

УДК 615.22

DOI 10.17021/2021.16.1.46.59

© А.В. Матвеев, А.Е. Крашенинников,

Е.А. Егорова, А.Г. Дормидор, Э.Ю. Бекирова, 2021

БЕЗОПАСНОСТЬ ГИПОТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ: ФОКУС НА ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

Матвеев Александр Васильевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры базисной и клинической фармакологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»; исполнительный директор АНО «Национальный научный центр фармаконадзора», Россия, Республика Крым, 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7; Россия, 127051, г. Москва, Малая Сухаревская площадь, д. 2, корп. 2, тел.: +7-915-383-21-99, e-mail: avmcsmu@gmail.com.

Крашенинников Анатолий Евгеньевич, кандидат фармацевтических наук, генеральный директор АНО «Национальный научный центр фармаконадзора», Россия, 127051, г. Москва, Малая Сухаревская площадь, д. 2, корп. 2, тел. +7-919-644-50-56, e-mail: anatoly.krashennnikov@drugsafety.ru.

Егорова Елена Александровна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры базисной и клинической фармакологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Россия, Республика Крым, 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7, тел.: +7-978-859-48-60, e-mail: elena212007@rambler.ru.

Дормидор Артур Геннадьевич, генеральный директор ООО «РДЛ Медикал Клуб», Россия, 129110, г. Москва, Банный переулок, д. 2, стр. 2, тел.: +7 495-640-57-56, e-mail: info@cardio-russia.com.

Бекирова Эльвира Юсуфовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», Россия, Республика Крым, 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7, тел.: +7-978-755-04-34, e-mail: elvira8300@mail.ru.

Согласно Руководству по лечению артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертонии, одним из основных классов лекарственных препаратов, рекомендованных к применению при артериальной гипертензии, являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Результаты многочисленных исследований подтвердили, что эти препараты снижают риск общей смертности и летальности от сердечно-сосудистых заболеваний. Однако применение лекарственных препаратов данной группы ассоциируется с риском развития нежелательных реакций, основными из которых является сухой кашель, ортостатический коллапс, гиперкалиемия, ангионевротический отек.

Обзор посвящен изучению профиля безопасности препаратов группы «ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента», а также особенностей развития нежелательных реакций при их применении у разных категорий больных с целью возможного повышения приверженности пациентов к проводимой гипотензивной фармакотерапии и снижения риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, нежелательные реакции, кашель.

SAFETY OF ANTIHYPERTENSIVE AGENTS: FOCUS ON ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS

Matveev Aleksandr V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Medical academy named after S. I. Georgievskiy of Vernadskiy Crimean Federal University; Executive Director, National Scientific Center for Pharmacovigilance 5/7 Lenina Blvd, Simferopol, 295091, Russia, Republic of Crimea; 2/2 Malaya Sukharevskaya Sq., Moscow, 127051, Russia, tel.: +7-915-383-21-99, e-mail: avmcsmu@gmail.ru.

Krashennnikov Anatoliy E., Cand. Sci. (Pharm.), General manager, National Pharmacovigilance Research Center, 2/2 Malaya Sukharevskaya sq., Moscow, 127051, Russia, tel.: +7-919-644-50-56, e-mail: anatoly.krashennnikov@drugsafety.ru.

Egorova Elena A., Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor of Department, Medical academy named after S. I. Georgievskiy of Vernadskiy Crimean Federal University, 5/7 Lenina Blvd, Simferopol, 295091, Russia, Republic of Crimea, tel.: +7-978-859-48-60, email elena212007@rambler.ru.

Dormidor Artur G., Director of the Center for Blood Circulation Pathology, 2 Banny lane, building 2, Moscow, 129110, Russia, tel.: +7 495-640-57-56, e-mail: info@cardio-russia.com.

Bekirova Elvira Yu., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Medical academy named after S. I. Georgievskiy of Vernadskiy Crimean Federal University, 5/7 Lenina Blvd, Simferopol, 295091, Russia, Republic of Crimea, tel.: +7-978-755-04-34, e-mail: elvira8300@mail.ru.

According to the Guidelines for the treatment of hypertension of the European society of cardiology and the European society of hypertension, one of the main classes of drugs recommended for use in hypertension are angiotensin converting enzyme inhibitors. The results of numerous studies have confirmed that angiotensin converting enzyme inhibitors reduce the risk of General mortality and mortality from cardiovascular diseases, but the use of drugs in this group is associated with the risk of developing adverse reactions, the main of which are dry cough, orthostatic collapse, hyperkalemia, angioedema.

This review is devoted to the study of the safety profile of angiotensin converting enzyme inhibitors, the features of adverse reactions development in various categories of patients. The aim of this work is to increase patients' compliance to antihypertensive pharmacotherapy and reduce the risk of developing complications from the cardiovascular system.

Key words: arterial hypertension, angiotensin converting enzyme inhibitors, adverse reactions, cough.

Введение. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в последние 15 лет заболевания сердечно-сосудистой системы являются одними из ведущих причин смертности населения во всем мире [10, 16, 52]. Значительная доля сердечно-сосудистых событий (стенокардия, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), инфаркт миокарда, церебральные ишемические приступы и инсульты) может быть обусловлена первичным развитием артериальной гипертензии (АГ) с наименьшим недостаточным контролем уровня артериального давления или плохой приверженностью пациентов к проводимой фармакотерапии [17]. Результаты сравнительных исследований, проведенных М.М. Вакер-Гоеринг и соавторами и посвященных изучению приверженности пациентов с различными заболеваниями к проводимой фармакотерапии, показали, что несоблюдение режима назначения антигипертензивных препаратов наблюдалось у 24–60 % больных [5].

Другая работа, нацеленная на изучение приверженности пациентов ($n = 1348$) с АГ к проводимой фармакотерапии, осуществлена в Великобритании и Чехословакии. Она позволила выявить частичное несоблюдение у 20–27 % пациентов и полное – у 12–14 %. При этом показатели приверженности были зафиксированы ниже у мужчин, лиц молодого возраста, а также у пациентов, принимающих более одного гипотензивного препарата [18]. Причинами низкой комплаентности пациентов в представленных случаях могут являться сопутствующие заболевания, одновременное назначение двух и более гипотензивных препаратов, недостаточное понимание больными последствий нарушения режима гипотензивной терапии, однако основной из них считается высокая частота развития нежелательных реакций (НР) при применении гипотензивных средств [23, 39, 46].

Исследование J.D. Curb и соавторов, целью которого являлось долгосрочное (5 лет) изучение НР при применении антигипертензивных препаратов (5485 пациентов), выявило, что в 9,3 % случаев определенные и вероятные НР, обусловленные применением гипотензивных препаратов, были отнесены к категории серьезных и требовали отмены лекарственной терапии. В 23,4 % случаев пациенты прекратили лечение вследствие развития возможных НР. Госпитализация в результате развития НР потребовалась менее, чем 1 % пациентов. Распределение частот развития НР в разных возрастных группах составило 29,8; 38,0 и 36,8 % для групп 60–69 лет, 50–59 лет и 40–49 лет, соответственно [11].

Исследование НР гипотензивных препаратов, проведенное в Норвегии на основании опроса 2586 пациентов с диагнозом АГ, показало, что количество больных, сообщающих о НР при индивидуальном опросе, составило 62 %. Прекращение проводимой фармакотерапии, обусловленное развитием НР, потребовалось 7 % пациентов. При этом наиболее часто развитие НР наблюдалось на фоне приема β -адреноблокаторов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), самая низкая частота развития НР – при применении диуретиков [34].

Согласно Руководству по лечению артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертонии, одним из основных классов лекарственных препаратов, рекомендованных к применению при АГ, являются иАПФ [56], признанные одними из самых назначаемых фармакологических групп во всем мире. Ежегодно в США эти препараты назначаются более 150 млн раз в год, а в Нидерландах в 2013 г. было выписано более 9 млн рецептов [28]. Результаты многочисленных исследований подтвердили, что иАПФ снижают риск общей смертности и летальности от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов как с АГ, так и с сахарным диабетом [9].

Однако применение лекарственных препаратов данной группы ассоциируется с риском развития НР, основными из которых является сухой кашель, ортостатический коллапс, гиперкалиемия, ангионевротический отек.

Обзор посвящен изучению профиля безопасности препаратов группы иАПФ, а также особенностям развития НР при их применении у разных категорий пациентов с целью возможного повышения приверженности больных к проводимой гипотензивной фармакотерапии и снижения риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Мониторинг безопасности препаратов группы иАПФ.

Одно из первых клинических испытаний (D. Ravid и соавторы), посвященных изучению безопасности применения иАПФ у пациентов с АГ (n = 164) и ХСН (n = 104) на протяжении не менее 1 года в клинической практике, позволило получить следующие результаты: у больных с АГ кашель наблюдался в 23 (14 %) случаях через $24,1 \pm 17,1$ недели после начала приема иАПФ, у пациентов с ХСН – у 27 (26 %) человек через $12,3 \pm 12,0$ недели после начала приема иАПФ. Отмена препаратов при этом потребовалась в 50 % случаев развития НР (в большинстве случаев у пациентов с ХСН), в оставшихся же эпизодах больные переносили кашель удовлетворительно или он исчезал самостоятельно в течение нескольких последующих месяцев [42].

Обзор англоязычных литературных источников базы данных PubMed за период с 1985 по 2004 г. показал, что частота возникновения кашля при применении иАПФ составляет от 5 до 35 %. Время развития нежелательного события может варьироваться от нескольких часов после первой дозы до нескольких месяцев. Единственным эффективным методом устранения кашля при этом является отмена препаратов группы иАПФ, при этом кашель в большинстве случаев исчезает через 1–4 недели [13].

В мета-анализ, проведенный S. Bangalore и соавторами, были включены данные об эффективности и безопасности применения препаратов группы иАПФ у 198130 пациентов. Критериям включения соответствовали 125 рандомизированных клинических испытаний, проведенных за период 1990–2010 гг. Результаты анализа полученной информации выявили, что совокупная частота развития кашля при применении эналаприла составила 11,48 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 9,54 %–13,41 %), а отмена препарата потребовалась в 2,57 % случаев (95 % ДИ: 2,4 %–2,74 %). Представленные показатели в разы превышали данные, указанные в инструкции по применению эналаприла [6].

Одним из последних представленных в литературе мета-анализов является анализ 22 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (65064 пациентов), посвященных изучению нарушений со стороны дыхательной системы при применении иАПФ в виде кашля. Результаты мета-анализа показали, что у пациентов, принимающих препараты группы иАПФ, риск развития кашля составил 13,5 %, в то время как в группе плацебо – 8,5 % случаев, что свидетельствует о вероятности влияния других факторов на развитие кашля у пациентов. При этом в большинстве случаев кашель наблюдался у пациентов с АГ, реже – при сердечной недостаточности [54].

Изучению влияния особенностей химической структуры препаратов группы иАПФ на профиль их безопасности было посвящено одно из проспективных рандомизированных открытых сравнительных исследований (N.V. Sangole и V.N. Dadkar). В работу было включено 120 пациентов с диагнозом АГ, которые были рандомизированы на 4 группы (эналаприл, лизиноприл, рамиприл – иАПФ, содержащие карбоксильную группу (d-форма); фозиноприл – иАПФ, содержащий фосфорильную группу (p-форма)). Эффективность и безопасность представленных лекарственных препаратов оценивали на протяжении 4 месяцев их приема. Полученные результаты обнаружили более высокую частоту развития кашля при применении фозиноприла у 20 % пациентов (95 % ДИ: 5,7–34,3) по сравнению с больными, принимавшими препараты, содержащие карбоксильную группу – 6,6 % пациентов (95 % ДИ: 0–15,6). Однако у 3 (10 %) больных, принимавших d-форму иАПФ, наблюдалось развитие тошноты (95 % ДИ: 0–20,7), в то время как для p-форм иАПФ такая реакция была нехарактерна (0 %) (p < 0,05). В то же время 2 (6,6 %) случая гипотонии были ассоциированы с применением фозиноприла (p-форма иАПФ) (95 % ДИ: 0–15,6). Употребление пациентами эналаприла, лизиноприла и рамиприла (d-форма иАПФ) не сопровождалось развитием гипотонии. Полученные данные требуют дальнейшего изучения влияния особенностей химической структуры иАПФ с целью минимизации рисков развития НР при применении изучаемой группы препаратов [43].

Особенности нефропротективного действия иАПФ.

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования продемонстрировали, что применение средств, подавляющих активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), предотвращает протеинурию, фиброз почек и медленное снижение функции почек и, таким образом, играет защитную роль как на ранних, так и на конечных стадиях заболевания почек [55]. Отдельное

внимание ученых было посвящено изучению нефропротективных эффектов препаратов группы иАПФ при сопутствующей диабетической или недиабетической нефропатии [51]. Так, исследования E.J. Lewis и соавторов показали, что применение иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) значительно снижают прогрессирование почечной недостаточности [25, 26]. В одном из них пациенты с нефропатией на фоне инсулинзависимого сахарного диабета были распределены на две группы: группу плацебо ($n = 202$) и группу пациентов, получавших каптоприл ($n = 207$) [26]. Результаты исследования обнаружили, что во второй группе риск повышения концентрации креатинина в сыворотке был снижен вдвое, также наблюдалось снижение риска конечных точек развития смертельного исхода, диализа и трансплантации, что подтверждает нефропротекторные свойства иАПФ [26]. Было высказано предположение о том, что механизмом развития нефропротекторных свойств каптоприла является его способность устранять тонизирующий эффект ангиотензина II на эфферентные артериолы, что снижает внутрикапиллярное давление в клубочках при сохранении почечного кровотока [22].

Данные исследований HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation), LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study) и ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) подтвердили пользу применения АПФ при легкой-средней степени хронической болезни почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) > 60 мл/мин / $1,73 \text{ м}^2$ с протеинурией или структурными дефектами) [3, 12, 50].

Кокрановский обзор 50 исследований с участием 13215 пациентов с сахарным диабетом на всех стадиях хронической болезни почек показал, что иАПФ и БРА снижают риск смертности (относительный риск (ОР) 0,78; 95 % ДИ: 0,61–0,98) и прогрессирование почечной недостаточности (от микро- до макроальбуминурии) примерно на 55 % [49].

Изучение эффективности и безопасности препаратов групп иАПФ и БРА у пациентов, получавших диализную терапию, было представлено в систематическом обзоре Y. Liu и соавторов. В работу были включены 11 исследований с участием 1856 больных, в 5 из них содержалась информация о ренопротективных свойствах иАПФ и БРА (1 исследование у пациентов, находящихся на гемодиализе, 4 работы – у пациентов на перитонеальном диализе). Особенности нефропротекторного действия препаратов заключались в замедлении скорости снижения остаточной функции почек и объема мочи. Средняя остаточная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) снизилась на $1,44$ мл/мин / $1,73 \text{ м}^2$ в группе иАПФ/БРА по сравнению с $2,37$ мл/мин / $1,73 \text{ м}^2$ в группе плацебо или активной контрольной группе. Также лечение иАПФ и БРА было пограничным значимым фактором в замедлении снижения объема мочи: разность средних – 167 мл (95 % ДИ: 21–357; $p = 0,08$) [27].

Представленные выше исследования подтверждают выраженные нефропротективные свойства препаратов группы иАПФ, однако имеется ряд ограничений, на которые необходимо обратить внимание при назначении иАПФ на практике. Большинство работ, посвященных изучению ренопротекции при применении иАПФ и БРА, основано на исследованиях с участием пациентов младше 60 лет, в связи с чем больным пожилого и старческого возраста применение лекарственных средств представленных групп стоит начинать с минимальных доз. Кроме того, ограничениями для исследований стоит считать достаточно ограниченное время их проведения и использование в качестве терапии минимальных терапевтических доз представленных препаратов [36]. Назначение иАПФ пациентам старше 65 лет должно сопровождаться постоянным и тщательным мониторингом уровня сывороточного креатинина и СКФ. Ухудшение функций почек на фоне применения иАПФ при исключении остальных потенциальных причин должно сопровождаться отменой представленной группы препаратов [35]. Комбинированная блокада РААС может быть предложена только пациентам с протеинурическими хроническими нефропатиями, которые не достигают полной и стойкой ремиссии протеинурии с помощью только иАПФ или БРА. За ними нужно тщательно наблюдать на предмет гиперкалиемии и ухудшения функции почек [53].

Особенности развития гиперкалиемии при применении иАПФ.

Гиперкалиемия является известным нежелательным последствием применения препаратов группы иАПФ, особенно у пациентов с ХПН и сопутствующим сахарным диабетом [14]. Степень тяжести представленной НР может варьировать от легкой бессимптомной до клинически выраженной и опасной для жизни [15]. Многочисленные исследования, посвященные изучению гиперкалиемии, позволили выявить основные факторы риска ее развития: избыточное потребление калия с компонентами пищи, пожилой возраст, сахарный диабет, снижение концентрации альдостерона в плазме крови, снижение доставки натрия к дистальному отделу нефрона, а также нарушение функции собирательных трубочек [40].

Особенности развития гиперкалиемии, обусловленной применением иАПФ при сопутствующей почечной недостаточности, были представлены в региональном проекте по профилактике прогрессирования ХПН (PIRP – Prevenzione della Insufficienza Renale Progressiva), осуществленном в Италии (2004–2018 гг.). Среди всех пациентов, участвовавших в испытании (23000 больных с ХПН), у 7 % при первом посещении была обнаружена гиперкалиемия ($K^+ > 5,5$ ммоль/л). При этом 44,8 % пациентов с повышенным уровнем калия получали терапию иАПФ/БРА. Основными мероприятиями, способствующими снижению уровня калия в плазме крови во время лечения препаратами, влияющими на РААС, по мнению авторов, является диета с низким содержанием калия, назначение диуретиков, а также препаратов, увеличивающих выведение ионов K^+ с каловыми массами (патиромер, натрия циркония циклосиликат) [44]. Обзор литературы, посвященный изучению эффективности патиромера и натрия циркония циклосиликата у пациентов с гиперкалиемией, показал, что патиромер снижал уровень калия в плазме крови на 0,45–0,72 ммоль/л по сравнению с плацебо. Кроме того, натрия циркония циклосиликат нормализовал и поддерживал уровень калия у 71–87 % больных, принимавших препараты, влияющие на РААС, по сравнению с 48 % пациентов в группе плацебо ($p < 0,01$) [45]. Другой обзор В.Ф. Palmer, посвященный изучению особенностей применения патиромера и натрия циркония циклосиликата на основании данных рандомизированных контролируемых исследований пациентов с гиперкалиемией (2014–2018 гг.), позволил не только подтвердить эффективность и безопасность представленных препаратов, но и выявить возможность продолжения терапии пациентов ингибиторами РААС, а также употребления пищи, богатой K^+ . Автор обзора обращает внимание и на то, что патиромер и натрия циркония циклосиликат могут играть роль в предотвращении развития гиперкалиемии у пациентов, находящихся на гемодиализе [38]. Наиболее частыми нежелательными явлениями в клинических испытаниях препаратов, способствующих выведению ионов K^+ , стали желудочно-кишечные события (тошнота, запор) [24, 32].

Среди других факторов развития гиперкалиемии на фоне применения препаратов группы иАПФ стоит выделить сахарный диабет [41]. Проведенное Т.С. Ahuja и соавторами ретроспективное изучение 119 карт пациентов, страдавших сахарным диабетом с сопутствующей ХПН и получавших в качестве терапии препараты группы иАПФ, продемонстрировало следующие результаты: развитие гиперкалиемии наблюдалось у 96 % пациентов с ХПН и у 84 % больных с сахарным диабетом в анамнезе. Причиной развития гиперкалиемии в представленных случаях является гипоренемический-гипоальдостеронизм, способствующий задержке ионов калия в плазме крови. Многофакторный логический регрессионный анализ показал, что сахарный диабет и креатинин сыворотки являются основными предикторами развития гиперкалиемии при применении иАПФ [2].

Особое внимание пациентов, принимающих препараты группы иАПФ, должно быть обращено на такие факторы, как чрезмерное потребление калия с компонентами пищи (сушеный горох, молочные продукты, мясо, орехи, фрукты и овощи (киви, бананы, апельсиновый сок, картофель, авокадо, абрикосы, пастернак, репа)), а также на возможные взаимодействия иАПФ с другими группами лекарственных средств, приводящими к увеличению риска развития гиперкалиемии (табл.) [40].

Таблица

Лекарственные взаимодействия иАПФ, увеличивающие риск развития гиперкалиемии

Лекарственный препарат	Механизм взаимодействия
1	2
Противогрибковые препараты (производные азола)	Ингибирование синтеза стероидов надпочечниками
Триметоприм (и комбинации триметоприма – триметоприм и сульфаметоксазол)	Блокада реабсорбции натрия через эпителиальный натриевый канал в собирательных трубочках
Пентамидин	Блокада реабсорбции натрия через эпителиальный натриевый канал в собирательных трубочках
Алискирен	Прямой ингибитор ренина
Калийсберегающие диуретики (спиронолактон, эплеренон, амилорид, триамтерен)	Нарушается способность кортикального собирательного канальца секретировать калий; блокируется взаимодействие альдостерона с альдостероновым рецептором (спиронолактон, эплеренон); блокируется эпителиальный натриевый канал в собирательном канальце, то есть блокируется реабсорбция натрия (амилорид, триамтерен)

1	2
Бета-адреноблокаторы	Гипоренинемический гипоальдостеронизм, индуцированный влиянием на высвобождение как почечного ренина, так и надпочечникового альдостерона; снижение активности натрий-калиевой АТФазы, таким образом препятствующее клеточному поглощению калия
Циклоспорин или такролимус	Подавляет высвобождение ренина, препятствует секреции калия в собирательных протоках
Препараты калия	Избыточное потребление калия по отношению к экскреции калия, канальцевая невосприимчивость к альдостерону или перераспределение калия во внеклеточное пространство
Нестероидные противовоспалительные препараты	Препятствуют стимулирующему действию простагландинов на высвобождение ренина; уменьшают дистальную доставку натрия; притупляют реакцию надпочечников на гиперкалиемию
Гепарин	Блокирует биосинтез альдостерона в надпочечниках
Дигоксин	Передозировка: ухудшение поглощения калия скелетными мышцами

Вероятность развития гиперкалиемии при назначении иАПФ может быть снижена при предварительном осуществлении мониторинга уровня калия в плазме крови, оценке скорости клубочковой концентрации, а также выявлении сопутствующих факторов, способствующих повышению уровня калия в плазме крови (пищевые добавки, диета, богатая калием, лекарственные препараты).

Этнические особенности развития НР при применении иАПФ.

Анализ литературных источников позволил выявить несколько основных факторов риска развития кашля, гиперкалиемии и ангионевротического отека. Среди них особое внимание авторов было уделено этнической принадлежности пациента и влиянию этого фактора на частоту и тяжесть развития НР при применении препаратов группы иАПФ.

Проведенное в США ретроспективное когортное исследование 2225 амбулаторных пациентов со смешанной этнической принадлежностью, которым были впервые назначены препараты группы иАПФ, позволило выявить, что 19 % больных вынужденно отказались от дальнейшего применения иАПФ вследствие развития НР, основными из которых были кашель, ангионевротический отек и гиперкалиемия. Изучение этнических особенностей развития НР при применении иАПФ показало, что у жителей Восточной Азии среди НР преобладал кашель (ОР 2,5; 95 % ДИ: 1,1–5,7) и гиперкалиемия (ОР 80,3; 95% ДИ: 5,4–1190), а у южноафриканцев – ангионевротический отек, что потребовало дальнейшего изучения особенностей развития кашля и других НР среди разных этнических групп пациентов (ОР 3,5; 95% ДИ: 1,3–8,9) [31].

Изучению представленного вопроса было посвящено ретроспективное исследование нежелательных последствий при применении иАПФ, проведенное L.P. Ng и P.S. Goh на основании медицинских записей пациентов в Республике Сингапур. В работу было включено 424 пациента (китайская, малайская, индийская этническая принадлежность), которым впервые были назначены препараты группы иАПФ – эналаприл и лизиноприл. Полученные результаты свидетельствовали о высокой частоте отмены препаратов группы иАПФ – 166 (39,2 %) случаев, при этом у 129 (30,4 %) пациентов причиной отмены являлся кашель, а в 13 (3,1 %) случаях – гиперкалиемия. Частота развития кашля в китайской популяции составила 34 %. Важно отметить, что количество случаев отмены иАПФ в результате возникновения кашля среди пациентов женского пола было выше, чем у больных мужского пола (35,3 и 25,9 %, соответственно). В конечном итоге, из 424 пациентов, впервые получивших препараты группы иАПФ в качестве терапии, 90 (21,2 %) человек были переведены на БРА. Авторы работы обращают внимание на возможное влияние этнической принадлежности на частоту развития кашля в виде нежелательной реакции при применении иАПФ и предлагают в качестве альтернативы препараты группы БРА [33].

Влияние этнических особенностей пациентов, принимающих иАПФ, было представлено также в обзоре P. Camro и соавторов, сообщивших о высоком риске развития ангионевротического отека у пациентов женского пола в афроамериканской популяции, на это стоит обращать внимание при назначении представленной группы препаратов [8].

Этнические особенности развития НР при применении иАПФ были рассмотрены и в исследовании N.P. Singh и соавторов, которое было проведено на территории северной Индии. Частота развития кашля была изучена в проспективном 8-недельном исследовании 250 пациентов с АГ, получавших один из препаратов группы иАПФ (эналаприл 5–20 мг/день, лизиноприл 5–20 мг/день,

каптоприл 25–75 мг/день, рамиприл 5–15 мг/день) в виде монотерапии или в комбинации с другими средствами. Результаты исследования показали, что кашель как проявление НР наблюдался у 73 (29,3 %) пациентов. Стоит отметить более высокую частоту развития кашля у пациентов женского пола по сравнению с пациентами мужского пола (37,9 против 15,5 %, соответственно, $p < 0,001$). Достоверных отличий в отдельных возрастных категориях пациентов обнаружено не было. Время развития сухого кашля при применении иАПФ составило 4 недели, при этом не было выявлено связи между различными дозами лекарственных препаратов и наличием в анамнезе пациентов табакокурения. Частота кашля у пациентов, принимавших эналаприл, рамиприл и лизиноприл, составила 34,4; 24,3 и 18,1 %, соответственно. Статистически значимой разницы не было выявлено между пациентами, принимающими только иАПФ или в комбинации с бета-блокаторами, блокаторами кальциевых каналов или диуретиками [47].

Влияние курения, избыточной массы тела (ИМТ) и продолжительности введения иАПФ на риск развития НР.

Многочисленные исследования, включенные в обзор, содержали информацию и о других возможных факторах риска развития НР при применении иАПФ, среди которых стоит выделить наличие вредных привычек, ИМТ, возраст, взаимодействие иАПФ с другими лекарственными средствами, а также продолжительность применения иАПФ.

В проспективное наблюдательное исследование, проведенное F. Jamshed и соавторами в больнице третичной помощи в Пакистане, было включено 123 пациента с проявлениями кашля (более 14 дней) без респираторной патологии, которые получали в качестве терапии иАПФ в течение как минимум 1 месяца. Анализ данных позволил определить, что чаще всего кашель наблюдался у больных, принимавших эналаприл ($n = 58$; 47,2 %), реже кашель был ассоциирован с употреблением каптоприла ($n = 28$; 22,7 %), лизиноприла ($n = 23$; 18,7 %) и рамиприла ($n = 14$ %, 11,4 %). В 26,8 % случаев пациенты были готовы отменить препарат вследствие развития сильного кашля. Выявленными факторами риска развития кашля у больных, принимавших препараты группы иАПФ, стали высокий показатель ИМТ и курение. В группе пациентов, принимавших эналаприл, развитие кашля наблюдалось у 44 (75,8 %) человек с высокими показателями ИМТ (более 30 кг/м²). Для групп больных, употреблявших рамиприл, лизиноприл и каптоприл, соответствующие показатели составили 50; 43,5 и 39,3 %, соответственно. Статистически значимым фактором являлось наличие у пациентов вредной привычки в виде курения: появление кашля при применении лизиноприла и каптоприла в большинстве случаев отмечено у курильщиков (78,3 и 82,1 %, соответственно) [21].

Сравнительное изучение факторов риска развития кашля ($n = 121$) и ангионевротического отека ($n = 168$) при применении иАПФ было представлено в исследовании P. Hallberg и соавторов. По его итогам установлено, что курение, одновременное назначение блокаторов медленных кальциевых каналов и мужской пол пациентов являлись факторами риска для развития ангионевротического отека. Множественная модель, содержащая переменные курения, одновременное лечение блокаторами кальциевых каналов, мужской пол и время начала заболевания, составляла 26 % дисперсии между группами [19].

Анализ трех крупных клинических исследований у 27492 пациентов, рандомизированных на группы плацебо и контрольную группу пациентов, принимавших иАПФ периндоприл, показал, что сразу после начала терапии прекратили применение периндоприла 1076 (3,9 %) пациентов, в течение 4 недель после начала приема 703 (2,6 %) больных, в течение 4 лет наблюдения – 373 (1,4 %) человека, что свидетельствует о низкой частоте развития НР в виде сухого кашля при применении иАПФ. Клиническими детерминантами развития кашля при этом являлись пожилой возраст более 65 лет (ОР 1,53; 95 % ДИ: 1,35–1,73), женский пол (ОР 1,92; 95 % ДИ: 1,68–2,18) и одновременное назначение гиплипидемических средств (ОР 1,37; 95 % ДИ: 1,18–1,59). При этом исследователи сообщали об отсутствии влияния расовых особенностей на частоту развития кашля [7].

Особенности НР при применении квинаприла были представлены в ретроспективном исследовании V.J. Materson с участием 1771 пациента. Частота развития ортостатического коллапса при первом введении препарата была сопоставима с таковой у пациентов группы плацебо. Частота развития головной боли у больных, получавших квинаприл, составила 4,7 %, что было сопоставимо с количеством зарегистрированных случаев развития подобных НР при применении других представителей группы иАПФ. К другим НР, частота развития которых превышала 1 %, можно отнести кашель с сопутствующим ринитом, слабость и головокружение [29]. Таким образом, квинаприл может быть отнесен к препаратам, имеющим низкие показатели частоты развития сухого кашля при длительном применении.

Особенности редких НР со стороны кожных покровов при применении иАПФ.

Особого внимания заслуживает исследование, посвященное изучению возможной связи между применением иАПФ и развитием или усугублением протекания псориаза у пациентов. В. Azzouz и соавторами были проанализированы спонтанные сообщения о НР препаратов группы иАПФ, содержащиеся в базе данных системы фармаконадзора Франции с 1985 г. по 31 декабря 2018 г. Авторами выявлено 100 случаев развития псориаза при применении препаратов группы иАПФ (ОР 2,4; 95 % ДИ: 1,96–2,95). В 67 % наблюдений время возникновения представленной НР составляло менее 1 года, при этом отмена препаратов в большинстве случаев (73 %) способствовала развитию благоприятного исхода. Сообщение о достоверных рисках развития псориаза при применении препаратов группы иАПФ, согласно мнению авторов, должно быть внесено в инструкции по медицинскому применению для информирования врачей и пациентов о возможности развития представленной НР [4].

Анализ литературных источников позволил выявить и другие редкие кожные проявления НР, ассоциированные с применением препаратов группы иАПФ. Первичный случай развития пузырчатки при применении каптоприла был описан R.P. Kaplan и соавторами. Особенностью клинического случая стало снижение выраженности проявлений НР при отмене подозреваемого лекарственного препарата и отсутствие новых поражений кожи и слизистых оболочек при переходе на прием эналаприла, что может быть объяснимо наличием серы в молекуле каптоприла [22].

Другое исследование, представляющее собой клинический анализ серии из трех случаев развития «лекарственной пузырчатки» при применении иАПФ, было проведено С. Palleria и соавторами. Представленные клинические проявления НР исчезали после отмены препаратов и назначения системных кортикостероидов, что подтверждало наличие причинно-следственной связи между приемом иАПФ и возникновением булл и эрозий на коже и/или слизистых оболочках [37].

Вероятность развития подострой кожной формы красной волчанки при применении препаратов, влияющих на функции сердечно-сосудистой системы (в том числе иАПФ), были представлены в исследовании R.D. Sontheimer и соавторов. В материале рассмотрены данные о регистрации НР в виде подострой кожной формы красной волчанки у 71 пациента (средний возраст – 59 лет), принимавших представленные выше препараты от нескольких недель до нескольких лет до проявления клинических симптомов НР. Отмена препаратов способствовала снижению выраженности кожных проявлений в течение 2–3 месяцев [48].

Заключение. Основой антигипертензивной терапии, проводимой с целью снижения уровня артериального давления и уменьшения числа сердечно-сосудистых событий, согласно действующим клиническим рекомендациям, является 5 классов препаратов, одни из которых – препараты группы «ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента» [1]. Особенностями данной группы лекарственных средств является высокая эффективность, возможность применения при хронических заболеваниях почек и сопутствующем сахарном диабете, а также подтвержденные данные о снижении риска развития сердечно-сосудистых событий при включении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в схемы фармакотерапии пациентов [20, 30].

Представленный обзор литературы был посвящен изучению тяжести и частоты развития нежелательных реакций, возникающих на фоне применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, а также факторов и особенностей пациентов, способствующих их развитию. Основными клиническими проявлениями нежелательных реакций, которые наблюдаются в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях представителей данной группы, были сухой кашель, гиперкалиемия и ангионевротический отек. Подтвержденными факторами риска снижения профиля безопасности препаратов группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента являются этнические особенности пациентов, курение, избыточная масса тела, а также возможные взаимодействия этих препаратов с другими лекарственными средствами, что требует особого внимания специалистов при их назначении. Частота развития нежелательных реакций при применении отдельных представителей группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента имела значительные отличия.

Список литературы

1. Кобалава, Ж. Д. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода, Е. В. Шляхто // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
2. Ahuja, T. S. Predictors of the development of hyperkalemia in patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors / T. S. Ahuja, D. Jr. Freeman, J. D. Mahnken, M. Agraharkar, M. Siddiqui, A. Memon // Am. J. Nephrol. – 2000. – Vol. 20, № 4. – P. 268–272. doi: 10.1159/000013599.

3. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. 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) // *JAMA*. – 2002. – № 288. – P. 2981–2997.
4. Azzouz, B. Psoriasis After Exposure to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: French Pharmacovigilance Data and Review of the Literature / B. Azzouz, A. Morel, L. Kanagaratnam, E. Herlem, T. Trenque // *Drug Saf.* – 2019. – Vol. 42, № 12. – P. 1507–1513. doi:10.1007/s40264-019-00865-8.
5. Baker-Goering, M. M. Relationship Between Adherence to Antihypertensive Medication Regimen and Out-of-Pocket Costs Among People Aged 35 to 64 With Employer-Sponsored Health Insurance / M. M. Baker-Goering, K. Roy, D. H. Howard // *Prev. Chronic Dis.* – 2019. – № 16. – P. 180381. doi: <http://dx.doi.org/10.5888/pcd16.180381> external icon.
6. Bangalore, S. Angiotensin-converting enzyme inhibitor associated cough: deceptive information from the Physicians' Desk Reference / S. Bangalore, S. Kumar, F. H. Messerli // *Am. J. Med.* – 2010. – Vol. 123, № 11. – P. 1016–1030. doi:10.1016/j.amjmed.2010.06.014.
7. Brugts, J. J. The incidence and clinical predictors of ACE-inhibitor induced dry cough by perindopril in 27,492 patients with vascular disease / J. J. Brugts, H. Arima, W. Remme, M. Bertrand, R. Ferrari, K. Fox, J. DiNicolantonio, S. MacMahon, J. Chalmers, F. Zijlstra, K. Caliskan, M. L. Simoons, J. J. Mourad, E. Boersma, K. M. Akkerhuis // *Int. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 176, № 3. – P. 718–723. doi:10.1016/j.ijcard.2014.07.108.
8. Campo, P. Angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors / P. Campo, T. D. Fernandez, G. Canto, C. Mayorga // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 13, № 4. – P. 337–344. doi:10.1097/ACI.0b013e328362b835.
9. Cheng, J. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis / J. Cheng, W. Zhang, X. Zhang, F. Han, X. Li, X. He, Q. Li, J. Chen // *JAMA Intern. Med.* – 2014. – № 174. – P. 773–785.
10. Chow, C. K. PURE Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries / C. K. Chow, K. K. Teo, S. Rangarajan, S. Islam, R. Gupta, A. Avezum, A. Bahonar, J. Chifamba, G. Dagenais, R. Diaz, K. Kazmi, F. Lanas, L. Wei, P. Lopez-Jaramillo, L. Fanghong, N. H. Ismail, T. Puoane, A. Rosengren, A. Szuba, A. Temizhan, A. Wielgosz, R. Yusuf, A. Yusufali, M. McKee, L. Liu, P. Mony, S. Yusuf // *JAMA*. – 2013. – Vol. 310. – P. 959–968. doi:10.1001/jama.2013.184182.
11. Curb, J. D. Long-term Surveillance for Adverse Effects of Antihypertensive Drugs / J. D. Curb, N. O. Borhani, T. P. Blaszkowski, N. Zimbaldi, S. Fotiu, W. Williams // *JAMA*. – 1985. – Vol. 253, № 22. – P. 3263–3268. doi:10.1001/jama.1985.03350460063022.
12. Dahlof, B. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE): a randomised trial against atenolol / B. Dahlof, R. B. Devereux, S. E. Kjeldsen, S. Julius, G. Beevers, U. de Faire, F. Fyhrquist, H. Ibsen, K. Kristiansson, O. Lederballe-Pedersen, L. H. Lindholm, M. S. Nieminen, P. Omvik, S. Oparil, H. Wedel // *Lancet*. – 2002. – № 359. – P. 995–1003.
13. Dicipinigitis, P. V. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines / P. V. Dicipinigitis // *Chest*. – 2006. – Vol. 129, № 1. – P. 169S–173S. doi:10.1378/chest.129.1_suppl.169S.
14. Dixit, A. Hyperkalemia in ambulant postcardiac surgery patients during combined therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor, spironolactone, and diet rich in potassium: A report of two cases and review of literature / A. Dixit, G. Majumdar, P. Tewari // *Ann. Card. Anaesth.* – 2019. – Vol. 22, № 2. – P. 162–168. doi:10.4103/aca.ACA_65_18.
15. Einhorn, L. M. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease / L. M. Einhorn, M. Zhan, V. D. Hsu, L. D. Walker, M. F. Moen, S. L. Seliger, M. R. Weir, J. C. Fink // *Arch. Intern. Med.* – 2009. – № 169. – P. 1156–1162.
16. Falaschetti, E. Hypertension management in England: a serial cross-sectional study from 1994 to 2011 / E. Falaschetti, J. Mindell, C. Knott, N. Poulter // *Lancet*. – 2014. – № 383. – P. 1912–1919. doi:10.1016/S0140-6736(14)60688-7.
17. Gebreyohannes, E. A. Adverse effects and non-adherence to antihypertensive medications in University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital / E. A. Gebreyohannes, A. S. Bhagavathula, T. B. Abebe, Y. G. Tefera, T. M. Abegaz // *Clin. Hypertens.* – 2019. – № 25. – P. 1. doi:10.1186/s40885-018-0104-6.
18. Gupta, P. Risk Factors for Nonadherence to Antihypertensive Treatment / P. Gupta, P. Patel, B. Štrauch, F. Y. Lai, A. Akbarov, V. Marešová, C. M. J. White, O. Petrák, G. S. Gulsin, V. Patel, J. Rosa, R. Cole, T. Zelinka, R. Holaj, A. Kinnell, P. R. Smith, J. R. Thompson, I. Squire, J. R. Widimský, N. J. Saman, B. Williams, M. Tomaszewski // *Hypertension*. – 2017. – Vol. 69, № 6. – P. 1113–1120. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08729.
19. Hallberg, P. Comparison of Clinical Factors Between Patients With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Angioedema and Cough / P. Hallberg, J. Nagy, M. Karawajczyk, L. Nordang, G. Islander, P. Norling, H. E. Johansson, M. Kämpe, S. Hugosson, Q. Y. Yue, M. Wadelius // *Ann. Pharmacother.* – 2017. – Vol. 51, № 4. – P. 293–300. doi:10.1177/1060028016682251.

20. Izzo, J. L. Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitors / J. L. Jr. Izzo, M. R. Weir // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. – 2011. – Vol. 13, № 9. – P. 667–675. doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00508.x.
21. Jamshed, F. Demographic and Clinical Characteristics of Patients Presenting With Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors Induced Cough / F. Jamshed, H. Jaffry, H. Hanif, V. Kumar, U. Naz, M. Ahmed, S. Fareed // *Cureus*. – 2019. – Vol. 11, № 9. – P. e5624. doi:10.7759/cureus.5624.
22. Kaplan, R. P. Drug-induced pemphigus related to angiotensin-converting enzyme inhibitors / R. P. Kaplan, T. S. Potter, J. N. Fox // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1992. – Vol. 26, № 2 (2). – P. 364–366. doi: 10.1016/0190-9622(92)70057-m.
23. Krousel-Wood, M. A. Barriers to and determinants of medication adherence in hypertension management: perspective of the cohort study of medication adherence among older adults / M. A. Krousel-Wood, P. Muntner, T. Islam, D. E. Morisky, L. S. Webber // *Med Clin. North. Am.* – 2009. – Vol. 93, № 3. – P. 753–769. doi:10.1016/j.mcna.2009.02.007.
24. Leon, S. J. New therapies for hyperkalemia / S. L. Leon, O. Harasemiw, N. Tangri // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2019. – Vol. 28, № 3. – P. 238–244. doi: 10.1097/MNH.0000000000000500.
25. Lewis, E. J. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes / E. J. Lewis, L. G. Hunsicker, W. R. Clarke, T. Berl, M. A. Pohl, J. B. Lewis, E. Ritz, R. C. Atkins, R. Rohde, I. Raz // *N. Engl. J. Med.* – 2001 – Vol. 345, № 12 – P. 851–860. doi: 10.1056/NEJMoa011303.
26. Lewis, E. J. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group / E. J. Lewis, L. G. Hunsicker, R. P. Bain, R. D. Rohde // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 329, № 20. – P. 1456–1462. doi: 10.1056/NEJM19931113292004.
27. Liu, Y. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on cardiovascular events and residual renal function in dialysis patients: a meta-analysis of randomised controlled trials / Y. Liu, X. Ma, J. Zheng, J. Jia, T. Yan // *BMC Nephrol.* – 2017. – Vol. 18, № 1. – P. 206. doi: 10.1186/s12882-017-0605-7.
28. Mahmoudpour, S. H. Change in prescription pattern as a potential marker for adverse drug reactions of angiotensin converting enzyme inhibitors / S. H. Mahmoudpour, F. W. Asselbergs, C. E. de Keyser, P. C. Souverein, A. Hofman, B. H. Stricker, A. de Boer, A. H. Maitland-van der Zee // *Int. J. Clin. Pharm.* – 2015. – Vol. 37, № 6. – P. 1095–1103. doi: 10.1007/s11096-015-0159-3.
29. Materson, B. J. Adverse effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in antihypertensive therapy with focus on quinapril / B. J. Materson // *Am. J. Cardiol.* – 1992. – Vol. 69, № 10. – P. 46C–53C. doi: 10.1016/0002-9149(92)90281-3.
30. Messerli, F. H. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertension: To Use or Not to Use? / F. H. Messerli, S. Bangalore, C. Bavishi, S. F. Rimoldi // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2018. – Vol. 71, № 13. – P. 1474–1482. doi:10.1016/j.jacc.2018.01.058.
31. Morimoto, T. An evaluation of risk factors for adverse drug events associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors / T. Morimoto, T. K. Gandhi, J. M. Fiskio, A. C. Seger, J. W. So, E. F. Cook, T. Fukui, D. W. Bates // *J. Eval. Clin. Pract.* – 2004. – Vol. 10. – P. 499–509. doi:10.1111/j.1365-2753.2003.00484.x.
32. Natale, P. Potassium binders for chronic hyperkalaemia in people with chronic kidney disease / P. Natale, S. C. Palmer, M. Ruospo, V. M. Saglimbene, G. F. Strippoli // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2020. – Vol. 6, № 6. – P. CD013165. doi: 10.1002/14651858.CD013165.pub2.
33. Ng, L. P. Incidence of discontinuation of angiotensin-converting enzyme inhibitors due to cough, in a primary healthcare centre in Singapore / L. P. Ng, P. S. Goh // *Singapore Med. J.* – 2014. – Vol. 55, № 3. – P. 146–149. doi:10.11622/smedj.2014034.
34. Olsen, H. Adverse drug reactions in current antihypertensive therapy: a general practice survey of 2586 patients in Norway / H. Olsen, T. Klemetsrud, H. P. Stokke, S. Tretli, A. Westheim // *Blood Pressure.* – 1999. – Vol. 8, № 2. – P. 94–101. doi: 10.1080/080370599438266.
35. Onuigbo, M. A. Analytical Review of the Evidence for Renoprotection by Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockade in Chronic Kidney Disease – A Call for Caution / M. A. Onuigbo // *Nephron Clin. Pract.* – 2009. – Vol. 113, № 2. – P. c63–c70. doi: 10.1159/000228536.
36. Onuigbo, M. A. Late onset azotemia from RAAS blockade in CKD patients with normal renal arteries and no precipitating risk factors / M. A. Onuigbo, N. T. Onuigbo // *Ren. Fail.* – 2008. – Vol. 30. – P. 73–80.
37. Palleria, C. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers induced pemphigus: A case series and literature review / C. Palleria, L. Bennardo, S. Dastoli, L. F. Iannone, M. Silvestri, A. Manti, S. P. Nisticò, E. Russo, G. De Sarro // *Dermatol. Ther.* – 2019. – Vol. 32, № 1. – P. e12748. doi: 10.1111/dth.12748.
38. Palmer, B. F. Potassium Binders for Hyperkalemia in Chronic Kidney Disease-Diet, Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitor Therapy, and Hemodialysis / B. F. Palmer // *Mayo Clin. Proc.* – 2020. – Vol. 95, № 2. – P. 339–354. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.05.019.
39. Peacock, E. Adherence to Antihypertensive Therapy / E. Peacock, M. Krousel-Wood // *Med. Clin. North Am.* – 2017. – Vol. 101, № 1. – P. 229–245. doi:10.1016/j.mcna.2016.08.005.
40. Raebel, M. A. Hyperkalemia associated with use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers / M. A. Raebel // *Cardiovascular therapeutics.* – 2012. – Vol. 30, № 3. – P. e156–e166.

41. Ramadan, F. H. Clinical factors associated with hyperkalemia in patients with congestive heart failure / F. H. Ramadan, N. Masoodi, A. A. El-Solh // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 2005. – Vol. 30, № 3. – P. 233–239. doi: 10.1111/j.1365-2710.2005.00638.x.
42. Ravid, D. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cough: a prospective evaluation in hypertension and in congestive heart failure / D. Ravid, M. Lishner, R. Lang, M. Ravid // *J. Clin. Pharmacol.* – 1994. – Vol. 34, № 11. – P. 1116–1120. doi:10.1002/j.1552-4604.1994.tb01989.x.
43. Sangole, N. V. Adverse drug reaction monitoring with angiotensin converting enzyme inhibitors: A prospective, randomized, open-label, comparative study / N. V. Sangole, V. N. Dadkar // *Indian J. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 42, № 1. – P. 27–31. doi: 10.4103/0253-7613.62408.
44. Santoro, A. Hyperkalemia as a limiting factor in the use of drugs that block the Renin Angiotensin Aldosterone System (RAAS) / A. Santoro, M. Mandreoli // *G. Ital. Nefrol.* – 2018. – Vol. 35, № 3. – P. 2018-vol 3.
45. Schaefer, J. A. Potassium-Binding Agents to Facilitate Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitor Therapy / J. A. Schaefer, M. A. Gales // *Ann. Pharmacother.* – 2016. – Vol. 50, № 6. – P. 502–510. doi: 10.1177/1060028016640794.
46. Shin, S. Effect of antihypertensive medication adherence on hospitalization for cardiovascular disease and mortality in hypertensive patients / S. Shin, H. Song, S-K. Oh, K. E. Choi, H. Kim, S. Jang // *Hypertens Res.* – 2013. – Vol. 36, № 11. – P. 1000–1005. doi: 10.1038/hr.2013.85.
47. Singh, N. P. Angiotensin converting enzyme inhibitors and cough—a north Indian study / N. P. Singh, M. Uppal, S. Anuradha, A. Agarwal, S. N. Rizvi // *J. Assoc. Physicians India.* – 1998. – Vol. 46, № 5. – P. 448–451.
48. Sontheimer, R. D. Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus: a paradigm for bedside-to-bench patient-oriented translational clinical investigation / R. D. Sontheimer, C. L. Henderson, R. H. Grau // *Arch. Dermatol. Res.* – 2009. – Vol. 301, № 1. – P. 65–70. doi:10.1007/s00403-008-0890-x.
49. Strippoli, G. F. M. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease / G. F. M. Strippoli, C. Bonifati, M. E. Craig, S. D. Navaneethan, J. C. Craig // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2006. – Vol. 4. – P. CD006257. doi: 10.1002/14651858.CD006257.
50. Svensson, P. Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressures: a HOPE substudy / P. Svensson, U. De Faire, P. Sleight, S. Yusuf, J. Ostergren // *Hypertension.* – 2001. – Vol. 38. – P. E28–E32.
51. Taal, M. W. Renoprotective benefits of RAS inhibition: from ACEI to angiotensin II antagonists / M. W. Taal, B. M. Brenner // *Perspectives in renal medicine.* – 2000. – Vol. 57, № 5. – P. 1803–1817. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00031.x.
52. The top 10 causes of death.WHO. – Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 04.06.2020.
53. Tylicki, L. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade for nephroprotection: current evidence and future directions / L. Tylicki, S. Lizakowski, B. Rutkowski // *J. Nephrol.* – 2012. – Vol. 25, № 6. – P. 900–910. doi: 10.5301/jn.5000134.
54. Vukadinović, D. Rate of Cough During Treatment With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials / D. Vukadinović, A. N. Vukadinović, D. Lavall, U. Laufs, S. Wagenpfeil, M. Böhm // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2019. – Vol. 105, № 3. – P. 652–660. doi:10.1002/cpt.1018.
55. Zhang, F. Effects of RAAS Inhibitors in Patients with Kidney Disease / F. Zhang, H. Liu, D. Liu // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2017. – Vol. 19, № 9. – P. 72. doi: 10.1007/s11906-017-0771-9. PMID: 28791529.
56. Williams, B. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering, E. Agabiti-Rosei, M. Azizi, M. Burnier, D. L. Clement, A. Coca, G. de Simone, A. Dominiczak, T. Kahan, F. Mahfoud, J. Redon, L. Ruilope, A. Zanchetti, M. Kerins, S. E. Kjeldsen, R. Kreutz, S. Laurent, G. Y. H. Lin, R. McManus, K. Narkiewicz, F. Ruschitzka, R. E. Schmieder, E. Shlyakhto, C. Tsioufis, V. Aboyans, I. Desormais // *J. Hypertens.* – 2018. – Vol. 3, № 10. – P. 1953–2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940.

References

1. Kobalava Zh. D., Konradi A. O., Nedogoda S. V., Shlyakhto E. V. Arterial'naya gipertenziya u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii 2020 [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020]. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*, 2020, vol. 25, no. 3, p. 3786. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
2. Ahuja T. S., Freeman D. Jr., Mahnken J. D., Agraharkar M., Siddiqui M., Memon A. Predictors of the development of hyperkalemia in patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am. J. Nephrol.*, 2000, vol. 20, no. 4, pp. 268–272. doi: 10.1159/000013599.
3. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. 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). *JAMA*, 2002, vol. 288, pp. 2981–2997.

4. Azzouz B., Morel A., Kanagaratnam L., Herlem E., Trenque T. Psoriasis After Exposure to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: French Pharmacovigilance Data and Review of the Literature. *Drug Saf.*, 2019, vol. 42, no. 12, pp. 1507–1513. doi: 10.1007/s40264-019-00865-8.
5. Baker-Goering M. M., Roy K., Howard D. H. Relationship Between Adherence to Antihypertensive Medication Regimen and Out-of-Pocket Costs Among People Aged 35 to 64 With Employer-Sponsored Health Insurance. *Prev. Chronic Dis.*, 2019, vol. 16, p. 180381. doi: <http://dx.doi.org/10.5888/pcd16.180381>external icon.
6. Bangalore S., Kumar S., Messerli F. H. Angiotensin-converting enzyme inhibitor associated cough: deceptive information from the Physicians' Desk Reference. *Am. J. Med.*, 2010, vol. 123, no. 11, pp. 1016–1030. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.06.014.
7. Brugts J. J., Arima H., Remme W., Bertrand M., Ferrari R., Fox K., DiNicolantonio J., MacMahon S., Chalmers J., Zijlstra F., Caliskan K., Simoons M. L., Mourad J. J., Boersma E., Akkerhuis K. M. The incidence and clinical predictors of ACE-inhibitor induced dry cough by perindopril in 27,492 patients with vascular disease. *Int. J. Cardiol.*, 2014, vol. 176, no. 3, pp. 718–723. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.07.108.
8. Campo P., Fernandez T. D., Canto G., Mayorga C. Angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2013, vol. 13, no. 4, pp. 337–344. doi: 10.1097/ACI.0b013e328362b835.
9. Cheng J., Zhang W., Zhang X., Han F., Li X., He X., Li Q., Chen J. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *JAMA Intern. Med.*, 2014, vol. 174, pp. 73–85.
10. Chow C. K., Teo K. K., Rangarajan S., Islam S., Gupta R., Avezum A., Bahonar A., Chifamba J., Dagenais G., Diaz R., Kazmi K., Lanas F., Wei L., Lopez-Jaramillo P., Fanghong L., Ismail N. H., Puoane T., Rosengren A., Szuba A., Temizhan A., Wielgosz A., Yusuf R., Yusufali A., McKee M., Liu L., Mony P., Yusuf S. PURE Study Investigators, prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*, 2013, vol. 310, pp. 959–968. doi: 10.1001/jama.2013.184182.
11. Curb J. D., Borhani N. O., Blazkowski T. P., Zimbaldi N., Fotiu S., Williams W. Long-term Surveillance for Adverse Effects of Antihypertensive Drugs. *JAMA*, 1985, vol. 253, no. 22, pp. 3263–3268. doi: 10.1001/jama.1985.03350460063022.
12. Dahlof B., Devereux R. B., Kjeldsen S. E., Julius S., Beevers G., de Faire U., Fyhrquist F., Ibsen H., Kristiansson K., Lederballe-Pedersen O., Lindholm L. H., Nieminen M. S., Omvik P., Oparil S., Wedel H. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*, 2002, vol. 359, pp. 995–1003.
13. Dicipinigitis P. V. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.*, 2006, vol. 129, no. 1, pp. 169S–173S. doi: 10.1378/chest.129.1_suppl.169S.
14. Dixit A., Majumdar G., Tewari P. Hyperkalemia in ambulant postcardiac surgery patients during combined therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor, spironolactone, and diet rich in potassium: A report of two cases and review of literature. *Ann. Card. Anaesth.*, 2019, vol. 22, no. 2, pp. 162–168. doi: 10.4103/aca.ACA_65_18.
15. Einhorn L. M., Zhan M., Hsu V. D., Walker L. D., Moen M. F., Seliger S. L., Weir M. R., Fink J. C. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch Intern Med.*, 2009, vol. 169, pp. 1156–1162.
16. Falaschetti E., Mindell J., Knott C., Poulter N. Hypertension management in England: a serial cross-sectional study from 1994 to 2011. *Lancet*, 2014, vol. 383, pp. 1912–1919. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60688-7.
17. Gebreyohannes E. A., Bhagavathula A. S., Abebe T. B., Tefera Y. G., Abegaz T. M. Adverse effects and non-adherence to antihypertensive medications in University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital. *Clin. Hypertens.*, 2019, vol. 25, p. 1. doi: 10.1186/s40885-018-0104-6.
18. Gupta P., Patel P., Štrauch B., Lai F. Y., Akbarov A., Marešová, White C. M. J., Petrák O., Gulsin G. S., Patel V., Rosa J., Cole R., Zelinka T., Holaj R., Kinnell A., Smith P. R., Thompso J. R., Squire I., Widimský J. Jr., Saman N. J., Williams B., Tomaszewski M. Risk Factors for Nonadherence to Antihypertensive Treatment. *Hypertension*, 2017, vol. 69, no. 6, pp. 1113–1120. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08729.
19. Hallberg P., Nagy J., Karawajczyk M., Nordang L., Islander G., Norling P., Johansson H. E., Kämpe M., Hugosson S., Yue Q. Y., Wadelius M. Comparison of Clinical Factors Between Patients With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Angioedema and Cough. *Ann Pharmacother.*, 2017, vol. 51, no. 4, pp. 293–300. doi: 10.1177/1060028016682251.
20. Izzo J. L. Jr., Weir M. R. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J. Clin. Hypertens (Greenwich)*, 2011, vol. 13, no. 9, pp. 667–675. doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00508.x.
21. Jamshed F., Jaffry H., Hanif H., Kumar V., Naz U., Ahmed M., Fareed S. Demographic and Clinical Characteristics of Patients Presenting With Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors Induced Cough. *Cureus.*, 2019, vol. 11, no. 9, pp. e5624. doi:10.7759/cureus.5624.
22. Kaplan R. P., Potter T. S., Fox J. N. Drug-induced pemphigus related to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1992, vol. 26, no. 2, pp. 364–366. doi: 10.1016/0190-9622(92)70057-m.
23. Krousel-Wood M. A., Muntner P., Islam T., Morisky D. E., Webber L. S. Barriers to and determinants of medication adherence in hypertension management: perspective of the cohort study of medication adherence among older adults. *Med. Clin North. Am.*, 2009, vol. 93, no. 3, pp. 753–769. doi:10.1016/j.mcna.2009.02.007.

24. Leon S. J., Harasemiw O., Tangri N. New therapies for hyperkalemia. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2019, vol. 28, no. 3, pp. 238–244. doi: 10.1097/MNH.0000000000000500.
25. Lewis E. J., Hunsicker L. G., Clarke W. R., Berl T., Pohl M. A., Lewis J. B., Ritz E., Atkins R. C., Rohde R., Raz I. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2001, vol. 345, no. 12, pp. 851–860. doi: 10.1056/NEJMoa011303.
26. Lewis E. J., Hunsicker L. G., Bain R. P., Rohde R. D. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 1993, vol. 329, no. 20, pp. 1456–1462. doi: 10.1056/NEJM199311113292004.
27. Liu Y., Ma X., Zheng J., Jia J., Yan T. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on cardiovascular events and residual renal function in dialysis patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Nephrol.*, 2017, vol. 18, no. 1, p. 206. doi: 10.1186/s12882-017-0605-7.
28. Mahmoudpour S. H., Asselbergs F. W., de Keyser C. E., Souverein P. C., Hofman A., Stricker B. H., de Boer A., Maitland-van der Zee A. H. Change in prescription pattern as a potential marker for adverse drug reactions of angiotensin converting enzyme inhibitors. *Int. J. Clin. Pharm.*, 2015, vol. 37, no. 6, pp. 1095–1103. doi: 10.1007/s11096-015-0159-3.
29. Materson B. J. Adverse effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in antihypertensive therapy with focus on quinapril. *Am. J. Cardiol.*, 1992, vol. 69, no. 10, pp. 46C–53C. doi: 10.1016/0002-9149(92)90281-3.
30. Messerli F. H., Bangalore S., Bavishi C., Rimoldi S. F. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertension: To Use or Not to Use? *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2018, vol. 71, no. 13, pp. 1474–1482. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.058.
31. Morimoto T., Gandhi T. K., Fiskio J. M., Seger A. C., So J. W., Cook E. F., Fukui T., Bates D. W. An evaluation of risk factors for adverse drug events associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J. Eval. Clin. Pract.*, 2004, vol. 10, pp. 499–509. doi:10.1111/j.1365-2753.2003.00484.x.
32. Natale P., Palmer S. C., Ruospo M., Saglimbene V. M., Strippoli G. F. Potassium binders for chronic hyperkalaemia in people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2020, vol. 6, no. 6, pp. CD013165. doi: 10.1002/14651858.CD013165.pub2.
33. Ng L.P., Goh P. S. Incidence of discontinuation of angiotensin-converting enzyme inhibitors due to cough, in a primary healthcare centre in Singapore. *Singapore Med. J.*, 2014, vol. 55, no. 3, pp. 146–149. doi: 10.11622/smedj.2014034.
34. Olsen H., Klemetsrud T., Stokke H. P., Tretli S., Westheim A. Adverse drug reactions in current antihypertensive therapy: a general practice survey of 2586 patients in Norway. *Blood Pressure*, 1999, vol. 8, no. 2, pp. 94–101. doi: 10.1080/080370599438266.
35. Onuigbo M. A. Analytical Review of the Evidence for Renoprotection by Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockade in Chronic Kidney Disease – A Call for Caution. *Nephron. Clin. Pract.*, 2009, vol. 113, no. 2, pp. c63–c70. doi: 10.1159/000228536.
36. Onuigbo M. A., Onuigbo N. T. Late onset azotemia from RAAS blockade in CKD patients with normal renal arteries and no precipitating risk factors. *Ren. Fail.*, 2008, vol. 30, pp. 73–80.
37. Palleria C., Bennardo L., Dastoli S., Iannone L. F., Silvestri M., Manti A., Nisticò S. P., Russo E., De Sarro G. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers induced pemphigus: A case series and literature review. *Dermatol. Ther.*, 2019, vol. 32, no. 1, pp. e12748. doi:10.1111/dth.12748.
38. Palmer B.F. Potassium Binders for Hyperkalemia in Chronic Kidney Disease-Diet, Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitor Therapy, and Hemodialysis. *Mayo Clin. Proc.*, 2020, vol. 95, no. 2, pp. 339–354. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.05.019.
39. Peacock E., Krousel-Wood M. Adherence to Antihypertensive Therapy. *Med. Clin. North Am.*, 2017, vol. 101, no. 1, pp. 229–245. doi:10.1016/j.mcna.2016.08.005.
40. Raebel M. A. Hyperkalemia associated with use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Cardiovascular therapeutics*, 2012, vol. 30, no. 3, pp. e156–e166.
41. Ramadan F. H., Masoodi N., El-Solh A. A. Clinical factors associated with hyperkalemia in patients with congestive heart failure. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 2005, vol. 30, no. 3, pp. 233–239. doi: 10.1111/j.1365-2710.2005.00638.x.
42. Ravid D., Lishner M., Lang R., Ravid M. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cough: a prospective evaluation in hypertension and in congestive heart failure. *J. Clin. Pharmacol.*, 1994, vol. 34, no. 11, pp. 1116–1120. doi: 10.1002/j.1552-4604.1994.tb01989.x.
43. Sangole N. V., Dadkar V. N. Adverse drug reaction monitoring with angiotensin converting enzyme inhibitors: A prospective, randomized, open-label, comparative study. *Indian J. Pharmacol.*, 2010, vol. 42, no. 1, pp. 27–31. doi: 10.4103/0253-7613.62408.
44. Santoro A, Mandreoli M. Hyperkalemia as a limiting factor in the use of drugs that block the Renin Angiotensin Aldosterone System (RAAS). *G. Ital. Nefrol.*, 2018, vol. 35, no. 3, pp. 2018-vol3.
45. Schaefer J. A., Gales M. A. Potassium-Binding Agents to Facilitate Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitor Therapy. *Ann. Pharmacother.*, 2016, vol. 50, no. 6, pp. 502–510. doi: 10.1177/1060028016640794.

46. Shin S., Song H., Oh S-K., Choi K. E., Kim H., Jang S. Effect of antihypertensive medication adherence on hospitalization for cardiovascular disease and mortality in hypertensive patients. *Hypertens Res.*, 2013, vol. 36, no. 11, pp. 1000–1005. doi: 10.1038/hr.2013.85.
47. Singh N. P., Uppal M., Anuradha S., Agarwal A., Rizvi S. N. Angiotensin converting enzyme inhibitors and cough—a north Indian study. *J. Assoc. Physicians. India.*, 1998, vol. 46, no. 5, pp. 448–451.
48. Sontheimer R. D., Henderson C. L., Grau R. H. Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus: a paradigm for bedside-to-bench patient-oriented translational clinical investigation. *Arch. Dermatol. Res.*, 2009, vol. 301, no. 1, pp. 65–70. doi: 10.1007/s00403-008-0890-x.
49. Strippoli G. F. M., Bonifati C., Craig M. E., Navaneethan S. D., Craig J. C. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006, vol. 4, p. CD006257. doi: 10.1002/14651858.CD006257.
50. Svensson P., De Faire U., Sleight P., Yusuf S., Ostergren J. Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressures: a HOPE substudy. *Hypertension*, 2001, vol. 38, pp. E28–E32.
51. Taal M. W., Brenner B. M. Renoprotective benefits of RAS inhibition: from ACEI to angiotensin II antagonists. *Perspectives in renal medicine*, 2000, vol. 57, no. 5, pp. 1803–1817. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00031.x
52. The top 10 causes of death. WHO. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (accessed 04 June 2020).
53. Tylicki L., Lizakowski S., Rutkowski B. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade for nephroprotection: current evidence and future directions. *J. Nephrol.*, 2012, vol. 25, no. 6, pp. 900–910. doi: 10.5301/jn.5000134.
54. Vukadinović D., Vukadinović A. N., Lavall D., Laufs U., Wagenpfeil S., Böhm M. Rate of Cough During Treatment With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2019, vol. 105, no. 3, pp. 652–660. doi: 10.1002/cpt.1018.
55. Zhang F., Liu H., Liu D. Effects of RAAS Inhibitors in Patients with Kidney Disease. *CurrHypertens Rep.*, 2017, vol. 19, no. 9, p. 72. doi: 10.1007/s11906-017-0771-9. PMID: 28791529.
56. Williams B., Mancia G., Spiering W., AgabitiRosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D. L., Coca A., de Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S. E., Kreutz R., Laurent S., Lin G. Y. H., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R. E., Shlyakhto E., Tsioufis C., Aboyans V., Desormais I. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension*, 2018, vol. 36, no. 10, pp. 1953–2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940.