монотерапии диуретиком – у 40,9 % пациентов [ОШ=0,87; 95 % ДИ (0,31-2,48), $p=0,801$], соответственно. Среди пришлого населения соответственно – 60,0 % [ОШ=4,00; 95 % ДИ (0,83-19,33), $p=0,076$], 30,0 % (ОШ=0,62; 95 % ДИ (0,13-3,06), $p=0,427$) и 25,0 % [ОШ=0,41; 95 % ДИ (0,08-1,97), $p=0,227$] (рисунок 30).

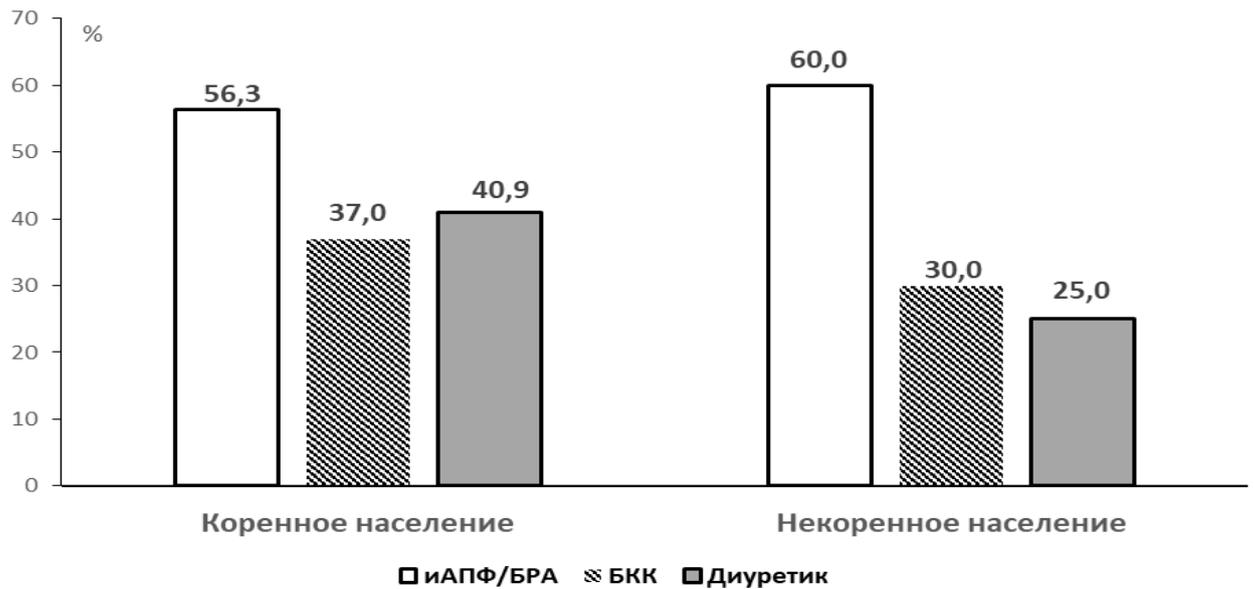
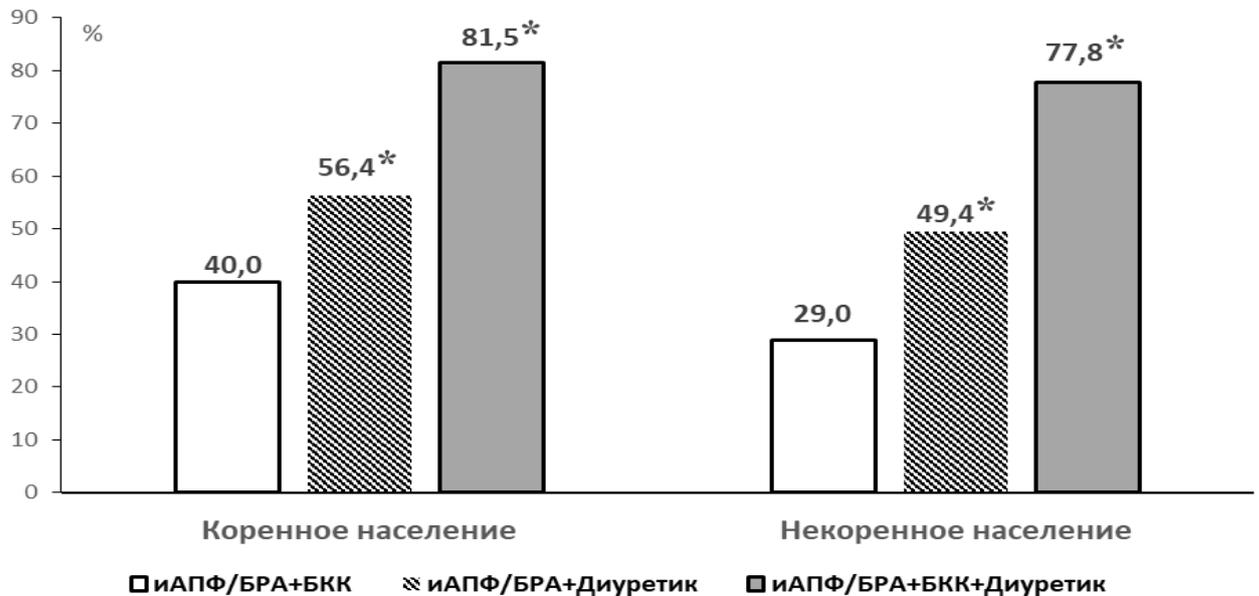


Рисунок 30 – Частота регресса гипертрофии левого желудочка на фоне монотерапии различными классами антигипертензивных препаратов

Однако, при применении двойных комбинаций антигипертензивных препаратов установлены статистически значимые отличия в отношении динамики ИММЛЖ. Несмотря на сопоставимую антигипертензивную эффективность в группе пациентов с положительной динамикой данного показателя обеих используемых комбинаций: у шорцев при использовании блокаторов РААС в сочетании с БКК эффективность терапии составила 75,0 %, при применении блокаторов РААС с диуретиком – 53,5 % [ОШ=2,61; 95 % ДИ (0,85-7,94), $p=0,085$]; среди некоренных жителей – 88,9 % и 72,1 % [ОШ=3,10; 95 % ДИ (0,35-27,48), $p=0,290$] соответственно. При этом в обеих национальных когортах вторая комбинация препаратов оказалась более эффективной в отношении регресса ГЛЖ. Так, в шорской популяции среди пациентов с АГ, получавших комбинацию иАПФ/БРА с диуретиком положительная динамика ИММЛЖ наблюдалась у 56,4 % респондентов против 40,0 % лиц, получавших терапию иАПФ/БРА с БКК [ОШ=1,94; 95 % ДИ (1,00-3,77), $p=0,050$]. В некоренной национальной когорте эффективность применения данных комбинаций в отношении регресса ГЛЖ составила 49,4 % против 29,0 % [ОШ=2,39; 95 % ДИ (1,00-5,77), $p=0,049$] соответственно. Тройная комбинация антигипертензивных препаратов оказалась

высокоэффективной применительно к органному поражению сердца как в когорте шорцев – 81,5 % [ОШ=4,51; 95 % ДИ (1,65-12,30), $p=0,002$], так и в некоренной этнической группе – 77,8 % [ОШ=5,02; 95 % ДИ (1,57-15,99), $p=0,003$] (рисунок 31).



*– $p \leq 0,05$

Рисунок 31 – Частота регресса гипертрофии миокарда левого желудочка на фоне лечения различными комбинациями антигипертензивных препаратов

При выделении пациентов с АГ и различными факторами сердечно-сосудистого риска установлено, что применение различных антигипертензивных препаратов в виде монотерапии не ассоциировано с регрессом ГЛЖ у пациентов с АГ обеих национальных когорт. Однако, при проведении сравнительного анализа эффективности различных комбинаций антигипертензивных препаратов в отношении регресса ГЛЖ выявлены статистически значимые отличия. Установлено, что только у лиц коренной национальной группы с сочетанием АГ и ожирением, включая абдоминальный его тип, использование комбинации блокатора РААС с диуретиком увеличивало вероятность положительной динамики в отношении ИММЛЖ в отличие от комбинации блокатора РААС с БКК (ОШ=5,19 и ОШ=2,76, соответственно) (рисунок 32, 33).

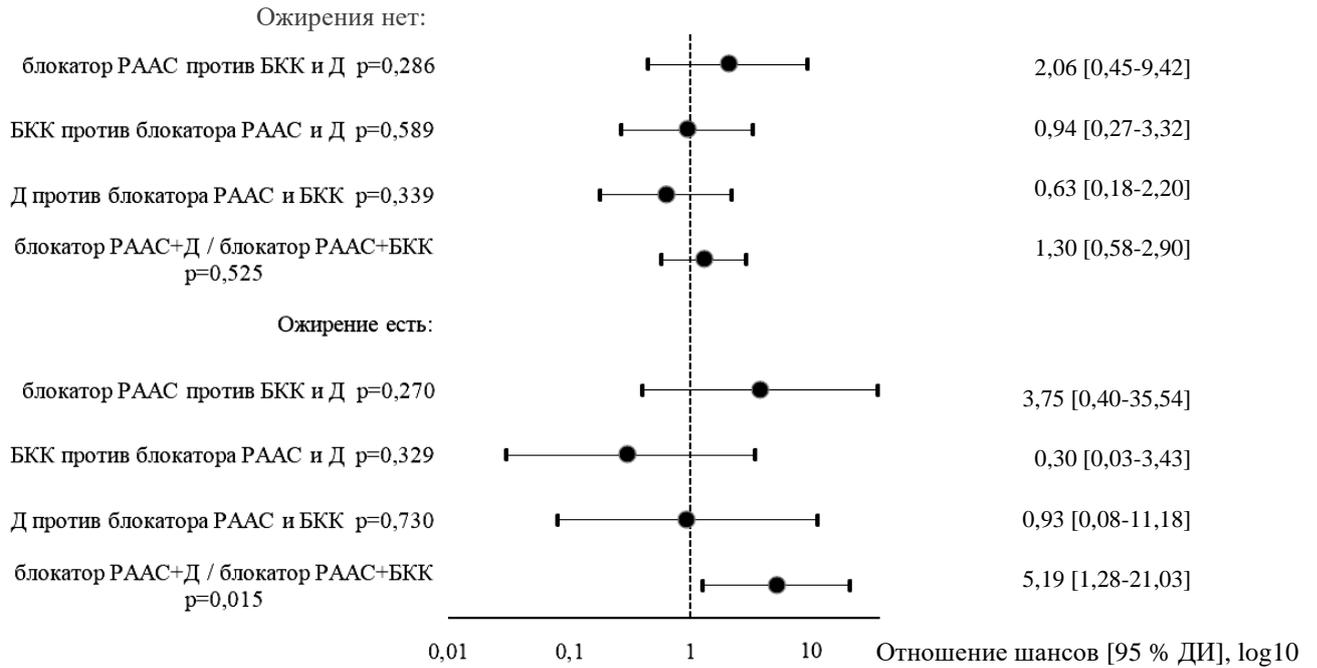


Рисунок 32 – Ассоциации применения различных схем антигипертензивной терапии с регрессом гипертрофии левого желудочка у коренного населения Горной Шории в зависимости от наличия ожирения

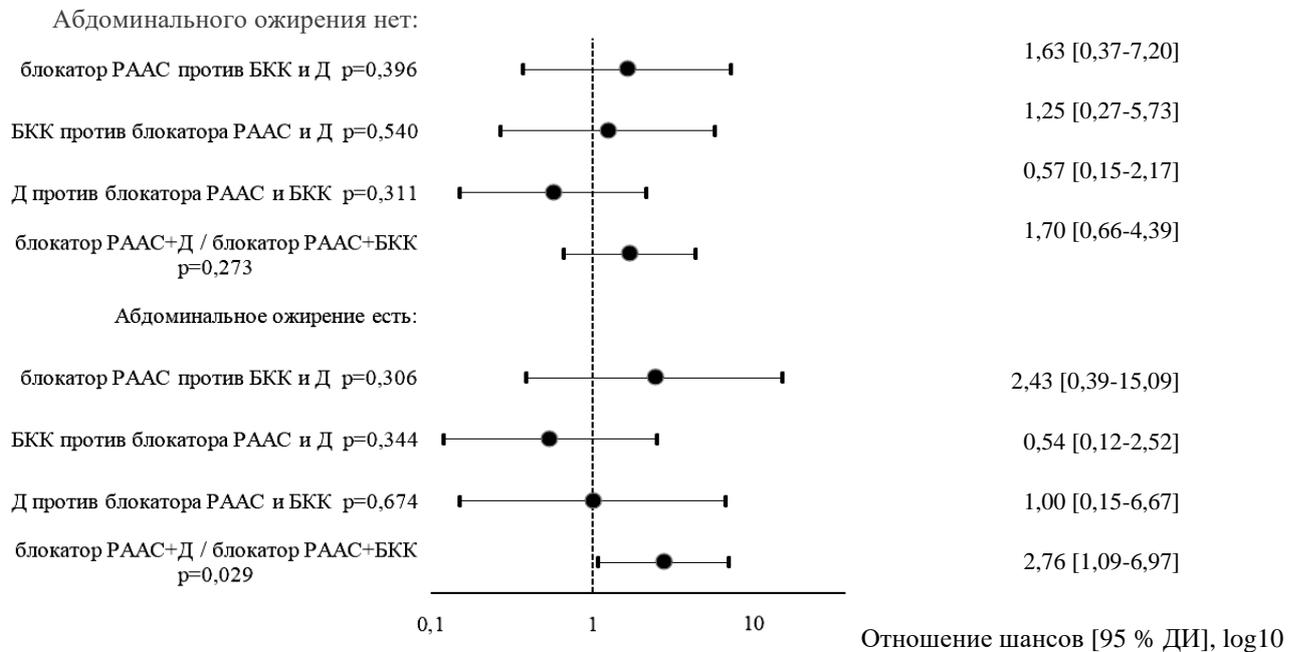


Рисунок 33 – Ассоциации применения различных схем антигипертензивной терапии с регрессом гипертрофии левого желудочка у коренного населения Горной Шории в зависимости от наличия абдоминального ожирения

При этом в некоренной когорте жителей статистически значимых отличий антиремоделирующего эффекта различных комбинаций лекарственных препаратов в зависимости от наличия дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ не выявлено.

Терапия с использованием трехкомпонентной схемы лечения включающей блокатор РААС, БКК и диуретик в обеих национальных когортах продемонстрировала высокую эффективность в отношении регресса ГЛЖ среди исследуемых групп больных с АГ и различными факторами риска (рисунок 34).

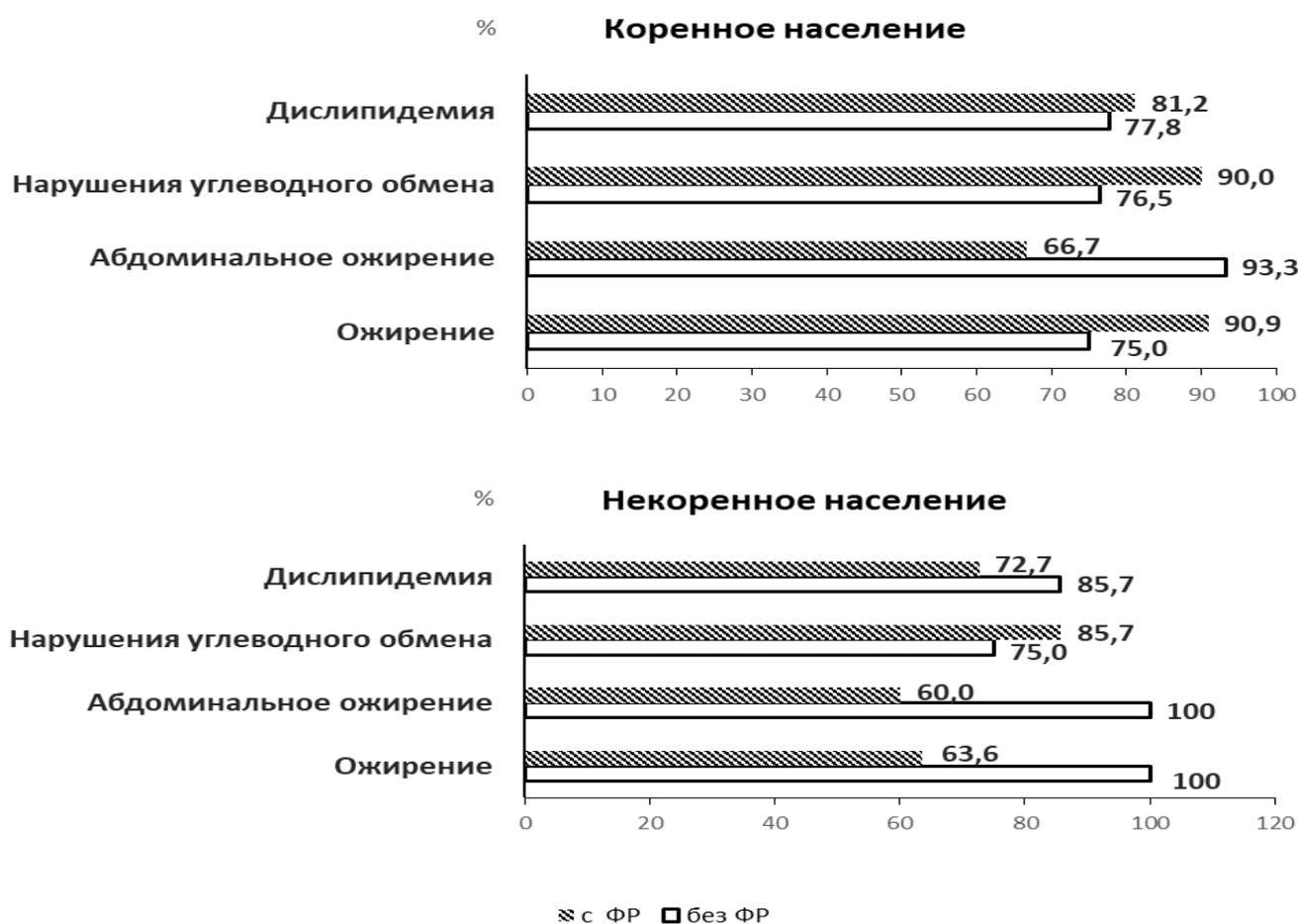


Рисунок 34 – Частота регресса гипертрофии левого желудочка в зависимости от наличия дополнительных факторов риска на фоне лечения тройной комбинацией

В обеих этнических когортах поиск взаимосвязей между применением различных классов антигипертензивных препаратов в виде монотерапии с обратным развитием ГЛЖ у носителей исследуемых полиморфизмов генов-

кандидатов АГ выявил отсутствие ассоциаций. При проведении анализа антиремоделирующего эффекта двух комбинаций (блокатор РААС с БКК и блокатор РААС с диуретиком) в зависимости от носительства полиморфных вариантов генов РААС и эндотелиальной системы наиболее результативным оказалось применение сочетания блокатора РААС с диуретиком. Так, в когорте шорцев использование указанной комбинации антигипертензивных препаратов ассоциировалось с положительной динамикой ИММЛЖ у носителей генотипов I/I гена *ACE* [ОШ=6,00; 95 % ДИ (1,59-22,62), $p=0,006$], T/C, C/C гена *AGT* [ОШ=2,71; 95 % ДИ (1,04-7,09), $p=0,039$], A/A гена *AGTR1* [ОШ=2,97; 95 % ДИ (1,20-7,37), $p=0,017$], 4b/4b гена *eNOS* [ОШ=4,50; 95 % ДИ (1,72-11,76), $p=0,002$] и C/T, T/T гена *MTHFR* [ОШ=4,50; 95 % ДИ (1,16-17,51), $p=0,026$]. В некоренной этнической когорте соответственно – у носителей генотипов I/I гена *ACE* [ОШ=13,71; 95 % ДИ (1,41-133,85), $p=0,013$], A/A гена *AGTR1* [ОШ=14,00; 95 % ДИ (2,25-87,24), $p=0,003$], C/T и T/T гена *MTHFR* [ОШ=5,45; 95 % ДИ (1,08-27,42), $p=0,026$] (рисунок 35).

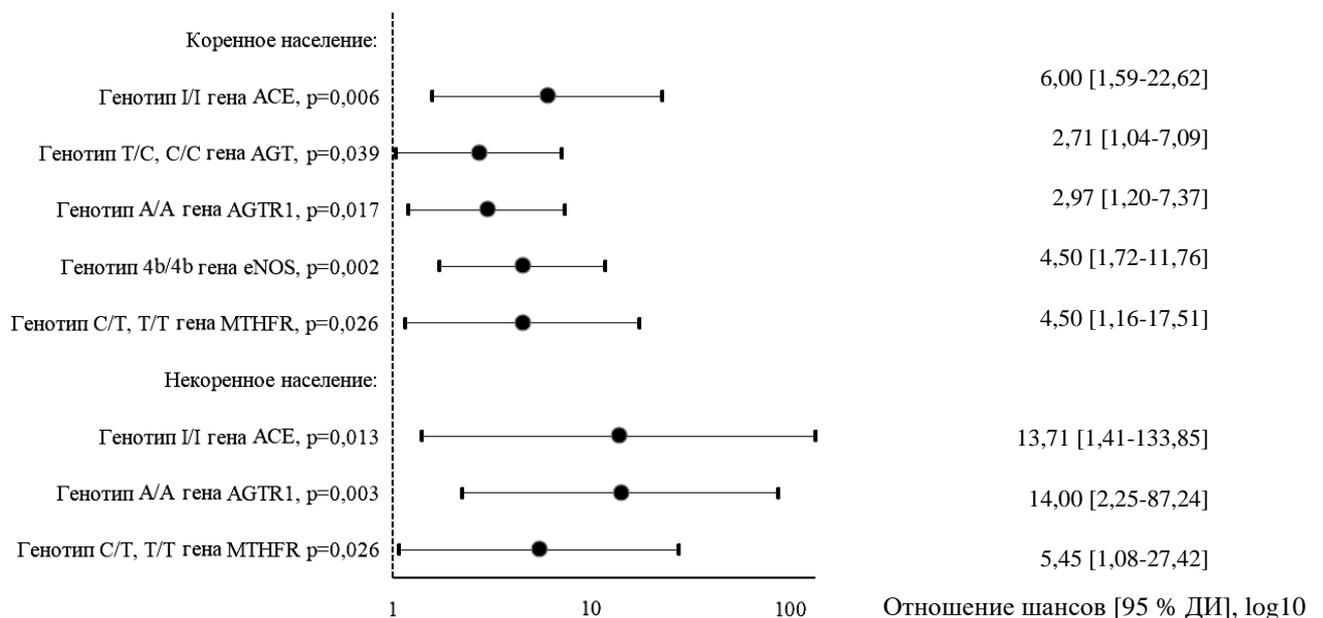


Рисунок 35 – Ассоциации полиморфизмов генов-кандидатов артериальной гипертензии с регрессом гипертрофии левого желудочка на фоне комбинированной терапии иАПФ/БРА и диуретиком

Комбинированная антигипертензивная терапия с использованием блокатора РААС с БКК и диуретиком продемонстрировала высокую эффективность по отношению к регрессу ГЛЖ независимо от носительства полиморфных вариантов генов-кандидатов АГ в двух изучаемых национальных группах (рисунок 36).

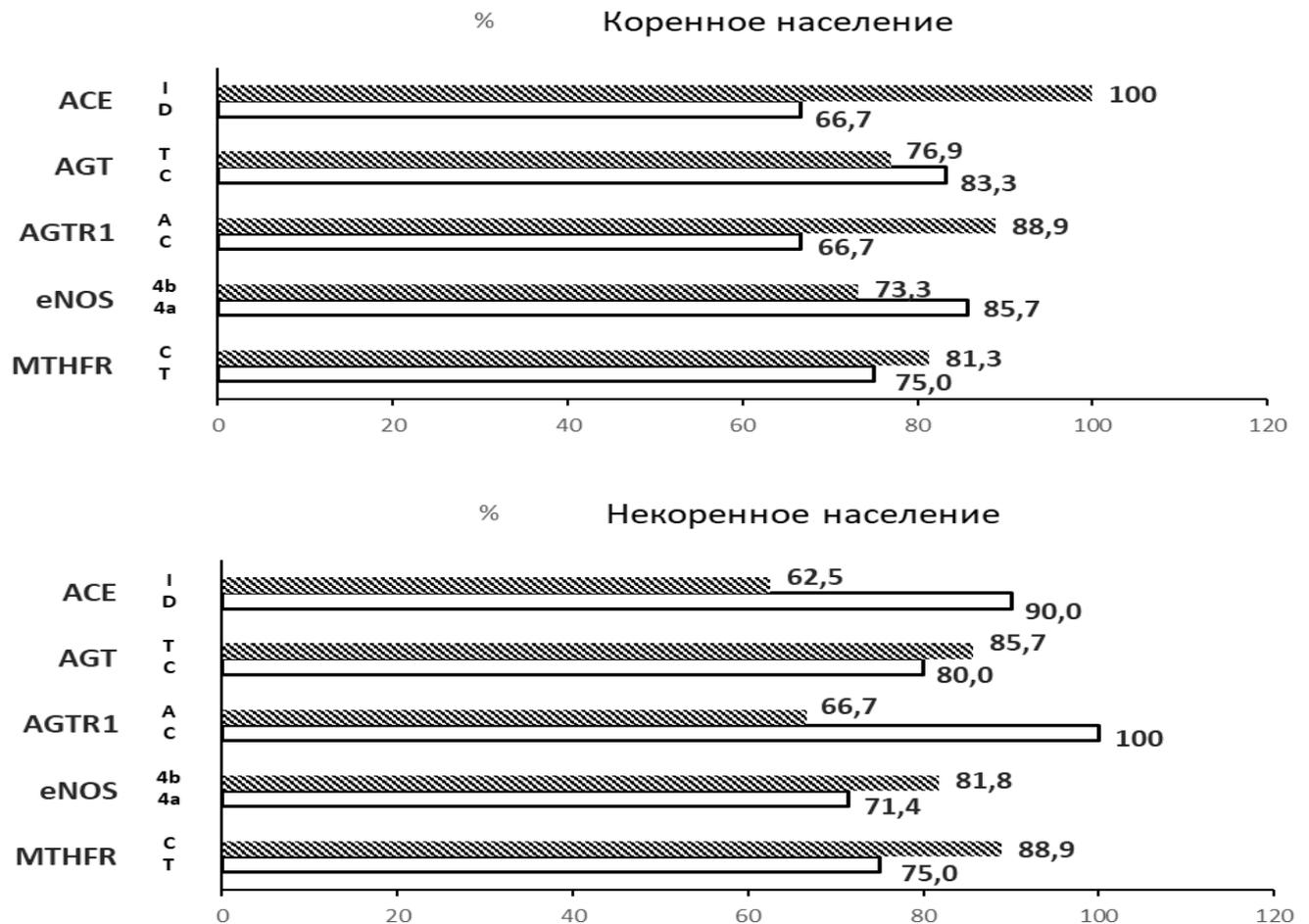


Рисунок 36 – Частота регресса гипертрофии левого желудочка на фоне лечения тройной комбинацией в зависимости от полиморфизма генов-кандидатов артериальной гипертензии

При оценке эффективности антигипертензивной терапии в отношении регресса ГЛЖ в зависимости от присутствия бета-адреноблокатора установлены этнические отличия среди носителей различных полиморфных вариантов гена *ADRB1*. В популяции шорцев у носителей гомозиготного генотипа А/А указанного гена добавление к терапии АГ бета-адреноблокатора увеличивало

вероятность обратного развития ГЛЖ, в сравнении с пациентами, в терапии которых данная группа лекарственных препаратов отсутствовала [ОШ=6,14; 95 % ДИ (1,14-33,07), $p=0,028$]. Среди представителей некоренной национальности антиремоделирующий эффект бета-адреноблокаторов установлен у обладателей генотипов A/G и G/G гена *ADRB1* [ОШ=10,00; 95 % ДИ (1,48-67,56), $p=0,018$] (рисунок 37).

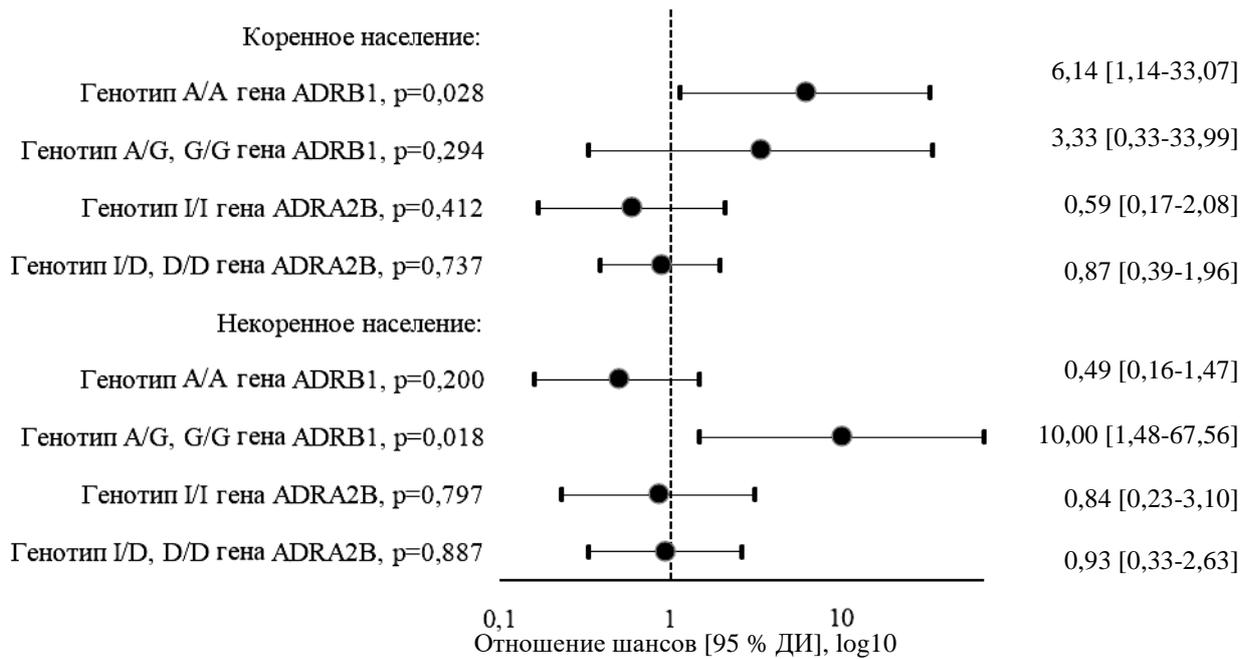


Рисунок 37 – Ассоциации регресса гипертрофии левого желудочка с приемом бета-адреноблокатора в зависимости от полиморфизма гена *ADRB1*, rs1801252

Таким образом, динамическое наблюдение за пациентами с АГ продемонстрировало преимущества комбинации, включающей блокатор РААС с тиазидоподобным диуретиком – индапамид ретард в отношении снижения ИММЛЖ в двух национальных когортах Горной Шории. Целый ряд крупных РКИ (NESTOR, TONMS, LIVE) анализировали различные фармакологические и экономические показатели и доказали большую результативность данного препарата в сравнении с другими классами антигипертензивных средств как в отношении снижения АД, так и регресса ГЛЖ [66, 188, 204]. В недавнем мета-анализе 12 двойных слепых рандомизированных исследований, также демонстрируется превосходство тиазидоподобных диуретиков по сравнению с

иАПФ ($p=0,035$) в способности уменьшения ММЛЖ [164]. Более того, в коренной этнической когорте комбинация блокатора РААС с диуретиком доказала свою эффективность в снижении ИММЛЖ у лиц с ожирением, включая АО. Кроме этого, по мнению некоторых авторов, регресс ГЛЖ связан с определенным профилем экспрессии генов, что предполагает обратное развитие данного состояния исходя из генетических особенностей пациентов. В малочисленной популяции шорцев носительство генотипов I/I гена *ACE* ($p=0,006$), T/C и C/C гена *AGT* ($p=0,039$), A/A гена *AGTR1* ($p=0,017$), 4b/4b гена *eNOS* ($p=0,002$) и C/T, T/T гена *MTHFR* ($p=0,026$), получавших терапию иАПФ/БРА в сочетании с диуретиком ассоциировано с регрессом ГЛЖ. В некоренной этнической группе с генотипами: I/I гена *ACE* ($p=0,013$), A/A гена *AGTR1* ($p=0,003$), C/T и T/T гена *MTHFR* ($p=0,026$), соответственно. Полученные нами ассоциации подтверждаются литературными данными. В работе Моисеева В.С. с соавторами (2002 г.) демонстрируется, что носительство аллеля D гена *ACE* снижает шансы на положительную динамику ИММЛЖ на фоне антигипертензивной терапии, что косвенно свидетельствует о том, что прогностически благоприятный генотип I/I указанного гена может выступать в роли маркера регресса ГЛЖ [57]. В другом исследовании Не Н. с соавторами получены противоположные результаты: на фоне длительного приема иАПФ регресс ГЛЖ наблюдался среди носителей минорного генотипа D/D по сравнению с носителями I/I и I/D генотипов гена *ACE* [159]. В работе Каримовой И.А. с соавторами у пациентов с АГ узбекской национальности – носителей прогностически благоприятного генотипа 4b/4b указанного гена наблюдался регресс ГЛЖ на фоне приема небивалола [8].

Применение трехкомпонентной схемы терапии АГ, состоящей из блокатора РААС с БКК и диуретиком продемонстрировало высокую эффективность в отношении регресса ГЛЖ у населения Горной Шории независимо от наличия дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска и полиморфизма генов-кандидатов АГ.

Выявлены этнические особенности применения бета-адреноблокаторов в зависимости от полиморфизма гена-кандидата *ADRB1*, кодирующего компоненты САС, которой отводится важная роль в патогенезе АГ. В коренной этнической

когорте шорцев было установлено, что аллель А в гомозиготном состоянии гена *ADRB1* определял хороший антиремоделирующий эффект метопролола сукцината. В то время как в когорте некоренных жителей протективный эффект бета-адреноблокаторов в отношении регресса ГЛЖ был установлен у носителей генотипа А/Г и G/G указанного гена.

3.6 Комплексная оценка влияния фенотипических признаков и генетических маркеров на эффективность антигипертензивной терапии у населения Горной Шории

С помощью построения многофакторной логистической регрессии проведен анализ для оценки интегрального влияния особенностей фенотипа и генетических факторов на эффективность терапии пациентов с АГ. На первом этапе рассматривались только фенотипические признаки и схема терапии. В результате проведенного анализа было выявлено, что вероятность достижения целевых показателей АД определялась сочетанием следующих факторов: национальность, наличие АО, и используемая терапия, причем её эффект зависел от наличия, либо отсутствия у пациента ожирения. Так, принадлежность к коренному этносу, независимо от других факторов риска и применяемой терапии, снижало эффективность лечения в 1,8 раз [ОШ=0,56; 95 % ДИ (0,36-0,87), $p=0,011$]. Также было выявлено, что наличие АО у пациентов с АГ уменьшало результативность терапии в 1,64 раза [ОШ=0,61; 95 % ДИ (0,38-0,98), $p=0,043$]. ДЛП в многофакторной модели не продемонстрировала значимого влияния на достижение целевых показателей у пациентов с АГ [ОШ=0,62; 95 % ДИ (0,36-1,06), $p=0,082$] (рисунок 38).

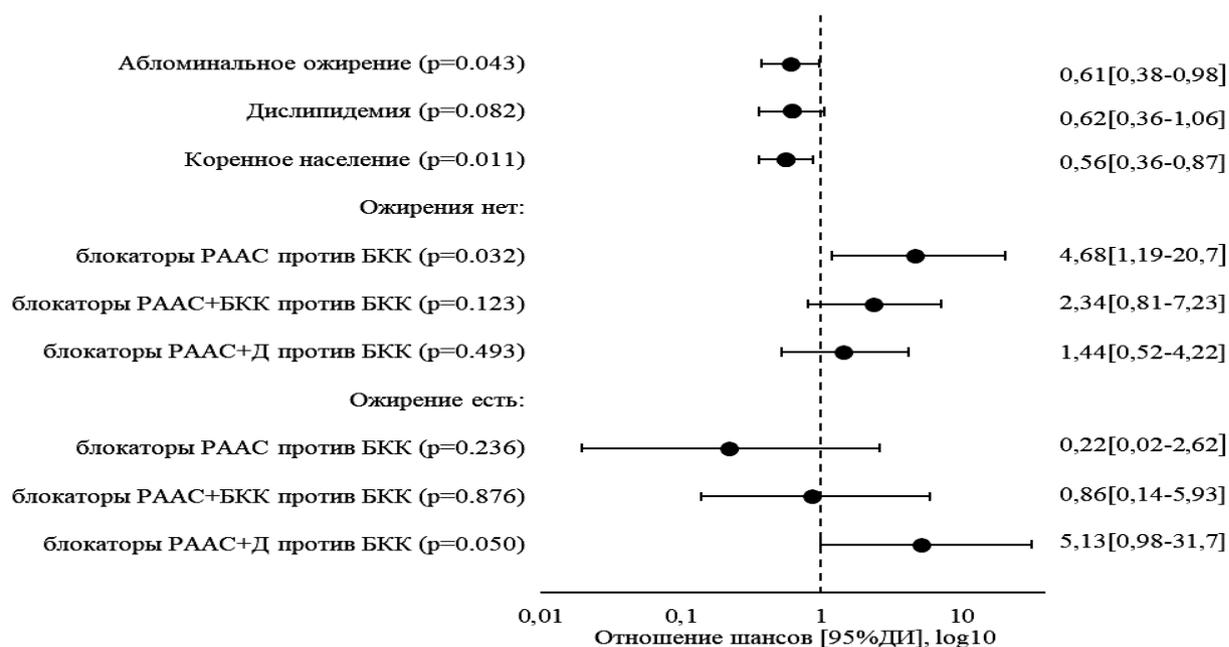


Рисунок 38 – Эффективность антигипертензивной терапии в зависимости от фенотипических признаков и применяемой схемы лечения

Стоит отметить, что эффективность применения различных схем терапии у пациентов с АГ отличалась в зависимости от наличия ожирения. В группе пациентов без ожирения наибольшим эффектом обладала монотерапия блокатором РААС: по сравнению с монотерапией БКК она увеличивала шанс положительного исхода лечения в 4,68 раз [ОШ=4,68; 95 % ДИ (1,19-20,7), $p=0,032$]. При сравнении 2-х компонентных схем терапии у лиц с нормальной массой тела обе комбинации (блокатор РААС + диуретик и блокатор РААС + БКК) продемонстрировали одинаковую антигипертензивную эффективность и статистически значимо не отличались между собой ($p=0,103$). У пациентов с ожирением при применении однокомпонентных схем антигипертензивного лечения статистически значимых различий выявлено не было ($p=0,236$). В данной когорте пациентов наиболее эффективной оказалась комбинация блокатора РААС и диуретиком по сравнению с терапией блокаторами РААС и БКК: вероятность достижения целевого уровня АД была выше в 5,93 раз [ОШ=5,93; 95 % ДИ (2,11-17,3), $p<0,001$] (рисунок 39).

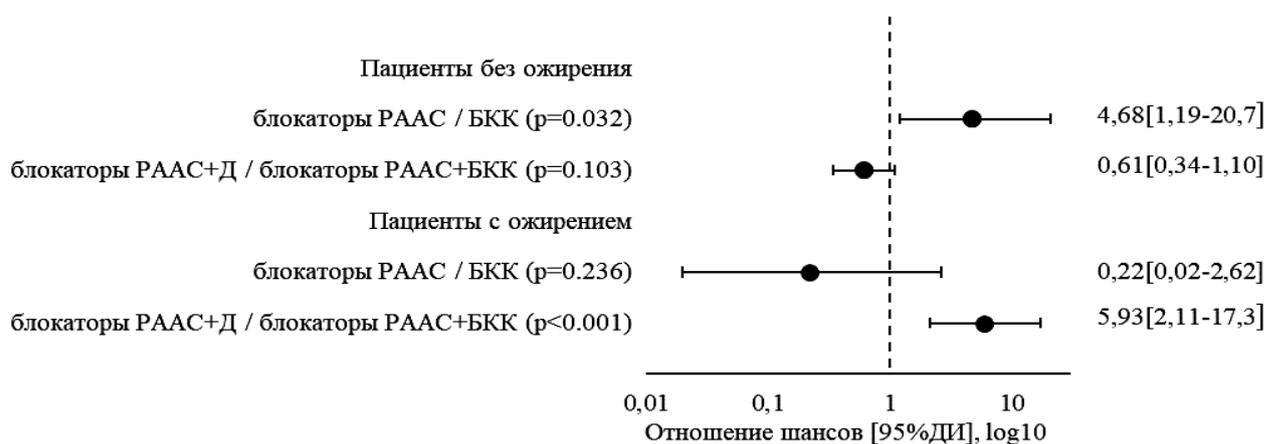


Рисунок 39 – Эффективность антигипертензивной терапии в зависимости от наличия ожирения у пациентов с артериальной гипертензией

На следующем этапе к анализу были добавлены генетические маркеры. Установлено, что исход терапии статистически значимо зависел от выбранной терапии и полиморфизма гена *ACE* с учётом наличия ожирения, а также полиморфизма гена *AGTR1* с учётом этнической группы пациента. Установлено негативное влияние генотипа *I/I* гена *ACE* на эффективность антигипертензивного лечения, причем, данное влияние проявлялось только у пациентов с АГ и ожирением. Так, вероятность достижения целевого уровня АД в данной когорте респондентов оказалась меньше в 6,7 раз [ОШ=0,15; 95 % ДИ (0,03-0,53), p=0,006]. Напротив, носительство гомозиготного генотипа *A/A* гена *AGTR1* увеличивало шансы на положительный исход терапии, но только у лиц некоренной национальности. Так, у носителей генотипа *A/A* гена *AGTR1* некоренной этнической группы вероятность благоприятного исхода лечения увеличивалась в 4,3 раз [ОШ=4,30; 95 % ДИ (1,54-12,8), p=0,007], тогда как у коренных жителей полиморфизм данного гена не ассоциировался с достижением целевых значений АД [ОШ=1,80; 95 % ДИ (0,97-4,29), p=0,074] (рисунок 40).

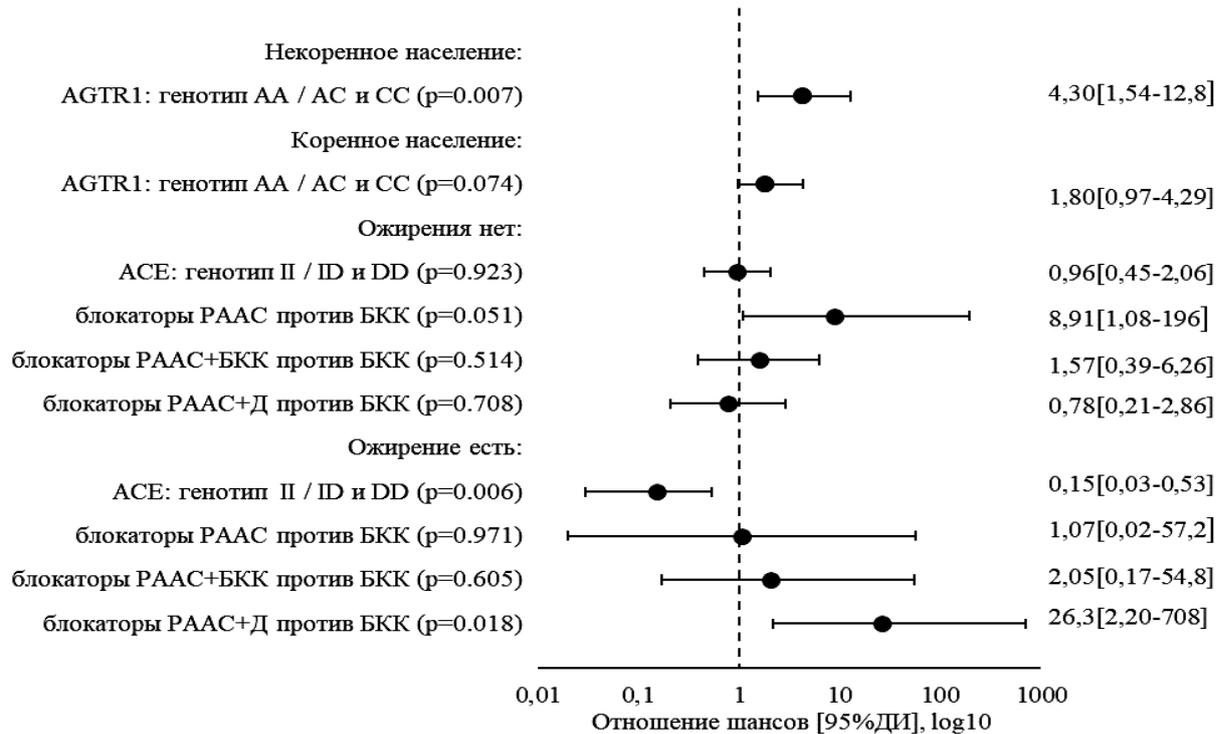


Рисунок 40 – Эффективность антигипертензивной терапии в зависимости от фенотипических, генетических факторов и применяемой схемы лечения

В дальнейшем на основании проведенного многофакторного регрессионного анализа были разработаны прогностические модели. Модель прогноза вероятности положительного исхода терапии на основе фенотипических особенностей с учётом схемы терапии была статистически значимой (LR = 44,5, $p < 0,001$). Коэффициент детерминации Найджелкерка составил 0,14. Критерий согласия Хосмера-Лемешева показал согласованность предсказанных и реальных частот ($p = 0,59$).

Пороговое значение вероятности определялось с помощью критерия Юдена и составило 50 %: если вероятность, рассчитанная по формуле 1, ниже 50 %, то прогнозируется низкая вероятность достижения целевых показателей, если выше 50 %, то высокая. Были рассчитаны показатели предполагаемой эффективности (на обучающей выборке), а также была проведена валидация модели методом перекрёстной проверки (кросс-валидация по 5 фолдам) – таблица 20. Калибровочные кривые на тренировочной выборке и полученные в результате кросс-валидации приведены на рисунке 41.

Таблица 20 – Показатели качества модели на обучающем множестве и рассчитанные методом кросс-валидации (модель: фенотипические признаки + схема терапии)

Показатели качества	Обучающая выборка [95 % ДИ]	Кросс-валидация					
		M±SD	Значения по фолдам				
			1	2	3	4	5
AUC	0,68 [0,63-0,73]	0,64±0,07	0,58	0,71	0,59	0,58	0,72
Точность, %	63 [58-68]	60±4,9	52	62	60	58	65
Чувствительность, %	62 [55-69]	69±8,9	64	81	63	62	77
Специфичность, %	62 [55-69]	49±8,0	39	42	58	54	53
Ценность положительного результата, %	66 [59-72]	61±4,0	54	61	63	60	65
Ценность отрицательного результата, %	61 [54-67]	59±7,3	50	67	58	56	67

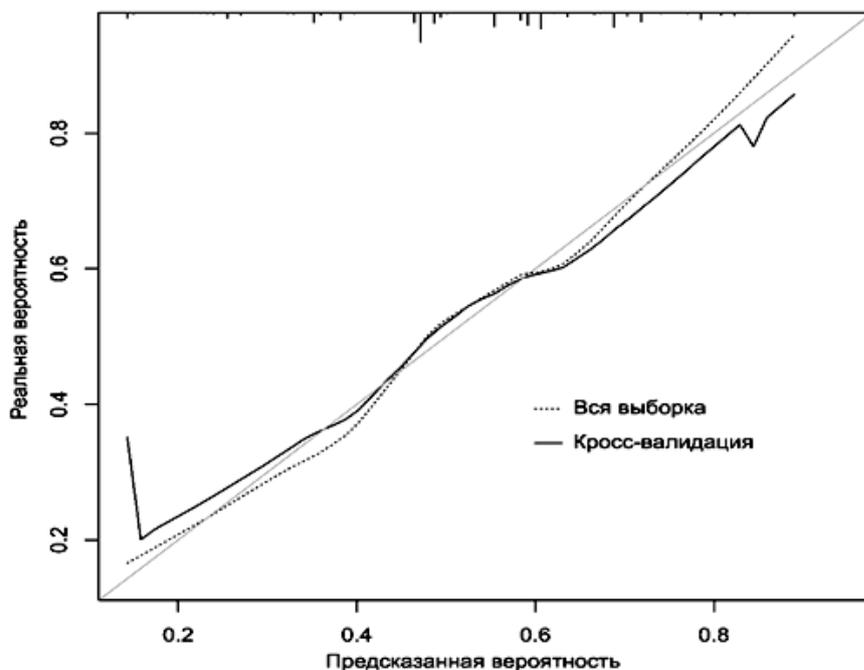


Рисунок 41 – Калибровочные кривые для модели прогноза эффективности терапии в зависимости от фенотипических признаков и схемы лечения

Модель продемонстрировала умеренную прогнозирующую способность ($AUC > 0,60$) (рисунок 42).

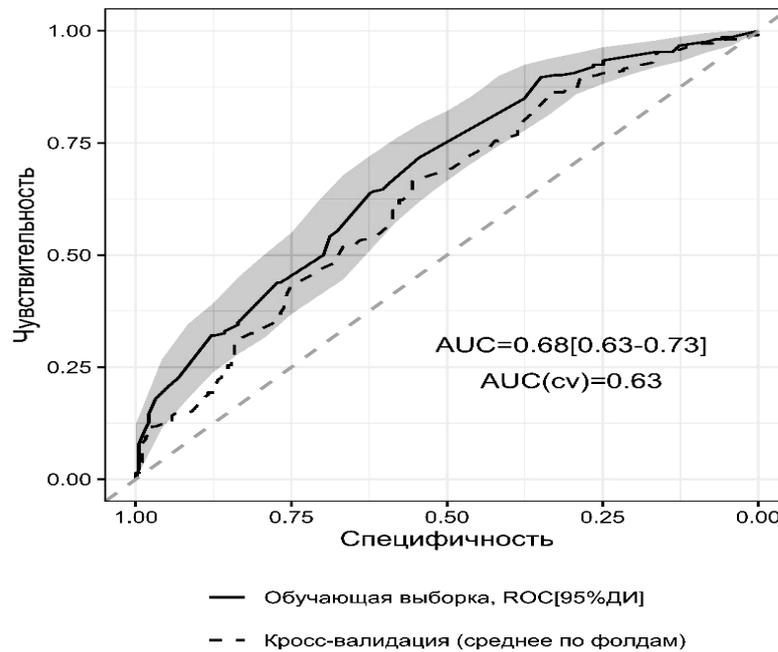


Рисунок 42 – ROC-кривые для модели прогноза эффективности терапии в зависимости от фенотипических признаков и схемы лечения

Для применения разработанной модели на практике была создана скоринговая шкала и номограмма (таблица 21, рисунок 43). Для конкретного пациента определятся итоговый балл путём суммирования баллов за имеющиеся у него факторы риска и предполагаемую схему лечения. Пороговый балл равен 80: если у пациента итоговый балл выше 80, то прогнозируется высокая вероятность достижения целевых показателей в результате лечения, если ниже 80, то с более высокой вероятностью лечение окажется неэффективным.

Таблица 21 – Скоринговая шкала для оценки прогноза эффективности терапии (на основе фенотипических признаков и схемы лечения)

Факторы риска		Баллы
Абдоминальное ожирение	Да	0
	Нет	+20
Дислипидемия	Да	0
	Нет	+20
Коренной этнос	Да	0
	Нет	+25
Ожирения нет		
- БКК		+35
- Блокатор РААС		+100
- Блокатор РААС+БКК		+70
- Блокатор РААС + диуретик		+50
Ожирение есть		
- БКК		0
- Блокатор РААС		+5
- Блокатор РААС+БКК		+30
- Блокатор РААС + диуретик		+85
Пороговый балл: 80 баллов		

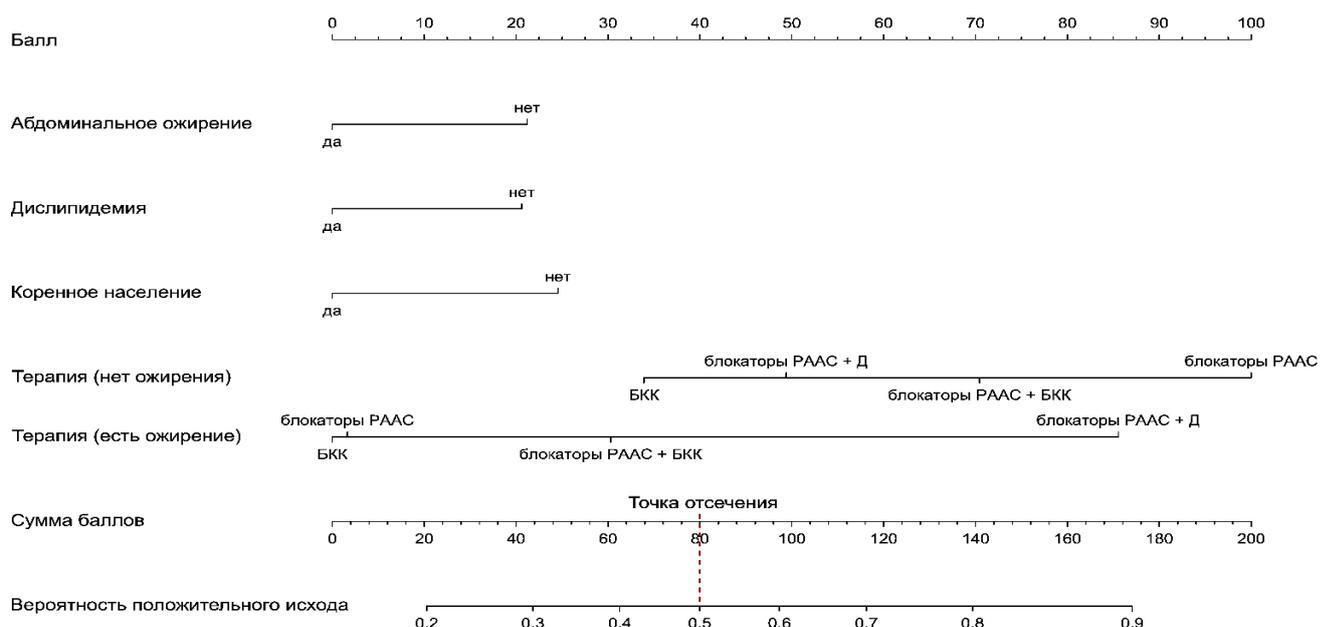


Рисунок 43 – Номограмма для прогноза эффективности терапии в зависимости от фенотипических признаков и схемы лечения

Далее была разработана модель прогноза вероятности положительного исхода на основе фенотипических и генетических факторов риска с учётом схемы терапии. Полученная регрессионная модель была статистически значимой (LR = 51,9, $p < 0,001$). Коэффициент детерминации Найджелкерка составил 0,29. Критерий согласия Хосмера-Лемешева показал согласованность предсказанных и реальных частот ($p = 0,09$).

Пороговое значение вероятности определялось с помощью критерия Юдена и составило 55%. Были рассчитаны показатели предполагаемой эффективности (на обучающей выборке), а также была проведена валидация модели методом перекрёстной проверки (кросс-валидация по 5 фолдам) – таблица 22. Калибровочные кривые на тренировочной выборке и полученные в результате кросс-валидации приведены на рисунке 44.

Таблица 22 – Показатели качества модели на обучающем множестве и рассчитанные методом кросс-валидации (модель: фенотипические + генетические факторы + схема терапии)

Показатели качества	Обучающая выборка [95 % ДИ]	Кросс-валидация					
		M±SD	Значения по фолдам				
			1	2	3	4	5
AUC	0,74 [0,68-0,81]	0,68±0,12	0,68	0,72	0,49	0,70	0,80
Точность, %	67 [61-74]	63±8,7	63	67	51	60	75
Чувствительность, %	70 [61-78]	71±16,8	73	68	45	78	91
Специфичность, %	65 [56-74]	58±9,2	52	65	57	45	57
Ценность положительного, результата, %	68 [60-76]	62±6,9	62	68	53	60	70
Ценность отрицательного, результата, %	66 [57-75]	65±12,9	65	65	50	62	86

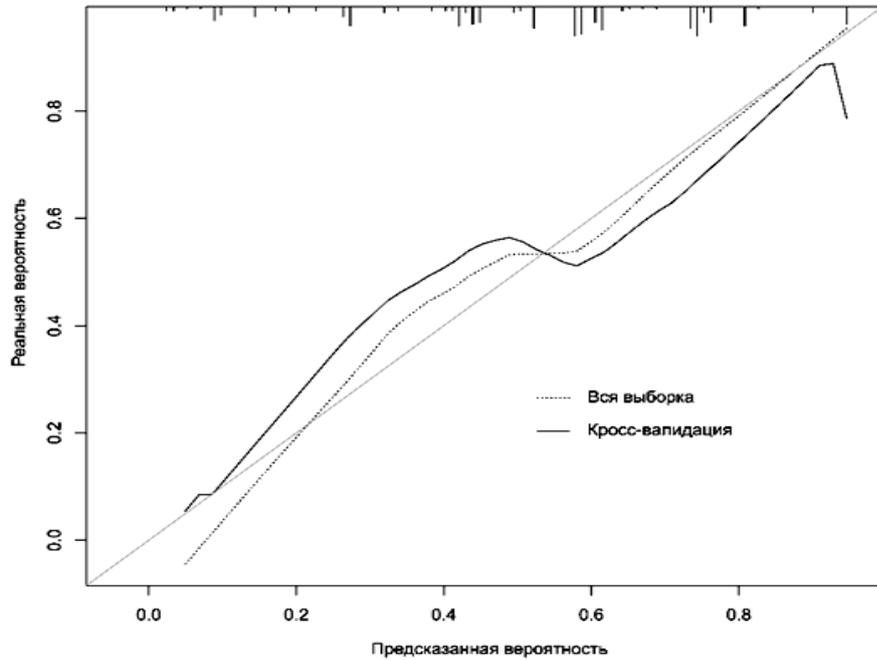


Рисунок 44 – Калибровочные кривые для модели прогноза эффективности терапии (на основе фенотипических, генетических факторов и схемы лечения)

Модель продемонстрировала хорошую прогнозирующую способность ($AUC > 0,70$) – рисунок 45.

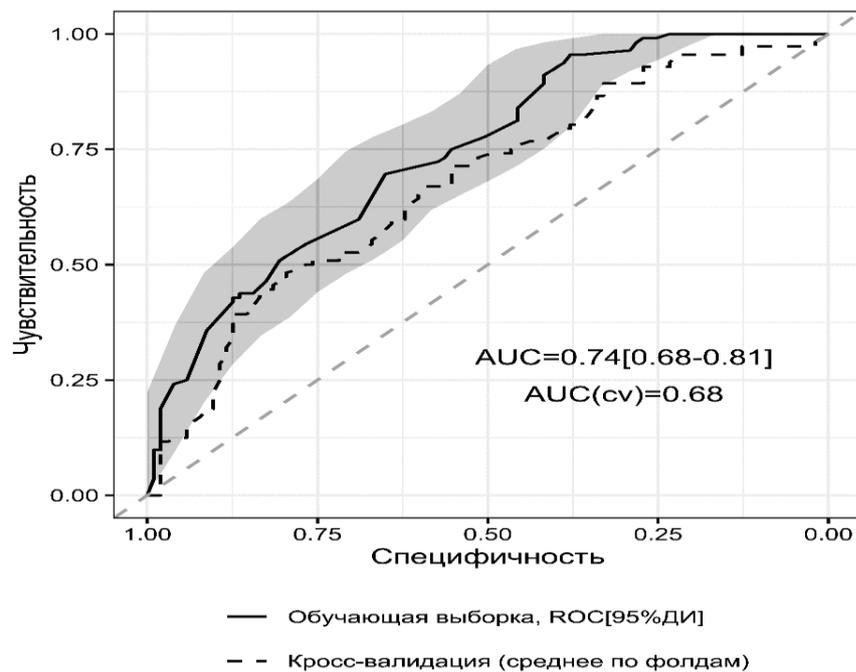


Рисунок 45 – ROC-кривые для модели прогноза эффективности терапии (на основе фенотипических, генетических факторов и схемы лечения)

Для применения данной модели на практике также была создана скоринговая шкала и номограмма (таблица 23, рисунок 46). Пороговый балл равен 80. Преимуществом номограммы является то, что по шкале «Вероятность положительного исхода» можно определить непосредственно вероятность достижения целевых показателей.

Таблица 23 – Скоринговая шкала для оценки прогноза эффективности терапии (на основе фенотипических, генетических факторов и схемы лечения)

Категория пациентов	Генотип	Терапия	Баллы
Без ожирения	–	БКК	+65
		Блокатор РААС	+100
		Блокатор РААС+БКК	+70
		Блокатор РААС + диуретик	+60
АГ и ожирение	Генотип I/I гена ACE	БКК	0
		Блокатор РААС	+35
		Блокатор РААС+БКК	+20
		Блокатор РААС + диуретик	+50
	Генотип I/D или D/D гена ACE	БКК	+30
		Блокатор РААС	+65
		Блокатор РААС+БКК	+50
		Блокатор РААС + диуретик	+80
Коренное население	Генотип A/A гена AGTR1	–	+22
	Генотип A/C или C/C гена AGTR1		+12
Некоренное население	Генотип A/A гена AGTR1	–	+22
	Генотип A/C или C/C гена AGTR1		0
Пороговый балл: 80 баллов			

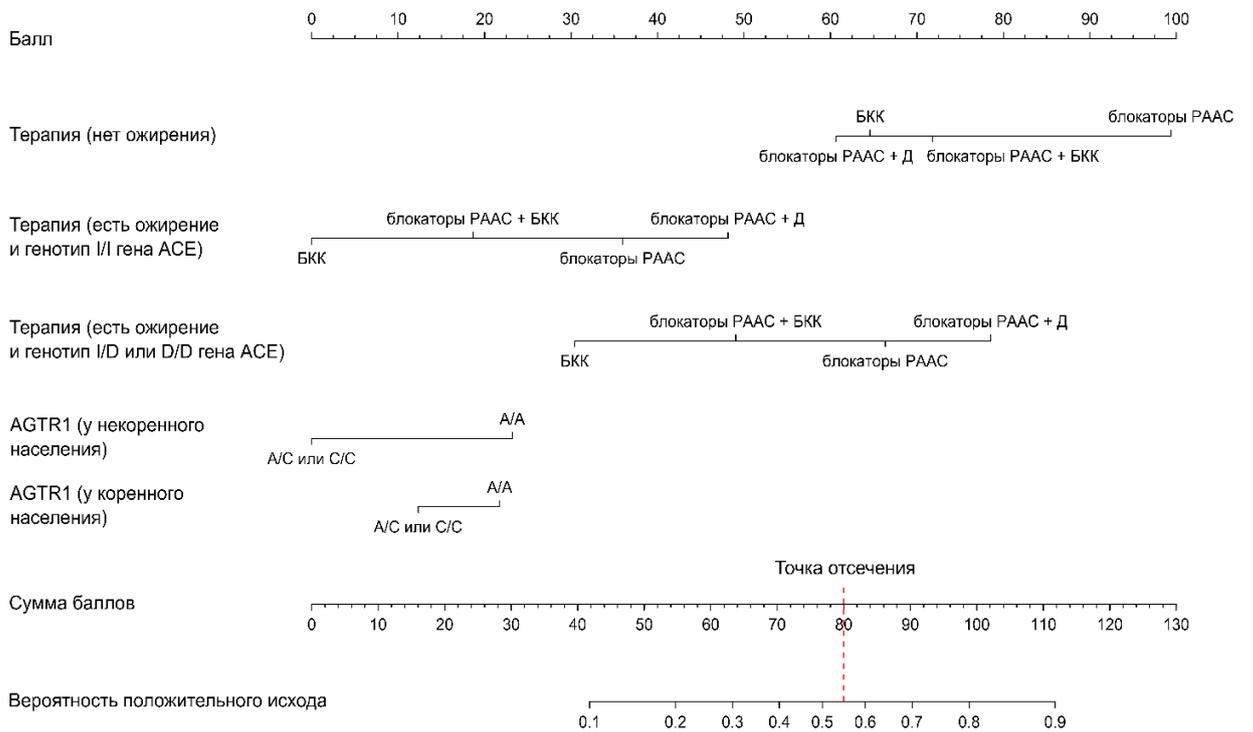


Рисунок 46 – Номограмма для прогноза эффективности терапии на основе фенотипических, генетических факторов и схемы лечения

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на особое внимание медицинского сообщества к проблеме рациональной терапии АГ у большинства пациентов по-прежнему не удается достичь должного контроля за уровнем АД. При этом, доказано, что отсутствие оптимального лечения пациентов с АГ приводит к раннему повреждению органов-мишеней и существенному повышению рисков возникновения ССО [65, 145, 157]. В связи с чем, весьма актуальным является поиск мер, направленных на повышение эффективности антигипертензивной терапии.

Причины недостаточного контроля разнообразны и обусловлены как введением более жестких целевых уровней АД, старением популяции, так и ростом воздействия различных факторов, способствующих снижению результативности антигипертензивных препаратов [53, 54, 141]. Идентификация этих факторов и своевременная их коррекция может способствовать улучшению контроля АД.

Несомненно, одной из причин, вызывающих определенные трудности в подборе оптимальной лекарственной терапии пациентов с АГ, является сопутствующая коморбидная патология. По данным многочисленных эпидемиологических исследований продемонстрирована высокая распространенность дополнительных факторов риска ССЗ у больных АГ [40, 109, 113, 114, 115]. В последние годы на первый план вышли такие метаболические факторы, как ожирение, ДЛП, СД и другие нарушения углеводного обмена. Их динамическое прогрессирование связано с меняющимся образом жизни, который вносит существенный вклад в состояние здоровья человека. Особенно, проявления негативного влияния данных факторов риска заметно на примере малых коренных народностей, которые на протяжении долгого времени придерживались определенных традиций по ведению хозяйства и рациона питания. Изменения привычного уклада жизни приводят к нарушению адаптационных механизмов, складывающихся веками.

Помимо этого, в современной медицине активно изучается роль генетической детерминированности фармакологического ответа на антигипертензивное лечение. В настоящее время, для повышения контроля АД перспективным является разработка персонафицированного подбора схем лечения пациентов, учитывающего не только общеклинические, но и генетические факторы [84, 100]. Генетический полиморфизм лежит в основе патофизиологии заболеваний и может отражаться на эффективности терапии лекарствами за счет изменения их метаболизма, всасывания, экскреции, изменения структуры и функции рецепторов. Именно поэтому важным компонентом индивидуализации назначения препаратов является учет особенностей полиморфизма генов-маркеров, участвующих в физиологической регуляции АД, а также отвечающих за активность фармакологических мишеней действия лекарственных средств [164, 166, 169, 172, 208]. На сегодняшний день не вызывает сомнений, что фармакологический ответ у пациентов с одной и той же болезнью не будет одинаковым, а будет зависеть от генотипа каждого индивидуума, что доказывается рядом исследований [98, 143, 155]. Кроме этого, стоит отметить, что каждая этническая группа обладает уникальным генофондом, сформированным под действием внешне средовых факторов [2, 105, 133]. В связи с чем, малочисленная популяция шорцев может служить удобной моделью для изучения генетических предикторов, влияющих на эффективность фармакотерапии АД.

Таким образом, фенотипические и генетические особенности пациентов через различные точки приложения вносят свой вклад в формирование фармакологического ответа на лекарственный препарат. С учётом вышесказанного представляется актуальным изучение маркеров ассоциированных с достижением целевых уровней АД у пациентов с учетом этнической принадлежности, поскольку их раннее выявление и коррекция может внести дополнительный вклад в повышение контроля АД и улучшение прогноза пациентов с данной патологией.

Целью настоящего исследования являлось оценить влияние фенотипических и генетических предикторов на эффективность медикаментозного лечения больных АГ для персонализации фармакотерапии в двух этнических когортах Горной Шории. Для достижения поставленной цели был проведен ретроспективный и проспективный анализ клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования у 530 человек, проживавших на территории Горной Шории. Все респонденты, в зависимости от назначенной терапии были рандомизированы на группы: получающие монотерапию блокаторами РААС (6,6 %), монотерапию БКК (7,2 %), монотерапию диуретиком (7,7 %), комбинацию иАПФ/БРА с БКК (31,1 %), комбинацию иАПФ/БРА с диуретиком (38,3 %) и комбинацию иАПФ/БРА с БКК и диуретиком (9,1 %).

Первостепенная задача исследования заключалась в оценке эффективности различных классов антигипертензивных препаратов и их комбинаций в двух этнических группах Горной Шории. Выявлено, что среди представителей обеих национальных когорт наиболее целесообразным оказалось применение монотерапии блокатором РААС в сравнении с монотерапией БКК или диуретиком: у шорцев эффективность лечения составила 56,5 % против 37,0 % и 11,1 % ($p=0,006$); у некоренных жителей – 75,0 % против 27,3 % и 7,1 % ($p=0,0008$), соответственно. Антигипертензивная терапия с использованием различных комбинаций лекарственных препаратов продемонстрировала высокую эффективность, независимо от применяемой схемы терапии в обеих этнических группах. Полученные данные в полной мере согласуются с результатами крупных исследований, доказывающих высокую результативность применения различных комбинаций антигипертензивных препаратов, основу которых составляют блокаторы РААС [168, 215].

Вторая задача заключалась в определении фенотипических признаков и генетических маркеров, ассоциированных с достижением целевого уровня АД у населения Горной Шории. Установлен фенотип пациентов с АГ, определяющий эффективность антигипертензивной терапии в режиме монотерапии. Так, в обеих

национальных когортах монотерапия блокатором РААС доказала свою эффективность только в отношении лиц, не имеющих дополнительных факторов риска (ожирения, АО, ДЛП, нарушений углеводного обмена). В то время как у коморбидных пациентов с АГ монокомпонентные схемы лечения не были эффективны. В основе комплекса перечисленных метаболических нарушений лежит инсулинорезистентность, которая приводит к повышению активности РААС и САС, что объясняет снижение терапевтической эффективности антигипертензивных препаратов у данной категории пациентов. При этом, у лиц коренной национальности с ожирением наиболее целесообразным оказалось применение блокатора РААС в сочетании с тиазидоподобным диуретиком в сравнении с комбинацией блокатора РААС с БКК: 59,0 % против 29,4 % ($p=0,042$). В некоренной этнической группе данная комбинация препаратов обладала большим эффектом в группе пациентов с ожирением (69,6 % против 36,4 %; $p=0,009$), с АО (63,8 % против 37,5 %; $p=0,029$), и у лиц, имеющих различные нарушения углеводного обмена (65,0 % против 30,0 %; $p=0,042$). В целом, полученные результаты на популяции жителей Горной Шории, в очередной раз указывают на то, что пациентам с АГ и дополнительными факторами риска для достижения и поддержания целевого уровня АД необходимо назначение комбинированной терапии уже на первом этапе лечения.

Показано, что в популяции коренных жителей наилучший гипотензивный ответ отмечен при применении монотерапии блокатором РААС у носителей следующих генотипов: I/D и D/D гена *ACE* (83,3 %; $p=0,050$), T/C и C/C гена *AGT* (63,6 %; $p=0,019$), A/A гена *AGTR1* (66,7 %; $p=0,041$), 4b/4b гена *eNOS* (71,4 %; $p=0,017$), C/C гена *MTHFR* (80,0 %; $p=0,015$); монотерапии БКК – у носителей генотипов T/T гена *AGT* (70,0 %; $p=0,037$), A/C и C/C гена *AGTR1* (62,5 %; $p=0,016$). В некоренной этнической группе только монотерапия блокатором РААС доказала свою эффективность в отношении достижения целевого уровня АД у носителей генотипов I/D и D/D гена *ACE* (77,8 %; $p=0,011$), A/A гена *AGTR1* (85,7 %; $p=0,004$), 4b/4b гена *eNOS* (83,3 %; $p=0,024$), C/C гена *MTHFR* (88,9 %; $p=0,004$). Сравнительный анализ 2-х компонентных схем антигипертензивного

лечения установил, что в когорте шорцев у носителей генотипа I/I гена *ACE* наиболее эффективной антигипертензивной комбинацией является иАПФ/БРА с диуретиком в сравнении с комбинацией иАПФ/БРА с БКК: 60,0 % против 32,0 % ($p=0,038$). В некоренной когорте жителей данное сочетание антигипертензивных препаратов продемонстрировало свою эффективность у носителей генотипов I/I гена *ACE* (60,0 % против 25,0 %; $p=0,049$), T/T гена *MTHFR* (66,7 % против 37,3 %; $p=0,038$) и 4b/4b гена *eNOS* (65,2 % против 35,3 %; $p=0,033$). В то время как, вторая комбинация антигипертензивных препаратов оказалась результативнее в когорте шорцев – у носителей генотипов T/T гена *AGT* (58,8 % против 21,4 %; $p=0,040$) и A/C, C/C гена *AGTR1* (60,0 % против 28,6 %; $p=0,036$); среди представителей некоренной национальности – у носителей генотипа T/T гена *AGT* (66,7 % против 22,2 %; $p=0,037$), соответственно.

Большинство исследователей демонстрируют, что носители мутантных генотипов обладают большей чувствительностью в отношении действия различных антигипертензивных препаратов [66, 98, 166, 16]. Можно предположить, что развитие АГ у носителей благоприятных генотипов реализуется через другие патогенетические механизмы, что определяет отрицательный ответ на лечение. Однако, на настоящий момент литературные данные относительно вклада полиморфных аллелей генов-кандидатов АГ в формирование фармакологического ответа на медикаментозное лечение достаточно противоречивы, что можно объяснить популяционной специфичностью.

Установлена высокая антигипертензивная эффективность трехкомпонентной схемы лечения, состоящей из блокатора РААС с БКК и диуретиком у населения Горной Шории независимо от наличия дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска и полиморфизма генов-кандидатов АГ.

Выявлены этнически обусловленные особенности эффективности бета-адреноблокаторов в зависимости от полиморфизма гена *ADRB1*. У представителей коренной национальности достижение целевого уровня АД ассоциировано с генотипом A/A гена *ADRB1* (ОШ=4,33), среди некоренных

жителей соответственно – с генотипами A/G и G/G указанного гена (ОШ=6,22). Вероятно, в малочисленной популяции шорцев ранее установленный протективный эффект аллеля G гена *ADRB1* в отношении развития АГ обуславливал сниженную чувствительность к бета-адреноблокаторам.

Перспектива персонализации фармакотерапии АГ в зависимости от генетических особенностей пациента с целью повышения эффективности лечения не вызывает сомнений. Полученные результаты в очередной раз доказывают, что полиморфизм генов-кандидатов АГ является фактором, который может предопределять особенности индивидуального ответа на медикаментозную терапию.

Следующая задача состояла в определении особенностей фенотипа, генетических детерминант и вариантов фармакотерапии, ассоциированных с регрессом ГЛЖ у больных АГ с учетом национальности. Показано, что факторами, предрасполагающими к обратному развитию ГЛЖ, являются начальная степень АГ в обеих этнических группах и полиморфизм rs1801252 гена *ADRB1* для некоренного населения. Так, у лиц с 1-ой степенью АГ вероятность регресса ГЛЖ оказалась выше у коренного населения – в 3,19 раз ($p=0,003$), у пришлого населения – в 4,18 раз ($p=0,0004$). Носительство аллеля G гена *ADRB1* среди представителей некоренной национальности повышало шансы на уменьшение ИММЛЖ на фоне антигипертензивного лечения в 2,49 раз ($p=0,003$). При этом, предикторами прогрессирования органного поражения сердца у пациентов с АГ среди представителей коренной этнической группы стали 3-я степень АГ (ОШ=6,19), недостижение целевого уровня АД на фоне антигипертензивной терапии (ОШ=2,64), ожирение (ОШ=5,19), АО (ОШ=3,16), нарушения углеводного обмена (ОШ=2,56), полиморфизмы rs4340 гена *ACE* (ОШ=5,54) и VNTR гена *NOS3* (ОШ=1,96); у лиц некоренной национальности, соответственно – 3-я степень повышения АД (ОШ=3,35), неэффективная антигипертензивная терапия (ОШ=5,12), ожирение (ОШ=3,37), АО (ОШ=3,10), полиморфизм rs4340 гена *ACE* (ОШ=6,64).

Установлено, что в обеих изучаемых когортах большей эффективностью в отношении снижения ИММЛЖ обладала комбинация блокатора РААС с диуретиком. Так, при применении данной комбинации антигипертензивных препаратов регресс ГЛЖ наблюдался у 56,4 % пациентов с АГ в сравнении с комбинацией блокатора РААС с БКК – 40,0 % ($p=0,050$). В некоренной когорте жителей соответственно – 49,4 % против 29,0 % ($p=0,049$). Более того, данная комбинация препаратов доказала свою эффективность в коренной этнической группе у лиц с ожирением (ОШ=5,19) и АО (ОШ=2,76). Установлены генетические маркеры, ассоциированные с регрессом ГЛЖ у коренного и некоренного населения Горной Шории. Протективный эффект в отношении развития структурно-функциональных изменений сердца выявлен у шорцев-носителей генотипов I/I гена *ACE* (ОШ=6,00), T/C и C/C гена *AGT* (ОШ=2,71), A/A гена *AGTR1* (ОШ=2,97), 4b/4b гена *eNOS* (ОШ=4,50), C/T и T/T гена *MTHFR* (ОШ=4,50), получавших терапию иАПФ/БРА с диуретиком. В когорте некоренных жителей у носителей генотипов: I/I гена *ACE* (ОШ=13,71), A/A гена *AGTR1* (ОШ=14,00), C/T и T/T гена *MTHFR* (ОШ=5,45), соответственно. Установлена ассоциация обратного развития ГЛЖ с приемом бета-адреноблокаторов в зависимости от полиморфизма гена *ADRB1*: в малочисленной популяции шорцев – у носителей генотипа A/A гена *ADRB1* (ОШ=6,14), в некоренной этнической группе – у носителей генотипов A/G и G/G указанного гена (ОШ=10,00).

Последняя задача настоящего исследования заключалась в проведении комплексной оценки фенотипических и генетических предикторов, определяющих эффективность антигипертензивной терапии. Установлено, что принадлежность к коренной национальности снижает эффективность лечения в 1,8 раз (ОШ=0,56), а наличие АО, независимо от других факторов риска и схемы терапии, уменьшает шансы на положительный результат лечения в 1,64 раза (ОШ=0,61). При этом установлена различная результативность применения антигипертензивных препаратов в зависимости от наличия ожирения. У лиц, не имеющих ожирения применение монотерапии блокатора РААС оказалось

наиболее целесообразным в сравнении с монотерапией БКК (ОШ=4,68). В то время как у респондентов с АГ и ожирением наибольший эффект оказывала комбинация блокатора РААС с диуретиком (ОШ=5,93). Также при комплексном анализе всех факторов риска установлено, что носительство гомозиготного генотипа *II* гена *ACE* у пациентов с АГ и ожирением снижает вероятность достижения целевых значений АД в 6,7 раз (ОШ=0,15), а носительство генотипа *A/A* гена *AGTR1* для лиц некоренной национальности, напротив, увеличивает шансы на благоприятный исход терапии (ОШ=4,30). На основании данных многофакторного анализа разработаны прогностические модели, определяющие вероятность положительного исхода терапии с учетом имеющихся у пациента клиничко-генетических маркеров. В результате каждому из маркеров был присвоен условный балл. В дальнейшем, при помощи номограммы на основании полученной итоговой суммы баллов можно определить наиболее оптимальную схему антигипертензивного лечения для каждого конкретного пациента.

Таким образом, принадлежность к коренному этносу обуславливает снижение терапевтической эффективности антигипертензивных препаратов и, как следствие, более тяжелому течению АГ. Вероятно, именно генетические особенности, установленные ранее, заключающиеся в преобладании благоприятных полиморфных вариантов генов среди коренного населения приводят к отрицательному ответу на медикаментозное лечение пациентов с АГ. Поэтому разработанные алгоритмы прогнозирования эффективности антигипертензивной терапии помогут расширить возможности для подбора персонализированной терапии пациентов с АГ с учетом этногенетических особенностей, с целью повышения эффективности медикаментозного лечения, более быстрого достижения целевого уровня АД, защиты органов-мишеней, повышения качества жизни и снижения риска развития ССО, преждевременной инвалидизации и смертности.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с артериальной гипертензией в обеих этнических группах применение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, либо блокатора рецепторов ангиотензина II в режиме монотерапии оказалось наиболее эффективным вариантом лечения по сравнению с монотерапией блокатором кальциевых каналов или диуретиком: в когорте шорцев эффективность применения лекарственных средств составила 56,5 % против 37,0 % и 11,1 % ($p=0,006$), в некоренной этнической группе – 75,0 % против 27,3 % и 7,1 % ($p=0,0008$), соответственно. Применение комбинаций антигипертензивных препаратов (блокатор РААС с блокатором кальциевых каналов, или блокатор РААС с диуретиком, или блокатор РААС с блокатором кальциевых каналов и диуретиком) не продемонстрировало различий.

2. Монотерапия ингибитором ангиотензинпревращающего фермента, либо блокатором рецепторов ангиотензина II ассоциировалась с достижением целевого уровня артериального давления только у лиц, не имеющих сопутствующих факторов риска, не зависимо от этнической принадлежности. Комбинация блокатора РААС с тиазидоподобным диуретиком обладала наилучшим эффектом по сравнению с комбинацией блокатора РААС с блокатором кальциевых каналов в коренной этнической группе для пациентов с артериальной гипертензией и ожирением (59,0 % против 29,4 %; $p=0,042$); в некоренной этнической группе – для пациентов с артериальной гипертензией и ожирением (69,6 % против 36,4 %; $p=0,009$), артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением (63,8 % против 37,5 %; $p=0,029$), артериальной гипертензией и нарушениями углеводного обмена (65,0 % против 30,0 %; $p=0,042$), соответственно.

3. Монотерапия блокатором РААС ассоциировалась с достижением целевого уровня артериального давления в когорте шорцев у носителей генотипов I/D и D/D гена *ACE* (ОШ=11,25), T/C и C/C гена *AGT* (ОШ=6,65), A/A гена *AGTR1* (ОШ=6,00), 4b/4b гена *eNOS* (ОШ=12,50), C/C гена *MTHFR* (ОШ=8,00); в когорте

некоренных жителей – у носителей генотипов I/D и D/D гена *ACE* (ОШ=10,50), A/A гена *AGTR1* (ОШ=33,00), 4b/4b гена *eNOS* (ОШ=20,00), C/C гена *MTHFR* (ОШ=26,67). Монотерапия блокатором кальциевых каналов оказалась эффективной только в группе коренного этноса у носителей генотипов T/T гена *AGT* (ОШ=8,17), A/C и C/C гена *AGTR1* (ОШ=10,56). Монотерапия диуретиком связи с полиморфизмом кандидатных генов не продемонстрировала.

4. Комбинированная терапия ингибитором ангиотензинпревращающего фермента или блокатором рецепторов ангиотензина II с диуретиком ассоциировалась с достижением целевого уровня артериального давления в группе шорцев – у носителей генотипа I/I гена *ACE* (ОШ=3,19); в группе некоренных жителей – у носителей генотипов I/I гена *ACE* (ОШ=4,50), T/T гена *MTHFR* (ОШ=3,33) и 4b/4b гена *eNOS* (ОШ=3,44). Применение комбинации блокатора РААС с блокатором кальциевых каналов повышало вероятность положительного исхода лечения в когорте шорцев – у носителей генотипов T/T гена *AGT* (ОШ=5,24) и A/C, C/C гена *AGTR1* (ОШ=3,75); среди представителей некоренной национальности – у носителей генотипа T/T гена *AGT* (ОШ=7,00). Установлены этнические особенности в антигипертензивной эффективности бета-адреноблокаторов в зависимости от полиморфизма гена *ADRB1*. В коренной этнической группе достижение целевого уровня артериального давления ассоциировалось с генотипом A/A (ОШ=4,33); среди пришлого населения – с генотипами A/G и G/G гена *ADRB1* (ОШ=6,22).

5. Регресс гипертрофии левого желудочка ассоциировался с меньшей степенью артериальной гипертензии как в когорте шорцев (ОШ=3,19), так и в когорте пришлого населения (ОШ=4,18) и с носительством аллеля G гена *ADRB1* для некоренных жителей (ОШ=2,49). Независимо от этнической принадлежности большей эффективностью в отношении снижения индекса массы миокарда левого желудочка обладала комбинация блокатора РААС с тиазидоподобным диуретиком в сравнении с комбинацией блокатора РААС с блокатором кальциевых каналов: 56,4 % против 40,0 % среди шорцев, 49,4 % против 29,0 % среди некоренных жителей соответственно. Обратное развитие гипертрофии

левого желудочка установлено для лиц с генотипами I/I гена *ACE* (ОШ=6,00), T/C и C/C гена *AGT* (ОШ=2,71), A/A гена *AGTR1* (ОШ=2,97), 4b/4b гена *eNOS* (ОШ=4,50), C/T и T/T гена *MTHFR* (ОШ=4,50) в популяции шорцев; с генотипами I/I гена *ACE* (ОШ=13,71), A/A гена *AGTR1* (ОШ=14,00), C/T и T/T гена *MTHFR* (ОШ=5,45) в популяции некоренных жителей.

6. Эффективность антигипертензивной терапии оказалась ниже среди представителей коренного этноса в 1,8 раз по сравнению с некоренным населением (ОШ=0,56). Вероятность достижения целевого уровня артериального давления снижалась в обеих этнических группах при наличии абдоминального ожирения в 1,6 раз (ОШ=0,61), при носительстве генотипа I/I гена *ACE* у лиц с ожирением в 6,7 раз (ОШ=0,15), и повышалась у представителей некоренной национальности при носительстве генотипа A/A гена *AGTR1* в 4,3 раза (ОШ=4,30).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В качестве монотерапии у пациентов с артериальной гипертензией коренной и некоренной национальности возможно использование ингибитора ангиотензинпревращающего фермента или блокатора рецепторов ангиотензина II.

2. Пациентам с артериальной гипертензией в когорте шорцев при наличии ожирения, в когорте некоренного этноса – ожирения или абдоминального типа ожирения или нарушений углеводного обмена предпочтительно применение комбинированной терапии блокатора РААС с тиазидоподобным диуретиком, на фоне которой регистрируются более значимые антигипертензивный и органопротективный эффекты.

3. Комбинация блокатора РААС с диуретиком целесообразна в качестве антигипертензивной терапии носителям генотипа I/I гена *ACE* в обеих этнических группах, носителям генотипов T/T и 4b/4b соответствующих генов-кандидатов *MTHFR* и *eNOS* в группе некоренной национальности; комбинация блокатора РААС с блокатором кальциевых каналов – носителям генотипа T/T гена *AGT* в обеих национальных когортах и носителям аллеля С гена *AGTR1* у шорцев.

4. Использование комбинации блокатора РААС с тиазидоподобным диуретиком у лиц с генотипами I/I гена *ACE*, A/A гена *AGTR1*, C/T и T/T гена *MTHFR* рационально для регресса гипертрофии миокарда левого желудочка у лиц обеих национальностей.

5. Для прогнозирования эффективности лечения и повышения органопротективного эффекта фармакотерапии при неконтролируемом течении артериальной гипертензии населению Горной Шории целесообразно рекомендовать определение генетических маркеров rs4340 гена *ACE*, rs699 гена *AGT*, rs5186 гена *AGTR1*, rs1801252 гена *ADRB1*, rs1801133 гена *MTHFR*, VNTR гена *NOS3*.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
АО	– абдоминальное ожирение
БКК	– блокаторы кальциевых каналов
БРА	– блокаторы рецепторов ангиотензина II
ВНОК	– Всероссийское научное общество кардиологов
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ГЛЖ	– гипертрофия левого желудочка
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ДИ	– доверительный интервал
ДЛП	– дислипидемия
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ЗСЛЖ	– задняя стенка левого желудочка
ИАПФ	– ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИК	– индекс Кетле
ИМ	– инфаркт миокарда
ИММЛЖ	– индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	– индекс массы тела
МЖП	– межжелудочковая перегородка
ММЛЖ	– масса миокарда левого желудочка
НТГ	– нарушение толерантности к глюкозе
ОТ	– окружность талии
ОШ	– отношение шансов
ПГТТ	– пероральный глюкозотолерантный тест
ППТ	– площадь поверхности тела
ПЦР	– полимеразная цепная реакция

РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКИ	– рандомизированное клиническое исследование
РМОАГ	– Российское медицинское общество по артериальной гипертонии
РФ	– Российская Федерация
САД	– систолическое артериальное давление
САС	– симпатoadреналовая система
СД	– сахарный диабет
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ССО	– сердечно-сосудистые осложнения
США	– соединенные штаты Америки
ТГ	– триглицериды
УО	– углеводный обмен
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХС–ЛПВП	– холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС–ЛПНП	– холестерин липопротеинов низкой плотности
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭКГ	– электрокардиография
ЭССЕ–РФ	– эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации
ЭХО-КГ	– эхокардиография
ACE	– ген ангиотензинпревращающего фермента
ADRA2B	– ген $\alpha 2b$ -адренергического рецептора
ADRB1	– ген $\beta 1$ -адренергического рецептора
AGT	– ген ангиотензиногена
AGTR1	– ген рецептора ангиотензина II 1-го типа
eNOS	– ген эндотелиальной NO-синтазы
FDA	– Food and Drug Administration
MTHFR	– ген метилентетрагидрофолатредуктазы
SNP	– однонуклеотидный полиморфизм

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абатурова, О. В. Гипертрофия миокарда левого желудочка: роль гемодинамических и нейрогормональных факторов, молекулярно-клеточные механизмы развития / О. В. Абатурова, Л. В. Кремнева, С. В. Шалаев // Уральский Медицинский Журнал. – 2004. – № 7. – С. 11–6.
2. Авдеев, Р. М. Генетический полиморфизм и этнические аспекты фармакогенетики / Р. М. Авдеев, А. Л. Пирузян, М. К. Саркисова // Медицинская генетика. – 2010. – Т. 5, № 6. – С. 11–15.
3. Алгоритм выбора антигипертензивной терапии при метаболическом синдроме и артериальной гипертензии / С. В. Недогода, Т. А. Чаляби, А. С. Саласюк [и др.] // Медицинский совет. – 2013. – № 9. – С. 56–64.
4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, А. Ю. Майоров [и др.] // Сахарный диабет. – 2017. – № 1S. – С. 8–110.
5. Аляутдинова, И. А. Фармакогенетические подходы к терапии антагонистами кальция солечувствительной артериальной гипертензии / И. А. Аляутдинова // Атеросклероз. – 2023. Т. 19, № 3. – С. 187– 188.
6. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ) / В. А. Метельская, С. А. Шальнова, А. Д. Деев [и др.] // Профилактическая медицина. – 2016. – Т. 19, № 1. – С. 15–23.
7. Антипов, В. В. Этнические аспекты и междисциплинарные проблемы медицины. Часть 1. Этнические проблемы здоровья / В. В. Антипов, С. И. Антипова // Медицинские новости. – 2016. – № 7. – С. 40–48.
8. Анtireмоделирующая активность небиволола у больных гипертонической болезнью с различными типами полиморфизма 4a/4b гена эндотелиальной NO-синтазы / И. А. Каримова, М. Р. Елисеева, Б. Ш. Каримова [и др.] // Кардиология. – 2004. – Т. 44, № 8. – С. 67–71.

9. Антонов, В. И. Этнос, культура, язык / В. И. Антонов, О. А. Очирова // Вестник КалмГУ. – 2021. Т. 49, № 1. – С. 100-110.
10. Артериальная гипертензия и нарушения липидного обмена у тубаларов и некоренного населения республики Алтай / Т. А. Мулерова, С. Н. Филимонов, Е. Г. Онищенко [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 8 (часть 2). – С. 372–376.
11. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 3. – С. 149–218.
12. Артериальная гипертензия в российской популяции в период пандемии COVID-19: гендерные различия в распространенности, лечении и его эффективности. Данные исследования ЭССЕ-РФ3 / Ю. А. Баланова, О. М. Драпкина, В. А. Куценко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № S8. – С. 105–120.
13. Артериальная гипертензия в Рязанской области: данные третьего среза исследования ЭПОХА / Е. А. Смирнова, Ю. В. Тереховская, А. А. Молодцова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 6. – С. 49–53.
14. Артериальная гипертензия в сочетании с избыточной массой тела и ожирением. Возможности комбинации амлодипина и лизиноприла. Часть 2. Антигипертензивные и органопротективные эффекты фиксированной комбинации амлодипин/лизиноприл у больных с артериальной гипертензией в сочетании с избыточной массой тела и ожирением / О. Д. Остроумова, А. И. Кочетков, И. И. Копченков, В. М. Фомина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 6. – С. 841–850.
15. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ / С. А. Бойцов, Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – № 4. – С. 4–14.

16. Аспекты эффективности, безопасности и приверженности антигипертензивной терапии фиксированными комбинациями валсартана, амлодипина и гидрохлоротиазида (Вамлосет и Ко-Вамлосет) пациентов с артериальной гипертонией 2 и 3-й степени по данным российского клинического исследования VICTORY II / И. Е. Чазова, Т. В. Мартынюк, О. В. Родненков [и др.] от имени группы исследователей // Системные гипертензии. – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 50–62.
17. Ассоциации факторов сердечно-сосудистого риска и генетических маркеров с наличием артериальной гипертензии у населения Горной Шории / Т. А. Мулерова, С. А. Максимов, М. Ю. Огарков [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14, № 5. – С. 678–686.
18. Ассоциация гемодинамических характеристик и факторов риска с ремоделированием сердца у молодых пациентов с предгипертонией и артериальной гипертонией / О. Н. Антропова, С. Б. Силкина, И. Г. Полякова, Т. В. Перевозчикова // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 6. – С. 73–78.
19. Ассоциация генетического полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота с сердечно-сосудистой патологией / А. А. Куба, Ю. М. Никонова, О. М. Феликсова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. – С. 19–19.
20. Ассоциация клинической картины и выраженности гипертрофии левого желудочка с I/D полиморфизмом гена ACE у больных гипертрофической кардиомиопатией и гипертоническим сердцем / М. Д. Смирнова, Т. В. Фофанова, З. Б. Хасанова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2009. – Т. 76, № 2. – С. 65–69.
21. Ассоциация полиморфизма 4a/4b и 4b/4b гена эндотелиальной синтазы оксида азота с маркерами дисфункции эндотелия у больных ХСН / Е. А. Полунина, Л. П. Воронина, И. В. Севостьянова, О. С. Полунина, Д. С. Тарасочкина // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 4S. – С. 4–9.

22. Ассоциация полиморфизма I/D гена ангиотензинпревращающего фермента с антигипертензивной эффективностью валсартана / О. С. Павлова, С. Э. Огурцова, М. М. Ливенцева, И. Ю. Коробко, А. Г. Мрочек // Медицинские новости. – 2019. – № 12. – С. 48–52.
23. Баранов, В. С. Геном человека, эпигенетика многофакторных болезней и персонафицированная медицина / В. С. Баранов, Е. В. Баранова // Биосфера. – 2012. – Т. 4, №1. – С. 76–85.
24. Барсуков, А.В. Гипертрофия левого желудочка и прогноз: данные пятилетнего ретроспективного наблюдения за пациентами с эссенциальной гипертензией / А. В. Барсуков, М. П. Зобнина, М. С. Таланцева // Артериальная гипертензия. – 2012. – Т. 18, № 5. – С. 385–397.
25. Батурин, В. А. Фармакоэпидемиологическое изучение этнических особенностей применения антигипертензивных средств при лечении в стационаре больных – жителей Карачаево-Черкесской Республики / В. А. Батурин, А. И. Эльканова // Терапия. – 2016. – № 5. – С. 70–74.
26. Батурин, В. А. Фармакоэпидемиология антигипертензивных средств в регионе Кавказских Минеральных Вод – этнические аспекты / В. А. Батурин, Н. В. Яковлева // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2006. – № 9. – С. 15–18.
27. Березикова Е. Н. Генетические предикторы развития эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью / Е. Н. Березикова, А. А. Попова, А. Т. Тепляков // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. – Т. 64, № 4. – С. 26–29.
28. Бойцов, С. А. Смертность и факторы риска неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз / С. А. Бойцов, А. Д. Деев, С. А. Шальнова // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 1. – С. 5–13.
29. Вклад артериальной гипертензии и других факторов риска в выживаемость и смертность в российской популяции / Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова, В. А. Куценко В.А. [и др.] от имени участников исследования ЭССЕ-РФ //

- Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 164–174.
30. Влияние фиксированной комбинации амлодипин/валсартан на гипертрофию и деформационные характеристики миокарда у пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертонией / А. И. Кочетков, Е. В. Борисова, О. Д. Остроумова, М. В. Лопухина, Г. Ф. Пиксина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 15, № 3. – С. 305–314.
31. Возможности фармакокоррекции артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / М. В. Бобылева, О. В. Гайдарова, Л. А. Шапкина [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2010. – № 1 (39). – С. 16–17.
32. Генетические детерминанты артериальной гипертонии в двух национальных когортах Горной Шории / О. Л. Барбараш, М. И. Воевода, Г. В. Артамонова [и др.] // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 9. – С. 68–77.
33. Генетические маркеры артериальной гипертензии в коренной популяции Горной Шории / Т. А. Мулерова, О. В. Груздева, В. Н. Максимов, М. И. Воевода, М. Ю. Огарков // Артериальная гипертензия. – 2015. – Т. 21, № 3. – С. 267–275.
34. Гиперсимпатикотония в развитии гипертрофии миокарда левого желудочка и возможности бета-блокаторов для регресса / О. Д. Остроумова, А. И. Кочетков, М. В. Лопухина, Е. Е. Павлеева // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 9. – С. 77–88.
35. Гипертензионное сердце: от гипертрофии левого желудочка к хронической сердечной недостаточности / А. А. Семенкин, И. В. Друк, В. В. Потапов, В. С. Сапроненко, А. В. Захарова // Артериальная гипертензия. – 2023. – Т. 29, № 2. – С. 138–149.
36. Гипертрофия левого желудочка по вольтажным признакам у мужчин Якутии с коронарным атеросклерозом / Н. В. Махарова, М. И. Воевода, Ф. Ф. Лютова, Н. В. Насонова, М. И. Томский // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15, № 5. – С. 598–602.

37. Горохова, Т. В. Возможности применения комбинированной терапии у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и дислипидемии / Т. В. Горохова, Н. Б. Перепеч // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 7. – С. 165–170.
38. Гырголькау, Л. А. Уровни артериального давления и частота артериальной гипертензии у коренных жителей Чукотки / Л. А. Гырголькау, Л. В. Щербакова // Бюллетень СО РАМН. – 2010. – Т. 30, № 3. – С. 58–62.
39. Даренская, М. А. Этнические и региональные аспекты патологических процессов у человека / М. А. Даренская // Acta biomedica scientifica. – 2012. – № 2–2. – С. 152–159.
40. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертензии и их ассоциации в России / С. А. Шальнова, А. Д. Деев, Ю. А. Баланова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 4–10.
41. Демидова, Т. Ю. Особенности течения и лечение артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / Т. Ю. Демидова, О. А. Кисляк // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16, № 4. – С. 623–634.
42. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов) / И. Е. Чазова, Л. Г. Ратова, С. А. Бойцов [и др.] // Системные гипертензии. – 2010. – № 3. – С. 5–26.
43. Дигидропиридиновые антагонисты кальция: осознанный выбор / О. Д. Остроумова, В. В. Викентьев, А. Г. Абросимов [и др.] // Системные гипертензии. – 2017. – Т. 14, № 1. – С. 61–68.
44. Динамика факторов сердечно-сосудистого риска у жителей Сибирского региона (по данным эпидемиологических исследований) / Г. В. Артамонова, С. А. Максимов, Д. П. Цыганкова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2021. Т. 17, №3. – С. 362–368.
45. Дислипидемии в Российской Федерации: популяционные данные, ассоциации с факторами риска / О. М. Драпкина, А. Э. Имаева, В. А. Куценко

- [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 8S. – С. 92–104.
46. Дислипидемия 2022 – как снизить риск и достичь цели? // М. В. Ежов, И. В. Сергиенко, Н. М. Ахмеджанов, В. С. Гуревич, А. Г. Обрезан // Атеросклероз и дислипидемии. – 2022. – № 3. – С. 59–68.
47. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции / Е. Н. Воробьева, Р. И. Воробьев, Е. А. Шарлаева [и др.] // Acta Biologica Sibirica. – 2016. – Т. 2, №1. – С. 21–40.
48. Дроботя, Н. В. Роль определения генетического полиморфизма в патогенезе артериальной гипертензии с целью индивидуализации медикаментозной терапии / Н. В. Дроботя, Л. В. Арутюнян, А. А. Пироженко // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19, № 5. – С. 26–30.
49. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента: выбор препарата в клинической практике с учетом эффективности и безопасности применения / О. А. Мубаракшина, С. С. Любавская, М. Н. Сомова [и др.] // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21, № 10. – С. 16–19.
50. Индуцированная ожирением артериальная гипертензия. Основные патофизиологические механизмы развития / Г. А. Чумакова, Т. Ю. Кузнецова, М. А. Дружилов, Н. Г. Веселовская // Артериальная гипертензия. – 2021. – Т. 27, № 3. – С. 260–268.
51. Использование бета-блокаторов в лечении артериальной гипертензии / Н. А. Корягина, А. В. Авдеев, О. Б. Мелехова [и др.] // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. – 2018. – №6. – С. 183–187.
52. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя / С. А. Бойцов, О. М. Драпкина, Е. В. Шляхто [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 143–152.
53. Кавешников, В. С. Факторы, связанные с эффективностью контроля артериальной гипертензии в общей популяции трудоспособного возраста / В.

- С. Кавешников, И. А. Трубачева, В. Н. Серебрякова // Артериальная гипертензия. – 2022. – Т. 28, № 5. – С. 546–556.
54. Какие факторы влияют на контроль артериальной гипертензии в России / С. А. Шальнова, А. О. Конради, Ю. А. Баланова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 53–60.
55. Карпов, Ю. А. Применение тройной фиксированной комбинации в лечении артериальной гипертензии - возможность эффективного контроля артериального давления при использовании комбинированной антигипертензивной терапии: основные результаты российского наблюдательного исследования ТРИКОЛОР / Ю. А. Карпов, В. М. Горбунов, Н. А. Логунова // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 10. – С. 104–115.
56. Кириллов, Н. А. Заболеваемость артериальной гипертензией в Чувашской Республике / Н. А. Кириллов // Вестник Хакасского государственного университета им. Н.Ф. Катанова. – 2018. – № 24. – С. 121–124.
57. Клинико-генетические аспекты гипотензивного ответа и регрессии гипертрофии левого желудочка у больных артериальной гипертензией / В. С. Моисеев, Ю. В. Котовская, Ж. Д. Кобалава [и др.] // Терапевтический архив. – 2002. – Т. 74, № 10. – С. 30–7.
58. Клинико-генетические аспекты регресса гипертрофии миокарда левого желудочка. Результаты проспективного исследования в Горной Шории / Т. А. Мулерова, Н. И. Морозова, Е. Д. Баздырев [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15, № 5. – С. 44–51.
59. Клиническая эффективность бисопролола у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от типа полиморфного маркера гена ADRB-1 / Б. А. Аляви, Р. Р. Турсунов, Ш. А. Исхаков, М. А. Бабаев, М. Г. Мухамедова // Буковинский медицинский вестник. – 2014. – Т. 18, № 1. – С. 7–11.
60. Кобалава, Ж. Д. Современные рекомендации по артериальной гипертензии: согласованные и несогласованные позиции / Ж. Д. Кобалава, Е. А. Троицкая,

- Э. Л. Колесник // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 15, № 1. – С. 105–114.
61. Коморбидность пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в практике врача-терапевта. Евразийское руководство / О. М. Драпкина, А. В. Концевая, А. М. Калинина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, № 3. – С. 113–418.
62. Коморбидность у пациентов с артериальной гипертензией в терапевтической практике / Д. В. Корсунский, С. А. Бернс, А. Р. Новикова, О. М. Драпкина // Профилактическая медицина. – 2023. – Т. 26, № 8. – С. 100–106.
63. Конради, А. О. Артериальная гипертензия и дислипидемия. Параллельный контроль двух факторов риска — роль комбинаций препаратов / А. О. Конради, А. С. Алиева // Артериальная гипертензия. – 2021. Т. 27, № 3. – С. 376–383.
64. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии: применение фиксированных комбинаций в лечении больных артериальной гипертензией / О. А. Кисляк, Ю. В. Жернакова, А. В. Аксенова, И. Е. Чазова // Системные гипертензии. – 2024. – Т. 21, № 1. – С. 5–13.
65. Контролируемая и неконтролируемая артериальная гипертензия: сравнение клинико-демографических характеристик пациентов (по данным национального регистра артериальной гипертензии, 2019-2022 гг.) / А. В. Аксенова, Е. В. Ощепкова, Е. В. Горбунова [и др.] // Системные гипертензии. – 2024. – Т. 21, № 1. – С. 15–20.
66. Костюченко, Г. И. Оценка эффективности гипотензивной терапии в группе пациентов молодого возраста в связи с полиморфизмом генов, ассоциированных с артериальной гипертензией / Г. И. Костюченко, О. Г. Вьюн, Л. А. Костюченко // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. Т. 19. – № 10. – С. 106–108.
67. Котолупова, О. В. Сравнительная эффективность комбинаций антигипертензивных препаратов «первого шага» у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и синдрома обструктивного апноэ сна / О. В.

- Котолупова, О. Н. Крючкова // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2021. – № 3. – С. 36–46.
68. Кох, Н. В. Артериальная гипертония: молекулярно-генетические и фармакогенетические подходы / Н. В. Кох, А. А. Слепухина, Г. И. Лифшиц // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2015. – № 2. – С. 4–8.
69. Кочергина, А. М. Фиксированная комбинация индапамида и периндоприла: возможности практического применения / А. М. Кочергина, В. В. Кашталап // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, № 3. – С. 16–24.
70. Кочетков, А. И. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики в лечении артериальной гипертонии: есть ли различия? / А. И. Кочетков // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16, № 6. – С. 994–1001.
71. Кошельская, О. А. Эффективность комбинированной антигипертензивной терапии в достижении целевого уровня артериального давления у больных сахарным диабетом / О. А. Кошельская, О. А. Журавлёва, Р. С. Карпов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – Т. 8, № 5. – С. 667–674.
72. Кремнева, Л. В. Особенности антигипертензивной терапии у больных метаболическим синдромом / Л. В. Кремнева, О. В. Абатурова, С. В. Шалаев // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т. 10, № 2. – С. 212–219.
73. Кривошапова, К. Е. Распространенность, осведомленность и приверженность лечению артериальной гипертонии: мифы и реальность / К. Е. Кривошапова, Д. П. Цыганкова, О. Л. Барбараш // Системные гипертензии. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 63–67.
74. Лазуткина, А. Ю. Факторы риска и прогрессирования гипертрофии миокарда левого желудочка / А. Ю. Лазуткина, В. В. Горбунов // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2015. – Т. 11, № 2. – С. 141–145.

75. Леонова, М. В. Бета-блокаторы и органопротекция при артериальной гипертонии / М. В. Леонова // Клиническая фармакология и терапия. – 2012. Т. 21, №3. – С. 26–30.
76. Леонова, М. В. Общие вопросы фармакогенетики и их значение в клинической практике / М. В. Леонова // Терапия. – 2017. – № 7. – С. 94–101.
77. Леонова, М. В. Современная стратегия в лечении артериальной гипертонии: комбинированная терапия и фиксированные комбинации / М. В. Леонова // Consilium Medicum. – 2021. – Т. 23, № 6. – С. 485–490.
78. Литвинова, М. С. Ремоделирование миокарда и фактор роста фибробластов у пациентов с резистентной артериальной гипертензией / М. С. Литвинова, Л. А. Хаишева, С. В. Шлык // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 4S. – С. 15–22.
79. Маниатис, Т. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование / Т. Маниатис, Э. Фрич, Дж. Сэмбрук. – М.: Мир, 1984. – 357 с.
80. Марханова, Е. С. Гипертрофия левого желудочка у бурят с артериальной гипертонией / Е. С. Марханова, Г. М. Орлова // Сибирское медицинское обозрение. – 2015. – № 2. – С. 55–58.
81. Матвеевко, М. С. Сравнительный анализ блокаторов рецепторов ангиотензина и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в лечении артериальной гипертензии (обзор литературы) / М. С. Матвеевко // Актуальные проблемы медицины. – 2020. – Т. 43, № 4. – С. 490–497.
82. Медведев, Н. В. Соотношение вариантов ремоделирования миокарда левого желудочка и его интерстициального фиброзирования в оценке прогноза больных артериальной гипертонией пожилого возраста / Н. В. Медведев, Н. К. Горшунова // Клиническая геронтология. – 2017. – № 9–10. – С. 43–44.
83. Метаболический синдром и почки: патогенетически обоснованные нефропротекция и снижение сердечно-сосудистого риска / С. В. Недогада, Е. В. Чумачек, В. В. Цома [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2018. – Т. 24, № 3. – С. 369–377.

84. Морозова, Т. Е. Фармакогенетические подходы к прогнозированию эффективности и безопасности фармакотерапии артериальной гипертензии / Т. Е. Морозова, Д. А. Сычев, Н. В. Ших // Лечащий врач. – 2016. – № 3. – С. 77.
85. Мулерова, Т. А. Клинические и генетические факторы, определяющие поражения органов-мишеней у пациентов с артериальной гипертензией среди населения Горной Шории / Т. А. Мулерова // Системные гипертензии. – 2017. – Т. 14, № 3. – С. 42–50.
86. Мультиэтнический анализ кардиологических фармакогенетических маркеров генов цитохрома P450 и мембранных транспортеров в российской популяции / К. Б. Мирзаев, Д. С. Федоринов, Д. В. Иващенко, Д. А. Сычев // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 15, № 3. – С. 393–406.
87. Мычка, В. Б. Эффективная антигипертензивная терапия у больных с метаболическим синдромом / В. Б. Мычка, Н. В. Блинова, И. Е. Чазова // Системные гипертензии. – 2010. – № 3. – С. 67–70.
88. Недогода, С. В. Диуретики при артериальной гипертензии в свете новых клинических рекомендаций и метаанализов / С. В. Недогода // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, №3. – С. 91–94.
89. Недогода, С. В. Достижение целевого артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией на фоне антигипертензивной терапии в условиях реальной клинической практики / С. В. Недогода, А. В. Сабанов // Российский кардиологический журнал. – 2018. Т. 23, № 11. – С. 100–109.
90. Общность патогенетических механизмов формирования синтропии и их коррекция у больных сахарным диабетом II типа очень высокого кардиоваскулярного риска / Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин, В. Г. Гавриляк [и др.] // Университетская клиника. – 2018. – № 1 (26). – С. 12–19.
91. Ожерельева, М. В. Особенности ремоделирования левого желудочка при гипертонической болезни / М. В. Ожерельева, А. Г. Овчинников // Медицинский вестник Юга России. – 2017. – Т. 8, № 4. – С. 14–22.

92. Ожирение и артериальная гипертензия: роль критериев / Д. П. Цыганкова, К. Е. Кривошапова, С. А. Максимов [и др.] // Системные гипертензии. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 32–36.
93. Оксенойт, Г. К. Демографический ежегодник России 2017: Стат. сб. Росстат / Г. К. Оксенойт, С. Ю. Никитина, Е. М. Андреев. – Москва : Росстат, 2017. – 263 с. – ISBN 978-5-89476447-4. – Текст : непосредственный.
94. Оптимизация фармакотерапии в рамках пациент-ориентированного подхода в лечении АГ у полиморбидных пациентов (клинический пример и обзор литературы) / О. Д. Остроумова, И. А. Аляутдинова, С. Н. Литвинова, А. В. Араблинский, А. А. Кириченко // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2021. – Т. 17, № 1. – С. 124–132.
95. Опыт молекулярно-генетической диагностики гипертрофической кардиомиопатии с использованием нанопорового секвенирования ДНК / Р. Р. Салахов, М. В. Голубенко, Е. Н. Павлюкова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 10. – С. 36–41.
96. Особенности антигипертензивной терапии в российской популяции: данные исследования ЭССЕ-РФ3 / Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова, В. А. Куценко // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2024. – Т. 20, № 1. – С. 4–12.
97. Особенности антигипертензивной терапии при ожирении / С. В. Недогода, А. С. Саласюк, И. Н. Барыкина [и др.] // Медицинский совет. – 2014. – №17. – С. 42–49.
98. Оценка возможности использования генетического тестирования для повышения эффективности антигипертензивной терапии / Н. В. Дроботя, Л. В. Арутюнян, А. А. Пироженов, В. В. Калтыкова // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 5. – С. 56–62.
99. Оценка распространенности поражения органов-мишеней на различных этапах кардиометаболического континуума. По данным исследования ЭССЕ РФ / Ю. В. Жернакова, М. О. Азимова, Е. А. Железнова [и др.] // Системные гипертензии. – 2022. – Т. 19, № 3. – С. 31–39.

100. Персонализированная медицина: взгляд клинического фармаколога / Д. А. Сычев, Г. Н. Шуев, Е. С. Торбенков, М. А. Адриянова // *Consilium medicum*. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 61–68.
101. Полиморфизм генов и ремоделирование миокарда при гипертонической болезни / С. Г. Кривошеков, И. Ю. Суворова, В. Н. Максимов [и др.] // *Журнал медико-биологических исследований*. – 2016. – № 2. С. 90–101.
102. Полиморфизм генов-кандидатов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (*ACE, AGT, AGTRI*) и эффективность лечения артериальной гипертензии. Результаты исследования в Горной Шории / Т. А. Мулерова, Н. И. Морозова, В. Н. Максимов, М. Ю. Огарков // *Системные гипертензии*. – 2020. Т. 17, № 4. – С. 49–54.
103. Полякова, О. А. Фиксированная комбинация индапамид/периндоприл как стартовая терапия артериальной гипертонии / О. А. Полякова, А. И. Кочетков, О. Д. Остроумова // *Атмосфера. Новости кардиологии*. – 2021. – № 3. – С. 15–22.
104. Популяционные аспекты терапии артериальной гипертензии. Фокус на фиксированные комбинации / Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова, В. А. Куценко [и др.] от имени участников исследования ЭССЕ-РФ // *Артериальная гипертензия*. – 2022. Т. 28, № 5. – С. 482–491.
105. Проблемы этноса в медицинских исследованиях / Л. И. Колесникова, М. А. Даренская, Л. А. Гребенкина [и др.] // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2013. – Т. 92, № 4. – С.153–159.
106. Прогнозирование риска развития гипертрофии левого желудочка при артериальной гипертензии с учетом полиморфизма генов ренин-ангиотензиальдостероновой системы / О. С. Павлова, С. Э. Огурцова, Т. Л. Денисевич [и др.] // *Кардиология в Беларуси*. – 2021. – Т. 13, № 3. – С. 354–368.
107. Радайкина, О. Г. Роль эндотелиальной дисфункции в патологии сердечно-сосудистой системы / О. Г. Радайкина, А. П. Власов, Н. А. Мышкина // *Ульяновский медико-биологический журнал*. – 2018. – № 4. – С. 8–17.

108. Ранние структурно-функциональные нарушения левого желудочка у молодых лиц с артериальной гипертонией: роль инсулинорезистентности / Е. К. Шаварова, Ж. Д. Кобалава, Н. Е. Ежова, И. А. Хомова, Е. И. Баздырева // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 33–41.
109. Распространенность абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально-экономическим статусом, результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ / Ю. В. Жернакова, Е. А. Железнова, И. Е. Чазова [и др.] // Терапевтический архив. – 2018. Т. 90, № 10. – С. 14–22.
110. Распространенность артериальной гипертензии в Красноярском крае по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ / Ю. И. Гринштейн, М. М. Петрова, В. В. Шабалин [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2016. – Т. 22, № 6. – С. 551-559.
111. Распространенность артериальной гипертензии среди жителей малых городов и сельской местности Кыргызской республики: этнические особенности (по данным международного исследования “ИНТЕРЭПИД”) / А. Г. Полупанов, А. В. Концевая, А. Н. Халматов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. Т. 12, № 6. – С. 4–8.
112. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2) / Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова, А. Э. Имаева [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 15, № 4. – С. 450–466.
113. Распространенность гиперхолестеринемии и применения статинов в амбулаторной практике в Российской Федерации. Исследование АЙСБЕРГ - диагностирование пациентов с гиперхолестеринемией в условиях амбулаторной практики на раннем этапе с целью улучшения сердечно-сосудистого прогноза / М. В. Ежов, С. А. Близнюк, И. А. Алексеева, В. А. Выгодин // Атеросклероз и дислипидемии. – 2017. – № 4(29). – С. 5–17.

114. Распространенность сочетания артериальной гипертонии и дислипидемии среди взрослого населения крупного Восточносибирского региона / Ю. И. Гринштейн, В. В. Шабалин Р. Р. Руф [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 19–25.
115. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ / Г. А. Муромцева, А. В. Концевая, В. В. Константинов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 6. – С. 4–11.
116. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией / И. Е. Чазова, Ю. В. Жернакова, Е. В. Ощепкова [и др.] // Кардиология. – 2014. – № 10. – С. 4–12.
117. Рациональная антигипертензивная терапия: в фокусе комбинированные препараты / В. С. Задионченко, А. А. Ялымов, Г. Г. Шехян [и др.] // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19, № 12. – С. 47–53.
118. Реброва, Е. В. Влияние генетического полиморфизма генов, кодирующих мишень действия, на эффективность антигипертензивной терапии / Е. В. Реброва, Е. В. Ших // Клиническая фармакология и терапия. – 2024. – № 1. [Электронный ресурс]. URL: <https://doi:10.32756/0869-5490-2024-1-59-66> (Дата обращения 27.02.2024).
119. Реброва, Е. В. Влияние инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента на эффективность антигипертензивной терапии блокаторов рецептора ангиотензина II / Е. В. Реброва, Е. В. Ших // Фармация и фармакология. – 2023. – Т. 11, № 6. – С. 494–508.
120. Резник, Е. В. Артериальная гипертония у больных с кардиометаболическим синдромом / Е. В. Резник // FOCUS Эндокринология. – 2020. – № 2. – С. 44–59.
121. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертонии ПИФАГОР IV: приверженность врачей / М. В. Леонова, Л. Л.

- Штейнберг, Ю. Б. Белоусов [и др.] // Российский Кардиологический Журнал. – 2015. – Т. 1, № 117. – С. 59–66.
122. Ремоделирование сердца у больных с избыточной массой тела и ожирением при коморбидной кардиальной патологии / И. В. Логачева, Т. А. Рязанова, В. Р. Макарова, Ф. Р. Авзалова, Н. И. Максимов // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 4 (144). – С. 40–46.
123. Роль факторов риска и генетического полиморфизма в оценке эффективности комбинированной антигипертензивной терапии в малочисленной популяции шорцев / Т. А. Мулерова, Д. П. Цыганкова, А. Н. Чигисова, М. Ю. Огарков // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, № 2. – С. 52–61.
124. Связь генетических факторов риска с развитием артериальной гипертонии с учётом этнических различий / А. Я. Ковалева, Н. В. Кох, Е. Н. Воронина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 10. – С. 66–71.
125. Скаржинская, Н.С. Особенности артериальной гипертонии у больных гипотиреозом, пути медикаментозной коррекции / Н. С. Скаржинская, А. И. Чесникова, В. А. Сафроненко // Артериальная гипертония. – 2016. – Т. 22, № 4. – С. 401–413.
126. Смирнова, М. Д. Алгоритм подбора антигипертензивной терапии, место бета-блокаторов пролонгированного действия / М. Д. Смирнова, Ф. Т. Агеев // Российский медицинский журнал. – 2018. Т. 1, №11. – С. 42–46.
127. Смирнова, М. Д. Гипертрофия левого желудочка: прогностическое значение, патогенез и возможность обратного развития. Фокус на блокаторы ангиотензиновых рецепторов / М. Д. Смирнова, Ф. Т. Агеев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – Т. 6, № 6. – С. 109–116.
128. Смит, К. Пульс-электрофорез и методы работы с большими молекулами ДНК. Анализ генома / К. Смит, С. Калко, Ч. Кантор; под ред. К. Дейвиса, пер. с англ. – М: Мир, 1990. – 58–94 с.

129. Современные фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов в лечении артериальной гипертензии и ожирения: можно ли эффективно контролировать эту коморбидную патологию? / Ю. А. Васюк, Е. Ю. Шупенина, Е. Н. Ющук, Г. А. Намазова // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 9. – С. 14–21.
130. Современный подход к лечению больных высокого сердечно-сосудистого риска: возможности комбинированной терапии / З. Н. Бланкова, Н. С. Асланян, Н. Г. Смолянинова, Ф. Т. Агеев // Системные гипертензии. – 2017. – Т. 14, №1. – С. 12–16.
131. Софронова, С. И. Артериальная гипертензия и некоторые факторы риска ее развития у коренного и пришлого населения Якутии / С. И. Софронова, А. Н. Романова // Вестник Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова. – 2023. № 3(32). – С. 39–44.
132. Сравнительная оценка суточного профиля артериального давления у больных с артериальной гипертензией на фоне лечения комбинациями эналаприла с гидрохлортиазидом и эналаприла с амлодипином / Е. В. Малышева, С. Д. Маянская, Э. Б. Фролова [и др.] // Практическая медицина. – 2011. – № 52. – С. 63–66.
133. Степанов, В. А. Геномы, популяции, болезни: этническая геномика и персонафицированная медицина / В. А. Степанов // Acta naturae. – 2010. – Т.2, № 4. – С.18–24.
134. Суринов, Д. В. Распространенность артериальной гипертензии в России и странах СНГ. Обзор литературы / Д. В. Суринов // Научный медицинский вестник Югры. – 2019. – Т. 19. – №. 1. – С. 8–15.
135. Суточное мониторирование и клиническое измерение артериального давления в комплексной оценке эффективности 12-недельной терапии тройной фиксированной комбинацией амлодипин/индапамид/периндоприл у пациентов с артериальной гипертензией в реальной клинической практике / В. М. Горбунов, Ю. А. Карпов, Е. В. Платонова, Я. Н. Кошеляевская от

- имени группы исследователей программы ТРИКОЛОР // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 5. – С. 121–129.
136. Текоев, Т. Э. Оценка риска острых сердечно-сосудистых осложнений у больных гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и ожирением / Т. Э. Текоев // Молодой ученый. – 2019. – Т. 28, № 266. – С. 193–194.
137. Ткачук, Е. А. Роль генетики в современной медицине / Е. А. Ткачук, И. Ж. Семинский // Байкальский медицинский журнал. – 2022. – Т. 1, № 1. – С. 81–88.
138. Тренды ожирения в популяциях Российской Федерации и Соединенных Штатов Америки. Тридцатилетняя динамика / В. Г. Вилков, С. А. Шальнова, А. Д. Деев [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. Т. 17, № 4. – С. 67–72.
139. Трисветова, Е. Л. Возможности фиксированной комбинации периндоприла и индапамида в лечении пациентов с артериальной гипертензией и ожирением / Е. Л. Трисветова // Медицинские новости. – 2018. – № 8. – С. 11–17.
140. Улучшение контроля артериального давления, органопротекции и коррекция метаболических нарушений у пациентов с артериальной гипертензией при переводе с двойных комбинаций, включающих диуретик, на комбинацию лизиноприл+амлодипин+розувастатин / С. В. Недогода, Е. В. Чумачек, А. А. Ледяева [и др.] // Системные гипертензии. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 24–31.
141. Факторы кардиоваскулярного риска и их ассоциации с недостижением целевых значений артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией в г. Кемерово (по данным исследования ЭССЕ-РФ) / О. Л. Барбараш, В. Н. Каретникова, А. М. Кочергина, Е. В. Индукаева, Г. В. Артамонова // Медицина в Кузбассе. – 2016. Т. 15, №1. – С. 47–53.
142. Фармакогенетические аспекты терапии эпросартаном у больных эссенциальной гипертонией узбекской национальности с учетом полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы / Д. Р. Курбанова, Н. З. Срождинова, Н. Б. Турсунова, М. Р.

- Елисеева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, №3. – С. 41–46.
143. Хасанов, Н. Р. Генетические маркеры эффективности некоторых гипотензивных препаратов / Н. Р. Хасанов // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16, № 4. – С. 407–411.
144. Цветкова, О. А. Органопротективные возможности и безопасность блокаторов рецепторов ангиотензина / О. А. Цветкова, М. Х. Мустафина // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 8. – С. 600–606.
145. Чазова, И. Е. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии / И. Е. Чазова, Ю. В. Жернакова от имени экспертов // Системные гипертензии. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 6–31.
146. Шадрина, С. С. Частота артериальной гипертензии у эвенков / С. С. Шадрина, Е. Н. Сивцева // Сибирские исследования. – 2022. – Т. 1, № 7. – С. 11–15.
147. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации – важность выбора критериев диагностики / А. М. Ерина, О. П. Ротарь, В. Н. Солнцев [и др.] // Кардиология. – 2019. Т. 59, № 6. – С. 5–11.
148. ЭПОХА-АГ 1998–2017 гг.: динамика распространенности, информированности об артериальной гипертензии, охвате терапией и эффективного контроля артериального давления в Европейской части РФ / Ю. В. Бадин, И. В. Фомин, Ю. Н. Беленков [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 1S. – С. 34–42.
149. Этнические особенности вклада генетических маркеров в клиническое течение и поражение органов мишеней при артериальной гипертензии у русских и бурят / А. Я. Ковалева, Н. В. Кох, Е. Н. Воронина [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2020. – Т. 24, № 4. – С. 103–113.
150. Этнические особенности липидного и углеводного обменов у больных сахарным диабетом I типа / Л. И. Колесникова, Т. П. Бардымова, В. А. Петрова [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2006. – № 1. – С. 127–130.

151. Этнические, половые и возрастные аспекты метаболического синдрома / А. М.-Т. Мухамедов, Т. Т. Орозматов, Ж. Б. Мадаминов, А. Абдыманап кызы, Н. Д. Чубашева // *The Scientific Heritage*. – 2021. – № 64–2. – С. 27–35.
152. Этнические различия в генетике развития артериальной гипертензии (на примере двух популяций: русские и буряты) / А. Я. Ковалева, Н. В. Кох, Е. Н. Воронина [и др.] // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2019. – № 2. – С. 17–18.
153. Этнические различия факторов риска и распространенности сахарного диабета 2 типа у взрослого населения Российской Федерации / И. В. Кононенко, М. В. Шестакова, А. Р. Елфимова [и др.] // *Сахарный диабет*. – 2022. – Т. 25, № 5. – С. 418–438.
154. Этногенетические аспекты ожирения и нарушений углеводного обмена как факторов риска артериальной гипертензии / Т. А. Мулерова, Д. П. Цыганкова, Е. Н. Воропаева [и др.] // *Системные гипертензии*. – 2016. – Т. 13, № 3. – С. 48–57.
155. Эффективность антагониста кальция амлодипина в терапии солечувствительной артериальной гипертензии у больных с различным генетическим статусом / Н. В. Орлова, И. А. Аляутдинова, Ф. Ю. Копылов, Т. И. Бонкало, С. В. Шмелева // *Российский кардиологический журнал*. – 2023. Т. 28, № 10. – С. 54–64.
156. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // *European Heart Journal*. – 2013. Vol. 31, № 7. – P. 1281–1357.
157. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39, № 33. – P. 3021–3104.

158. A comparison between statin with ACE inhibitor or ARB therapy in STEMI patients who underwent successful PCI with drug-eluting stents / Y. H. Kim, A. Y. Her, M. H. Jeong [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2019. – № 289. – P. 109–117.
159. A study of the relationships between angiotensin-converting enzyme gene, chymase gene polymorphisms, pharmacological treatment with ACE inhibitor and regression of left ventricular hypertrophy in essential hypertension patients treated with benazepril / H. He, L. M. Li, W. H. Cao [et al.] // *Ann Hum Biol*. – 2005. – Vol. 32, № 1. – P. 30–43.
160. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *J. Am. Med. Assoc.* — 2002. — Vol. 288, № 23. — P. 2981–2997.
161. Alpert, M. A. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of clinical syndrome / M. A. Alpert // *Am.J.Med.Sci.* – 2001. – № 32. – P. 225–236.
162. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study / P. Boutouyrie, A. Achouba, P. Trunet, S. Laurent // *Hypertension*. – 2010. – № 55. – P. 1314–22.
163. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials / G. R. Dagenais, J. Pogue, Fox K. [et al.] // *Lancet*. – 2006. Vol. 368. – P. 581–588.
164. Angiotensinogen gene polymorphisms: relationship to blood pressure response to antihypertensive treatment. Results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA) trial / L. Kurland, U. Liljedahl, J. Karlsson [et al.] // *Am J Hypertens*. – 2004. – Vol. 17, № 1. – P. 8–13.
165. Arnett, D. K. Sibling correlation of left ventricular mass and geometry in hypertensive African Americans and whites: the HyperGEN study. *Hypertension*

- Genetic Epidemiology Network / D. K. Arnett, W. S. Post, W. S. Larson // *Am. J. Hypertens.* – 2001. – Vol. 14, № 12. – P. 1226–1230.
166. Association of angiotensinogen (M235T) gene polymorphism with blood pressure lowering response to angiotensin converting enzyme inhibitor (Enalapril) / K. Srivastava, S. Chandra, J. Bhatia [et al.] // *J Pharmacy Pharmaceutical Sci.* – 2012. – Vol. 15, № 3. – P. 399–406.
167. Association of common polymorphisms in β 1-adrenergic receptor with antihypertensive response to carvedilol / D. Si, J. Wang, Y. Xu [et al.] // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 2014. – Vol. 64, № 4. – P. 306–309.
168. Association of insertion/deletion polymorphism of alpha-adrenoceptor gene in essential hypertension with or without type 2 diabetes mellitus in Malaysian subjects / R. Vasudevan, P. Ismail, J. Stanslas, N. Shamsudin, A. B. Ali // *Int J Biol Sci.* – 2008. – Vol. 4, № 6. – P. 362–367.
169. Association of insertion/deletion polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene among Malay male hypertensive subjects in response to ACE inhibitors / F. Heidari, R. Vasudevan, S. Z. Mohd Ali [et al.] // *J Renin Angiotensin Aldosterone System.* – 2015. – Vol. 16, № 4. – P. 872–9.
170. Association of insulin resistance and glycemic metabolic abnormalities with LV structure and function in middle age: The CARDIA Study / S. Kishi, S. S. Gidding, J. P. Reis [et al.] // *JACC Cardiovasc Imaging.* – 2017. – Vol. 10, № 2. – P. 105–114.
171. Bella, J. N. Heritability of left ventricular dimensions and mass in American Indians: The Strong Heart Study / J. N. Bella, J. W. MacCluer, M. J. Roman // *J. Hypertens.* – 2004. – Vol. 22, № 2. – P. 281–86.
172. Beta-adrenergic receptor polymorphisms and responses during titration of metoprolol controlled release/extended release in heart failure / S. G. Terra, D. F. Pauly, C. R. Lee [et al.] // *Clin Pharmacol Ther.* – 2005. – Vol. 77, № 3. – P. 127–137.

173. BiDil in the clinic: an interdisciplinary investigation of physicians' prescription patterns of a race-based therapy / K. N. Maglo, J. Rubinstein, B. Huang, R. F. Ittenbach // *AJOB empirical bioethics*. – 2014. – Vol. 5, № 4. – P. 37–52.
174. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors for primary hypertension / B. S. Heran, M. M. Wong, I. K. Heran, J. M. Wright // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2008. – Is. 4, Art. № CD003823. [Electronic resource]. – URL: <https://doi:10.1002/14651858.CD003823.pub2>. (Дата обращения: 21.09.2022)
175. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis / D. Ettehad, C. A. Emdin, A. Kiran, [et al.] // *Lancet*. – 2016. – № 387. – P. 957-67.
176. Booth, H. P. Severity of obesity and management of hypertension, hypercholesterolaemia and smoking in primary care: population-based cohort study / H. P. Booth, A. T. Prevost, M. C. Gulliford // *J. Hum. Hypertens*. – 2016. – № 30. – P. 40–5.
177. Cardiac structural remodeling, longitudinal systolic strain, and torsional mechanics in lean and nonlean dysglycemic Chinese adults / J. L. Lin, K. T. Sung, C. H. Su [et al.] // *Circ Cardiovasc Imaging*. – 2018. – Vol. 11, № 5. – P. 33–38.
178. Cardioprotective effect of thiazide-like diuretics: A meta-analysis / P. Chen, S. Chaugai, F. Zhao [et al.] // *Am J Hypertens*. – 2015. – Vol. 28, №12. – P. 1453–63.
179. Changes of LV mass and ABPM during long-term antihypertensive treatment in ELSA / E. Agabiti-Rosei, M. L. Muiesan, B. Trimarco [et al.] // *J Hypertens*. – 2002. – № 20 (suppl. 4). – P. 4.
180. Chromosome 2q12, the ADRA2B I/D polymorphism and metabolic syndrome / C. Fava, M. Montagnana, M. Guerriero [et al.] // *J Hypertens*. – 2009. – Vol. 27, № 9. – P. 1794–803.
181. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings / R. B. Devereux, D. R. Alonso, E. M. Lutas [et al.] // *Am. J. Cardiol*. – 1986. – Vol. 57, № 6. – P. 450–458.

182. Effect of angiotensin II type I receptor A1166C polymorphism on benazepril action in hypertensive patients: a family-based association test study / N. Zhang, H. Cui, L. Yang [et al.] // *Arch Pharm Res.* – 2012. – Vol. 35, № 10. – P. 1817–22.
183. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial / S. E. Nissen, E. M. Tuzcu, P. Libby [et al.] // *JAMA.* – 2004. – Vol. 292, №18. – P. 2217–26.
184. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The heart outcomes prevention evaluation study investigators / S. Yusuf, P. Sleight, J. Pogue [et al.] // *N Eng J Med.* – 2000. – № 342. – P. 145–153.
185. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin-receptor blockers in CAD without heart failure in the modern statin era: a meta-analysis of randomized-controlled trials / V. Hoang, M. Alam, D. Addison [et al.] // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2016. – Vol. 30, № 2. – P. 189-98.
186. Elevated heart rate in cardiovascular diseases: a target to treatment? / P. Palatini // *Prog Cardiovasc Dis.* – 2009. – № 52. – P. 4660.
187. Elliott, W. J. Should β -blockers no longer be considered first-line therapy for the treatment of essential hypertension without comorbidities? / W. J. Elliott, W. K. Childers // *Curr Cardiol Rep.* – 2011. – Vol. 13, № 6. – P. 507–516.
188. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study / M. Marre, J. G. Puig, F. Kokot [et al.] // *J Hypertens.* – 2004. – Vol. 22, № 8. – P. 1613–22.
189. Farsang, C. Picasso Investigators. Blood pressure and metabolic efficacy of fixed-dose combination of perindopril and indapamide in everyday practice / C. Farsang // *Blood pressure.* – 2013. – Vol. 22, № sup.1. – P. 3–10.
190. Gallo, G. Endothelial dysfunction in hypertension: current concepts and clinical implications / G. Gallo, M. Volpe, C. Savoia // *Front. Med.* – 2022. – Vol. 8. – P. 1–8.

191. Genetic factors are relevant and independent determinants of antihypertensive drug effects in a multiracial population / P. C. van Rijn-Bikker, G. Mairuhu, G. A. van Montfrans [et al.] // *Am J Hypertens.* – 2009. – Vol. 22, №12. – P. 1295–302.
192. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015 / M. Forouzanfar, P. Liu, G. Roth [et al.] // *JAMA.* – 2017. – Vol. 317, № 2. – P. 165–82.
193. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / GBD Risk Factor Collaborators [et al.] // *The Lancet.* – 2018. – Vol. 392, № 10159. – P. 1923.
194. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents / B. M. Psaty, T. Lumley, C. D. [et al.] // *JAMA.* – 2003. – Vol. 289, № 19. – P. 2534–2544.
195. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Investigators. Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril / J. Mathew, P. Sleight, E. Lonn [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104, № 14. – P. 1615-21.
196. Hydrochlorothiazide and alternative diuretics versus reninangiotensin system inhibitors for the regression of left ventricular hypertrophy: a head-to-head meta-analysis / G. C. Roush, R. Abdelfattah, S. Song [et al.] // *J Hypertens.* – 2018. – Vol. 36, № 6. – P. 1247–55.
197. Impact of renin-angiotensin-aldosterone system genes on the treatment response of patients with hypertension and metabolic syndrome / H. J. Milionis, M. S. Kostapanos, K. Vakalis [et al.] // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2007. – Vol. 8, № 4. – P. 181–9.
198. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: The Framingham study / M. Gillman, W. Kannel, A. Belanger [et al.] // *Am Heart J.* – 1993. – № 125. – P. 1148–54.

199. Intensive blood pressure lowering in patients with malignant left ventricular hypertrophy / S. B. Ascher, J. A. de Lemos, M. Lee [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2022. – Vol. 18, № 80(16). – P. 1516–1525.
200. Italian society of hypertension. Prevalence of left ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies / C. Cuspidi, C. Sala, F. Negri [et al.] // *J Hum Hypertens.* – 2012. – Vol. 26, № 6. – P. 343–9.
201. Jennings, G. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertension: changing patterns with successive meta-analysis / G. Jennings, J. Wong // *J Hypertens.* – 1998. – № 16. – P. 29–34.
202. Law, M. R. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies / M. R. Law, J. K. Morris, N. J. Wald // *BMJ.* – 2009. – № 338. – P. 1665.
203. Lenth, R. Package ‘lsmeans’ / R. Lenth, M. R. Lenth // *The American Statistician.* – 2018. – Vol. 34. – № 4. – P. 216-221.
204. Liebson, P. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS) / P. Liebson, G. Grandits, C. Dianzumba // *Circulation.* – 1995. – № 91. – P. 698–706.
205. Lindholm, L. H. Should beta-blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis / L. H. Lindholm, B. Carlberg, O. Samuelsson // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366, № 9496. – P. 1545–1553.
206. Pharmacogenetic association of the NR1H3 promoter variant with antihypertensive response among patients with hypertension: a longitudinal study / Y. Chen, Y. Han, Y. Wu [et al.] // *Front Pharmacol.* – 2023, Mar 6. Vol. 14: 1083134. [Electronic resource]. – URL: <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1083134>. (Дата обращения: 16.11.2023)
207. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant level data meta-analysis / K. Rahimi, Z. Bidel, M. Nazarzadeh [et al.] // *Lancet.* – 2021. – Vol. 1, № 397(10285). – P. 1625–1636.

208. Polymorphisms of the angiotensin II type 1 receptor gene affect antihypertensive response to angiotensin receptor blockers in hypertensive Chinese / H. T. Gong, X. L. Ma, B. X. Chen [et al.] // *Genet Mol Res.* – 2013. – Vol. 21, № 12. – P. 2068–75.
209. Prehypertension and incidence of cardiovascular disease: a meta-analysis / Y. Huang, S. Wang, X. Cai [et al.] // *BMC Medicine.* – 2013. Vol. 11, № 1. – P. 177.
210. Prehypertension and the risk of stroke: a meta-analysis / Y. Huang, X. Cai, Y. Li [et al.] // *Neurology.* – 2014. Vol. 82, № 13. – P. 1153–61.
211. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial / B. Dahlof, P. S. Sever, N. R. Poulter [et al.] // *Lancet.* – 2005. № 366. – P. 895–906.
212. Progression and regression of left ventricular hypertrophy and myocardial fibrosis in a mouse model of hypertension and concomitant cardiomyopathy / J. Kwiecinski, R. J. Lennen, G. A. Gray [et al.] // *J Cardiovasc Magn Reson.* – 2020. – Vol. 22, № 1. – P. 22–57.
213. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1,5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study / P. Gosse, D. J. Sheridan, F. Zannad F. [et al.] // *J Hypertens.* – 2000. – № 18. – P. 1465–1475.
214. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies / R. H. Fagard, H. Celis, L. Thijs, S. Wouters // *Hypertension.* – 2009. – Vol. 54, № 5. – P. 1084–1091.
215. Relation of insulin resistance to longitudinal changes in left ventricular structure and function in a general population / N. Cauwenberghs, J. Knez, L. Thijs [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2018. – Vol. 7, № 7. – P. 1–11.
216. Roush, G. C. Diuretics for hypertension: a review and update / G. C. Roush, D. A. Sica // *Am J Hypertens.* – 2016. – № 29. – P. 1130–7.
217. Sakboonyarat, B. Prevalence and associated factors of uncontrolled hypertension among Thai patients with hypertension: A nationwide cross-sectional survey / B.

- Sakboonyarat, M. Mungthin // *Revue Epidemiologie Sante Publique*. – 2018. – № 66. – P. 310–1.
218. Schmieder, R. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: a meta-analysis of randomized double-blind studies / R. Schmieder, P. Martus, A. Klingbeil // *JAMA*. – 1996. – Vol. 275, № 19. – P. 1507–1513.
219. Ser49Gly of beta1-adrenergic receptor is associated with effective beta-blocker dose in dilated cardiomyopathy / Y. Magnusson, M. C. Levin, R. Eggertsen [et al.] // *Clin Pharmacol Ther*. – 2005. – Vol. 78, № 3. – P. 221–231.
220. Serum levels of thiobarbituric acid reactive substances predict cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease. A longitudinal analysis of the PREVENT study / M. F. Walter, R. F. Jacob, B. Jeffers [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2004. – Vol. 44, № 10. – P. 1996–2000.
221. Systolic blood pressure, heart rate, and outcomes in patients with coronary disease and heart failure / I. Y. Elgendy, J. A. Hill, A. D. Szady [et al.] // *ESC Heart Fail*. – 2020. – Vol. 7, № 1. – P. 123–129.
222. Tadic, M. The effect of antihypertensive therapy on left ventricular longitudinal strain: missing part of the puzzle / M. Tadic, C. Cuspidi // *J Cardiovasc Transl Res*. – 2021. – Vol. 14, № 1. – P. 125–128.
223. Temporal changes in resting heart rate and deaths from ischemic heart disease / J. Nauman, I. Janszky, L. J. Vatten [et al.] // *JAMA*. – 2011. – № 306. – P. 257987.
224. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older / N. S. Beckett, R. Peters, A. E. Fletcher [et al.] // *N Engl J Med*. – 2008. – Vol. 358, № 18. – P. 1887–98.
225. Tsao, C. W. Cohort profile: the Framingham Heart Study (FHS): overview of milestones in cardiovascular epidemiology / C. W. Tsao, R. S. Vasan // *International Journal of Epidemiology*. – 2015. – Vol. 44, Is. 6. – P. 1800–1813.
226. Wealth and cardiovascular health: a cross-sectional study of wealth-related inequalities in the awareness, treatment and control of hypertension in high-, middle- and low-income countries / B. Palafox, M. McKee, D. Balabanova [et al.] // *Int J Equity Health*. – 2016. – Vol. 15, № 1. – P. 199.