

УДК 616-005.4-085.225.2:575.191

Л.М. ЯКОВЛЕВА

/Харківська медична академія післядипломної освіти/

Генетичні аспекти антигіпертензивної ефективності інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту у хворих на ішемічну хворобу серця

Резюме

Генетические аспекты антигипертензивной эффективности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у больных ишемической болезнью сердца

Л.Н. Яковлева

Цель исследования. Провести анализ чувствительности к гипотензивному действию ингибиторов АПФ (ИАПФ) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с артериальной гипертензией (АГ) в зависимости от полиморфизма генов АПФ, рецепторов ангиотензина 2 типа 1 (AT₂R1) и эндотелиальной NO-синтазы (eNOS).

Материалы и методы. Обследовано 78 больных ИБС и АГ, из них у 32 (41%) больных целевой уровень (140/90 мм рт.ст. и меньше) офисного артериального давления (АД) был достигнут при назначении ИАПФ в дозе 50% или менее (I группа), а у 46 (59%) – в дозе от 50 до 100% (II группа) максимально рекомендованной для препарата. У 20 (43,5%) пациентов II группы целевой уровень АД был достигнут при дополнительном назначении антагонистов кальция и/или тиазидных диуретиков. Исследование аллельного полиморфизма T-786C промотора гена eNOS, I/D полиморфизма гена АПФ и полиморфизма A1166C гена AT₂R1 проводили методом полимеразной цепной реакции.

Результаты исследования. Выявлена зависимость антигипертензивной эффективности ИАПФ у больных ИБС от I/D полиморфизма гена АПФ и полиморфизма T-786C промотора гена eNOS. Доказано, что снижение гипотензивного действия ИАПФ у больных ИБС связано с наличием DD генотипа I/D полиморфизма гена АПФ. Установлено, что у носителей TT генотипа полиморфизма T-786C промотора гена eNOS антигипертензивная эффективность ИАПФ является более высокой. Полученные результаты обосновывают целесообразность определения указанных полиморфных маркеров для прогнозирования антигипертензивной эффективности ИАПФ и оптимизации терапии.

Ключевые слова: антигипертензивная эффективность, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, полиморфизм генов

Summary

Genetic Aspects of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors Antihypertensive Efficiency in Patients with Coronary Artery Disease

L.N. Yakovleva

Objective. To carry out analysis of sensitivity to antihypertensive action of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors in patients with coronary artery disease (CAD) and arterial hypertension (AH), depending on the polymorphism of ACE, angiotensin II receptor type 1 (AT₂R1) and endothelial NO-synthase (eNOS) genes.

Materials and methods. The study involved 78 patients with CAD and AH. The target level (140/90 mm Hg or less) office blood pressure (BP) was achieved with the appointment of an ACE inhibitor at 50% or less of the maximum, recommended for the preparation for 32 (41.0%) patients (group I), while 46 (59.0%) – at a 50% to 100% of the maximum dose (II group). The target blood pressure in 20 (43.5%) patients of group II was achieved with supplemental calcium channel blockers and/or thiazide diuretics. Study of eNOS gene promoter T-786S allelic polymorphism, ACE gene I/D polymorphism and AT₂R1 gene A1166S polymorphism was performed by polymerase chain reaction.

Results. The dependence of ACE inhibitors antihypertensive efficacy from ACE gene I/D polymorphism and eNOS gene promoter T-786S polymorphism was revealed in patients with CAD. It was proved that reduced hypotensive effect of ACE inhibitors in patients with CAD is associated with the presence of ACE gene I/D polymorphism DD genotype. Found that antihypertensive efficacy of ACE inhibitors in the group with TT genotype of eNOS gene promoter T-786S polymorphism was higher. The results substantiate the feasibility of determining these polymorphic markers for predicting the effectiveness of ACE inhibitors and antihypertensive therapy optimization.

Key words: antihypertensive efficacy, ACE inhibitors, gene polymorphism

У численних епідеміологічних та рандомізованих клінічних дослідженнях переконливо доведено, що артеріальна гіпертензія (АГ) є незалежним та одним із найбільш потужних факто-

рів ризику (ФР) розвитку багатьох серцево-судинних захворювань (ССЗ), в тому числі ішемічної хвороби серця (ІХС). АГ значною мірою впливає на перебіг захворювання, призводить

до розвитку інфаркту міокарда (ІМ) та втричі збільшує ризик смерті від ІХС [2].

Проте цільові рівні артеріального тиску (АТ) досягаються не більше ніж у 30–50% хворих, які отримують антигіпертензивну терапію [1]. Останнім часом з'являється все більше даних про те, що причиною цього є не тільки такі фактори, як прихильність до лікування та організація медичної допомоги, але й значною мірою – індивідуальні особливості організму, які можуть визначати фармакокінетичні та фармакодинамічні особливості дії препарату у конкретного хворого. Показано, що регуляція АТ на 30–60% є генетично детермінованою і має достовірний зв'язок з кількома ділянками хромосом [3]. Відхилення від середніх фармакокінетичних та фармакодинамічних характеристик можуть бути значущими та зумовленими численними генними мутаціями, що відповідають за метаболізм лікарських засобів або стосуються мішеней лікарських препаратів [1, 3, 12, 13].

Серед великої кількості генів-кандидатів, структурний поліморфізм яких може визначати індивідуальну ефективність інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), особливу увагу у фармакогенетичних дослідженнях привертають гени компонентів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) та контррегуляторних систем [5, 11].

Одним із перших фармакогенетичних досліджень ІАПФ було вивчення гіпотензивного ефекту внутрішньовенного введення еналаприлу залежно від генотипу поліморфного маркера інерційно-делеційного (I/D) поліморфізму гена АПФ у здорових добровольців. Виявилось, що у осіб з генотипом II реакція на препарат була найбільш значущою і тривалою. У дослідженні Chinese Community-Based Comprehensive Prevention and Control of Hypertension Project встановлено достовірний зв'язок DD генотипу I/D поліморфізму гена АПФ з антигіпертензивною ефективністю беназиприлу [7]. Проте у найбільшому фармакогенетичному дослідженні GenHAT (піддослідження ALLHAT) не виявлено свідчень на підтримку гіпотези щодо зв'язку I/D поліморфізму гена АПФ з гіпотензивною відповіддю на ІАПФ [14].

Показано також, що у хворих на АГ з СС генотипом поліморфізму A1166C гена рецептора ангіотензину II (AT₂) типу 1 (AT₂R1) можна очікувати кращий клінічний ефект від раннього призначення спіронолактону та сартанів, ніж ІАПФ. В дослідженні S. de Denus та співавторів більш виражену гемодинамічну відповідь при прийомі ІАПФ відзначено саме у носіїв А алеля зазначеного поліморфізму гена AT₂R1, ніж у хворих з генотипом СС [8].

Отже, результати фармакогенетичних досліджень антигіпертензивної ефективності ІАПФ залежно від поліморфізму генів компонентів РААС є неоднозначними, що зумовило проведення на теперішній час кількох великих фармакогенетичних досліджень щодо пошуку генетичних детермінант гіпотензивної відповіді на ІАПФ.

Мета дослідження: провести аналіз чутливості до гіпотензивної дії ІАПФ у хворих на ІХС з АГ залежно від поліморфізму генів АПФ (I/D), AT₂R1 (A1166C) та ендотеліальної NO-синтази (eNOs).

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 78 хворих на ІХС, усі чоловіки, середній вік – (58,67±0,77) року. Верифікацію діагнозу ІХС проводили за наявності гемодинамічно значимих стенозів коронарних артерій (КА) за даними селективної коронарної ангіографії (СКВГ), перенесеного в анамнезі ІМ та/або стабільної стенокардії напруження II–III функціонального класу за класифікацією Канадського

серцево-судинного товариства (1974). Критеріями включення були гіпертонічна хвороба та наявність цільового рівня офісного АТ 140/90 мм рт.ст. та менше на фоні лікування. До дослідження включали тільки тих хворих, які щонайменше 3 місяці приймали селективний блокатор β-адренергічних рецепторів (ББ) бісопролол в індивідуально підібраній дозі (зниження частоти серцевих скорочень [ЧСС] у спокої – до 60 уд./хв) та ІАПФ, згідно з рекомендаціями – периндоприл або раміприл. Тим хворим, у яких цільового рівня АТ не було досягнуто на фоні прийому максимальних рекомендованих доз ІАПФ, додатково призначали антагоністи кальцію (АК) або тіазидні діуретики (ТД).

Критеріями виключення були симптоматична АГ, ІМ давністю менше ніж 3 місяці, нестабільна стенокардія менше ніж за 1 місяць до початку спостереження або хронічна серцева недостатність (ХСН) ІІА і більше стадії за класифікацією В.Х. Василенка та М.Д. Стражеска. До дослідження не включали осіб молодше 45 років, хворих із тяжкою супутньою патологією (онкологічні захворювання, хронічна ниркова недостатність II стадії, тяжкий перебіг цукрового діабету [ЦД] 2-го типу та ін.).

Відповідно до поставленої мети обстежених хворих було розподілено на дві групи (табл. 1). До I групи увійшли 32 (41%) хворих, у яких цільового рівня офісного АТ було досягнуто при призначенні ІАПФ у дозі 50% або менше від максимальної рекомендованої для препарату (група високої чутливості до ІАПФ). У I групі середня доза раміприлу була (3,4±1,2) мг, периндоприлу – (4,2±0,8) мг. Другу групу (група помірної чутливості до ІАПФ) склали 46 (59%) пацієнтів, яким ІАПФ були призначені в дозі від 50 до 100% макси-

Таблиця 1. Клініко-анамнестична характеристика обстежених груп хворих

Показник	I група (n=32)	II група (n=46)	p
Вік середній, роки	58,1±3,6	57,8±2,8	0,95
САТ, мм рт.ст.	136,0±2,6	138,4±1,2	0,36
ДАТ, мм рт.ст.	84,4±1,6	86,2±2,0	0,51
Максимальний САТ, мм рт.ст.	156,8±6,4	172,2±4,8	0,05
Максимальний ДАТ, мм рт.ст.	99,4±2,2	106±2,4	0,05
Цукровий діабет, n (%)	5 (15,6)	17 (37,0)	0,04
Вік маніфестації АГ, роки	42,6±1,4	38,1±1,6	0,05
Вік маніфестації ІХС, роки	46,2±1,4	45,8±1,2	0,85
Обтяжена спадковість щодо раннього розвитку ССЗ (для чоловіків вік <55 років), n (%)	12 (37,5)	28 (60,8)	0,04
Ожиріння (ІМТ >30/м ²), n (%)	8 (25,0)	27 (58,7)	0,003
Тютюнопаління, n (%)	18 (56,3)	28 (60,8)	0,68
Зловживання алкоголем, n (%)	5 (15,6)	8 (17,4)	0,83
Гіперліпідемія (ЗХС >5,2 ммоль/л, та/або ХС ЛПНГ >3 ммоль/л, та/або ТГ >1,7 ммоль/л), n (%)	25 (78,1)	38 (82,6)	0,62
Інфаркт міокарда в анамнезі, n (%)	24 (75,0)	35 (73,9)	0,91

Примітки: САТ – систолічний артеріальний тиск, ДАТ – діастолічний артеріальний тиск, АГ – артеріальна гіпертензія, ІХС – ішемічна хвороба серця, ССЗ – серцево-судинні захворювання, ІМТ – індекс маси тіла, ЗХС – загальний холестерин, ХС ЛПНГ – холестерин ліпопротеїдів низької густини, ТГ – тригліцериди. Дані представлені у вигляді абсолютних та відносних частот – n (%) або середнього значення та похибки середнього (M±m).

мальної рекомендованої (середня доза для раміприлу (7,6±2,2) мг, для периндоприлу – (8,2±1,7) мг). У 20 (43,5%) пацієнтів II групи цільового рівня АТ було досягнуто при додатковому призначенні АК та/або ТД. Середня доза призначеного ББ бісопрололу серед груп обстежених хворих статистично не відрізнялася – (7,25±2,5) мг та (7,30 ±2,2) мг; $p > 0,05$.

На момент включення у дослідження за середніми рівнями систолічного АТ (САТ) та діастолічного АТ (ДАТ) групи обстежених хворих були статистично порівняними ($p > 0,05$). При аналізі анамнестичних даних та медичної документації встановлено, що у хворих II групи максимальні рівні САД та ДАД були достовірно вищими, ніж у I групі ($p < 0,05$).

У хворих II групи більш поширеними, ніж у I групі, були фактори ризику, які є складовими метаболічного синдрому: ЦД 2-го типу та ожиріння ($p < 0,05$). За даними анамнезу маніфестація АГ у хворих II групи відбувалася у достовірно молодшому віці, ніж у I групі, – (42,6±1,4) та (38,1±1,6) року відповідно ($p < 0,05$). Обтяжена спадковість щодо раннього розвитку ССЗ зустрічалася частіше у II групі обстежених ($p < 0,05$).

Дослідження алельного поліморфізму T-786C промотора гена eNOs, I/D поліморфізму гена АПФ та поліморфізму A1166C гена AT₂R1 проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з електрофоретичною схемою детекції результату з використанням наборів реактивів «SNP-ЭКСПРЕСС» виробництва ООО НПФ «Литех» (РФ). Виділення ДНК з букального епітелію виконували за допомогою реагенту «ДНК-експрес» виробництва ООО НПФ «Литех» (РФ) відповідно до інструкції. Правильність розподілу частот генотипів визначалася відповідністю рівноваги Харді-Вайнберга ($p^2 + 2pq + q^2 = 1$). Відповідно до Гельсінської декларації всі пацієнти були поінформовані про проведення клінічного дослідження і дали згоду на визначення поліморфізму досліджуваних генів.

Статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою пакета статистичних програм «Statistica 8,0» (StatSoft Inc, США), Microsoft Office Excel-2003. Для порівняння розподілу частот алелей та генотипів між групами використовували критерії χ^2 Пірсона та Фішера. Відносний ризик (RR – Relative Risk) розраховували за формулою $RR = (a/c)/(b/d)$, де a – кількість хворих з помірною чутливістю до ІАПФ з наявністю та b – відсутністю даного алеля або генотипу, c та d – кількість хворих з достатньою чутливістю з наявністю та відсутністю даного алеля або генотипу. При $RR=1$ асоціації немає, $RR > 1$ розглядали як позитивну асоціацію з алелем або генотипом, $RR < 1$ – як негативну асоціацію. Для всіх видів аналізу статистично значимим вважали $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

При дослідженні I/D поліморфізму гена АПФ у хворих на ІХС з АГ, у яких чутливість до гіпотензивної дії ІАПФ була більш високою (I група), встановлено, що співвідношення II, ID і DD генотипів становило 21,9%, 62,5% та 15,6% відповідно (табл. 2). Розподіл генотипів у II групі обстежених з помірною чутливістю до гіпотензивної дії ІАПФ дещо відрізнявся від хворих I групи: II гомозигот – 13%, гетерозигот ID – 43,5%, мутантних гомозигот DD – 43,5%. Проте достовірні відмінності між групами встановлено лише щодо гомозигот за D алелем, частка яких в II групі обстежених була майже втричі більшою, ніж у I групі ($\chi^2 = 6,72$, $p = 0,01$). Сімнадцять (85%) із 20 осіб II групи, у яких цільових рівнів АТ було досягнуто при призначенні ІАПФ у максимально рекомендованій дозі, АК та/або ТД, були саме носіями DD-генотипу.

Таблиця 2. Частоти алелей та генотипів генів-кандидатів, що досліджувалися в групах обстежених хворих

Показник	I група (n=32)	II група (n=46)	P	RR _{I-II}
I/D поліморфізм гена АПФ				
II-генотип	7 (21,9)	6 (13,0)	0,30	
ID-генотип	20 (62,5)	20 (43,5)	0,1	
DD-генотип	5 (15,6)	20 (43,5)	0,01	4,17 [3,73–4,61]
I-алель	34 (53,1)	32 (34,8)	0,49	
D-алель	30 (46,9)	60 (65,2)	0,49	
Поліморфізм A1166C гена AT₂R1				
AA-генотип	4 (12,5)	8 (17,4)	0,5	
АС-генотип	18 (56,3)	27 (58,7)	0,18	
СС-генотип	10 (31,2)	11 (23,9)	0,11	
A-алель	26 (40,6)	43 (46,7)	0,28	
C-алель	38 (59,4)	49 (53,3)	0,28	
Поліморфізм T-786C промотора гена eNOs				
ТТ генотип	16 (50,0)	13 (28,2)	0,05	0,39 [0,22–0,56]
СТ генотип	10 (31,2)	20 (43,6)	0,27	
СС генотип	6 (18,8)	13 (28,2)	0,33	
T-алель	42 (65,6)	46 (50,0)	0,08	
C-алель	22 (34,4)	46 (50,0)	0,08	

Примітка: дані представлено у вигляді абсолютних та відносних частот – n (%).

Розраховане значення відносного ризику більше за одиницю ($RR_{I-II} = 4,17$ [3,73–4,61]) дозволяє розглядати DD генотип I/D поліморфізму гена АПФ як генетичний маркер недостатньої чутливості до гіпотензивної дії ІАПФ у хворих на ІХС.

У даному дослідженні при проведенні порівняльного аналізу розподілу частот алелів і генотипів поліморфізму A1166C гена AT₂R1 між групами обстежених хворих з різними варіантами гіпотензивної відповіді на ІАПФ статистично вірогідних відмінностей не встановлено, що, можливо, пов'язано з особливостями вибірки або підпорядкованістю дії цього поліморфного маркера іншим генетичним чинникам, які визначають ефективність препарату.

При генотипуванні поліморфізму T-786C промотора гена eNOs у I групі обстежених хворих встановлено таке співвідношення гомозигот ТТ, гетерозигот СТ і мутантних гомозигот СС: 50%, 31,2% та 18,8% відповідно. Співвідношення ТТ, СТ та СС генотипів у хворих II групи становило 28,3%, 43,6% та 28,2% відповідно.

Аналіз поліморфізму T-786C промотора гена eNOs виявив, що у I групі хворих частота ТТ генотипу була вищою, ніж у II групі (50% проти 28,3%, $\chi^2 = 3,82$, $p = 0,05$). Розраховане значення відносного ризику менше за одиницю ($RR_{I-II} = 0,39$ [0,22–0,56]) свідчить про наявність зворотної асоціації ТТ генотипу означеного поліморфізму зі зниженням чутливості до гіпотензивної дії ІАПФ у хворих на ІХС.

Отримані дані щодо залежності антигіпертензивної ефективності ІАПФ від I/D поліморфізму гена АПФ логічно узгоджуються з теоретичними даними. Гіпотензивна дія препаратів цієї групи насамперед залежить від конкурентного зв'язування активного каталітичного фрагмента ферменту АПФ, який блокує перетворення ангіотензину I (AT₁) на біологічно активний пептид AT₂. У клінічних дослідженнях доведено, що наявність D алеля призводить до підвищення активності АПФ на 50% [6], що може частково пояснювати необхідність використання більших доз ІАПФ для

контролю АТ у цих хворих. Доведено також, що при DD генотипі переважає дія не системної, а локальної РААС, для якої характерною є висока активність альтернативних, не опосередкованих дією АПФ шляхів утворення АТ₂. При цьому роль АПФ як ключового ферменту перетворення АТ₁ на АТ₂ втрачається, що й робить очікування на значний антигіпертензивний ефект від ІАПФ не виправданими.

На теперішній час доведено, що продукція ендотеліальними клітинами NO, одного з найпотужніших вазодилаторів, який бере участь у регулюванні судинного тонуусу і АТ, насамперед залежить від активності ферменту eNOS та експресії гена eNOS. Поліморфізм T-786C у промоторній ділянці гена є найбільш важливим щодо регулювання експресії гена eNOS [9]. В експериментальних та клінічних дослідженнях було показано, що наявність алеля C в положенні -786 промотора гена eNOs призводить до зниження його експресії, а недостатня кількість eNOs, яка при цьому утворюється, може бути чинником зменшення синтезу і вивільнення NO і як наслідок – порушень ендотеліальної функції [4].

По-друге, вивільненню ендотеліальними клітинами NO сприяє прямий вазодилатор брадикінін. АПФ, окрім контролю за продукцією АТ₂ з АТ₁, є також одним із ферментів, відповідальних за деградацію брадикініну. Згідно з науковими уявленнями очікувана антигіпертензивна дія ІАПФ може бути пов'язаною як з пригніченням синтезу АТ₂, так і з активацією продукції NO через систему брадикініну [10]. Ймовірним поясненням отриманих даних щодо більшої антигіпертензивної ефективності ІАПФ у носіїв TT генотипу поліморфізму T-786C промотора гена eNOs є створення кращих умов для реалізації дії брадикініну на фоні достатньої експресії гена eNOS.

Висновки

Таким чином, результати проведеного дослідження дозволяють зробити висновок, що ефективність гіпотензивної відповіді при призначенні ІАПФ хворим на ІХС є генетично детермінованою, що зумовлює доцільність визначення поліморфних маркерів I/D поліморфізму гена АПФ та поліморфізму T-786C промотора гена eNOs для прогнозування антигіпертензивної ефективності ІАПФ і оптимізації терапії, що проводиться. Антигіпертензивна ефективність ІАПФ є вищою у носіїв TT генотипу поліморфізму T-786C промотора гена eNOs. Знижена гіпотензивна дія ІАПФ у хворих на ІХС пов'язана з наявністю DD генотипу I/D поліморфізму гена АПФ.

Список використаної літератури

1. Попов В.В. Современные мишени антигипертензивной терапии. Данные клинических исследований. Часть 1 / В.В. Попов, Н.А. Буланова, Г.Г. Иванов // РФК. – 2012. – Т. 8 (1). – С. 88–94.
2. Сиренко Ю.М. Гіпертонічна хвороба і артеріальні гіпертензії: монографія / Ю.М. Сиренко. – Донецьк: Видавель Заславський О.Ю., 2011. – 304 с.
3. Фармакогенетика, фармакогеномика в свете проблем, связанных с эссенциальной артериальной гипертонией / Тимофеева А.В., Горюнова Л.Е. и др. // Consilium Medicum. Кардиолог. вестн. – 2007. – Т. 2 (1). – С. 5–12.
4. Association of plasma nitric oxide concentration and endothelial nitric oxide synthase T-786C gene polymorphism in coronary artery disease / Salimi S., Naghavi A., Firoozrai M. et al. // Pathophysiology. – 2012. – Vol. 19 (3). – P. 157–162.
5. Brugs J.J. Genetic influences of angiotensin-converting enzyme inhibitor response: an opportunity for personalizing therapy? / J.J. Brugs, M.L. Simoons // Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. – 2012. – Vol. 10 (8). – P. 1001–1009.
6. Butler M.G. Genetics of hypertension. Current status / M.G. Butler // J. Med. Liban. – 2010. – Vol. 58 (3). – P. 175–178.
7. Community-based comprehensive prevention and control of hypertension in China (CCPACH Study)-prevalence and epidemiological characteristics in urban and rural area / Hu Y., Li L., Cao W. et al. // Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. – 2000. – Vol. 21 (3). – P. 177–180.
8. De Denus S., Zakrzewski-Jakubiak M., Dube M.-P. et al. Effects of AGTR1 A1166C gene polymorphism in patients with heart failure treated with candesartan // Ann. Pharmacotherapy. – 2008. – Vol. 42, №7. – P. 925–932.
9. Dosenko V.E. Allelic polymorphism of endothelial NO-synthase gene and its functional manifestations / Dosenko V.E., Zagoriy V.Yu., Haytovich N.V. et al. // Acta Biochem. Pol. – 2006. – Vol. 53, №2. – P. 299–302.
10. Gauthier K.M. ACE inhibition enhances bradykinin relaxations through nitric oxide and B1 receptor activation in bovine coronary arteries. / K.M. Gauthier, C.J. Cepura, W.B. Campbell // Biol. Chem. – 2013. – Vol. 394 (9). – P. 1205–1212.
11. Genetic variation-optimized treatment benefit of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with stable coronary artery disease: a 12-year follow-up study / Lee J.K., Wu C.K., Tsai C.T. et al. // Pharmacogenet Genomics. – 2013. – Vol. 23 (4). – P. 181–189.
12. Konoshita T. Do genetic variants of the Renin-Angiotensin system predict blood pressure response to Renin-Angiotensin system-blocking drugs: a systematic review of pharmacogenomics in the Renin-Angiotensin system / T. Konoshita; Genomic Disease Outcome Consortium (G-DOC) Study Investigators // Curr. Hypertens. Rep. – 2011. – Vol. 13 (5). – P. 356–361.
13. Paulis L. Novel therapeutic targets for hypertension / L. Paulis, T. Unger // Nat. Rev. Cardiol. – 2010. – Vol. 7. – P. 431–441.
14. Pharmacogenetic association of the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism on blood pressure and cardiovascular risk in relation to antihypertensive treatment: the Genetics of Hypertension-Associated Treatment (GenHAT) study / Arnett D.K., Davis B.R., Ford C.E. et al. // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 3374–3383.