

Зв'язок регресу гіпертрофії лівого шлуночка з динамікою прозапальних і метаболічних факторів серцево-судинного ризику під впливом антигіпертензивної терапії

Л.А. МИЩЕНКО, к. мед. н.

/ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска» НАМН України, Київ/

Резюме

Связь регресса гипертрофии левого желудочка с динамикой провоспалительных и метаболических факторов сердечно-сосудистого риска под влиянием антигипертензивной терапии

Л.А. Мищенко

В ходе исследования антигипертензивную терапию лозартаном, валсартаном, периндоприлом и лерканидипином получали 126 больных гипертонической болезнью 1-2 степени, которым после 7-дневного безмедикаментозного периода и через 3 месяца лечения проводили комплексное обследование, включавшее суточное мониторирование АД, эхо-кардиографию, определение содержания в крови глюкозы, креатинина, мочевой кислоты, С-реактивного белка (СРБ), иммунореактивного инсулина, а также исследование суточной экскреции альбумина с мочой.

В результате антигипертензивная терапия блокаторами РАС и антагонистами кальция способствовала достоверному снижению офисного АД (САД в среднем на 9,8%, ДАД на 8,3%) и амбулаторного АД, что сопровождалось уменьшением индекса массы миокарда левого желудочка на 8,4%. Лечение привело к уменьшению экскреции альбумина с мочой на 20,8%, индекса НОМА на 11,5% и снижению уровня СРБ в крови на 16,7% за счет достоверного влияния на эти показатели блокаторов РАС.

Полученные выводы: регресс гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) на фоне антигипертензивной терапии ассоциирован со снижением АД, уменьшением его вариабельности, а также с регрессом микроальбуминурии, улучшением чувствительности тканей к инсулину и снижением активности системного воспаления. Связь динамики провоспалительных и метаболических факторов сердечно-сосудистого риска с регрессом ГЛЖ носит самостоятельный характер и частично не зависит от снижения АД.

Ключевые слова: гипертрофия левого желудочка, антигипертензивная терапия, системное воспаление, метаболические факторы сердечно-сосудистого риска, микроальбуминурия

Summary

Association of Left Ventricular Hypertrophy Regression with the Dynamics of Pro-inflammatory and Metabolic Cardiovascular Risk Factors Influenced by antihypertensive Therapy

L.A. Mishchenko

Antihypertensive therapy with losartan, valsartan, perindopril and lercanidipine received 126 patients with essential hypertension grade 1–2 who, after the 7-day drug-free period and after 3 months of treatment was underwent complex examination including BP monitoring, cardiac ultrasound, determination of blood glucose, creatinine, uric acid, CRP, immunoreactive insulin, and a study of the 24-h albumin excretion.

Antihypertensive therapy with RAS blockers and calcium antagonists has contributed significantly reduced office (SBP by an average of 9.8%, DBP – 8.3%) and ambulatory blood pressure, accompanied by a decrease of left ventricular mass index by 8.4%. Treatment led to a decrease in urinary albumin excretion by 20.8%, the HOMA index of 11.5% and a decrease the blood CRP levels in of 16.7% due to the significant effect on these parameters RAS blockers.

Conclusions: LVH regression on antihypertensive therapy is associated with a decrease in blood pressure, a decrease in its variability, as well as regression of microalbuminuria, improved insulin sensitivity and inhibition of activity of systemic inflammation. Relationship of dynamics inflammatory and metabolic factors of cardiovascular risk with regression of LVH is partly independent of blood pressure reduction.

Key words: left ventricular hypertrophy, antihypertensive therapy, systemic inflammation, metabolic factors of cardiovascular risk, microalbuminuria

Гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) є потужним незалежним чинником розвитку серцево-судинних катастроф, саме тому її наявність суттєво погіршує прогноз хворого з гіпертонічною хворобою (ГХ). Саме тому своєчасне виявлення ураження серця і застосування антигіпертензивних препаратів, що сприяють регресу ГЛШ, є важливою складовою лікування хворого з ГХ. Тривалий ретельний контроль артеріального тиску (АТ) не завжди є запорукою регре-

су ГЛШ [5], а механізми кардіопротекторної дії антигіпертензивних препаратів до цього часу є предметом вивчення. Несприятливий вплив на стан міокарда лівого шлуночка (ЛШ) чинять деякі нові фактори серцево-судинного ризику (ССР): результати переважно перехресних досліджень свідчать про зв'язок між ГЛШ, з одного боку, та активацією системного запалення [1, 11, 13], дисбалансом метаболічних факторів [7] і мікроальбумінурією (МАУ) [9, 14].

Можливо припустити, що корекція прозапальних і метаболічних факторів може відігравати певну роль у регресі ГЛШ, як це продемонстровано в дослідженні LIFE для МАУ [8].

Ці дані стали підґрунтям для вивчення впливу антигіпертензивних препаратів (лозартану, валсартану та периндоприлу і лерканідипіну) на структурні показники міокарда ЛШ у співставленні з динамікою показників системного запалення, вуглеводного, пуринового, ліпідного метаболізму та МАУ.

Мета роботи – вивчення динаміки ГЛШ у взаємозв'язку зі змінами показників прозапальних, метаболічних факторів ССР і МАУ на фоні антигіпертензивної терапії блокаторами РАС і антагоністами кальцію.

Матеріали та методи дослідження

Вивчення впливу антигіпертензивної терапії на показники факторів ССР було проведено у 126 пацієнтів з GX I-III стадії (III стадія зумовлена гіпертензивною хронічною хворобою нирок (ХХН)) 1–2 ступеня, (54 жінки і 72 чоловіка). Пацієнти отримували лікування лозартаном у дозі 100 мг/добу (47 хворих), валсартаном в середній дозі 125 мг/добу (27 хворих), периндоприлом у дозі 10 мг/добу (26 хворих), лерканідипіном у дозі 20 мг/добу (26 хворих).

Після 7 днів безмедикаментозного періоду та через 3 місяці лікування вищезазначеними антигіпертензивними препаратами хворі підлягали комплексному обстеженню.

Для оцінки характеристик циркадного ритму АТ проводили добове амбулаторне моніторування АТ за допомогою монітору АВРМ-04 (Meditech, Угорщина) згідно зі стандартним протоколом: вимірювання АТ кожні 15 хвилин у період денної активності (з 7 до 22 години) і кожні 30 хвилин під час нічного сну (з 22 до 7 години).

Структурні показники лівого шлуночка (ЛШ) досліджували методом ехо-кардіографії в режимах М і секторального сканування на приладах «Sonoline SL-1» (Siemens, Німеччина) та «Sonoline-Omnia» (Siemens, Німеччина) за загальноприйнятою методикою. Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) розраховували за формулою Penn Convention:

$$\text{ММЛШ} = 1,04 \times [(\text{КДР} + \text{ТЗД} + \text{ТМД})^2 - \text{КДР}^2] - 13,6 \text{ (г)},$$

де КДР – кінцеводіастолічний розмір лівого шлуночка, ТЗД – товщина задньої стінки ЛШ, ТМД – товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу.

Індекс ММЛШ (ІММЛШ) – як відношення ММЛШ до площі поверхні тіла. ІММЛШ вважався збільшеним при його значенні >125 г/м² у чоловіків і >110 г/м² у жінок [2].

Відносну товщину стінки (ВТС) лівого шлуночка обчислювали за формулою:

$$\text{ВТС} = 2 \times (\text{ТЗС ЛШ} / \text{КДР}) \text{ (у.о.)}.$$

Імунотурбідиметричним методом визначали вміст С-реактивного білка в крові та вміст альбуміну в добовій порції сечі. Концентрацію в плазмі крові глюкози, креатиніну, сечової кислоти визначали з використанням відповідних тест-систем. Всі біохімічні тести проводились на біохімічному автоматичному аналізаторі «Biosystems A25» (Іспанія).

Вміст базального імунореактивного інсуліну визначали радіоімунним методом з використанням стандартних ІРМА-наборів (Immunotech, Чехія). Інсулінорезистентність оцінювали за індексом НОМА, який розраховували за формулою:

$$\text{Індекс НОМА} = [\text{Інсулін (мкОд/мл)} \times \text{глюкоза (ммоль/л)}] / 22,5.$$

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програми SPSS, версія 13. Всі змінні, що підлягали аналізу, підпорядковувались нормальному розподіленню. При порівняльному аналізі використовували t-критерій Стьюдента. Для визначення наявності та ступеня взаємозв'язку між незалежними змінними використовували парний кореляційний аналіз за Пірсоном, з метою виключення взаємодій факторів між собою застосовували частковий кореляційний аналіз. Всі значення наведені у вигляді (M±m), де M – середнє арифметичне значення показника, m – стандартна помилка середньої величини. Різниця між сукупностями порівнюваних даних вважалася достовірною при p<0,05.

Результати та їх обговорення

Під впливом антигіпертензивної терапії спостерігали достовірне зниження офісного (САТ в середньому на 9,8%, ДАТ на 8,3%) і амбулаторного рівня АТ. Зниження АТ супроводжувалось достовірним зменшенням варіабельності САТ і ДАТ в денний проміжок часу на 12,4 та 10,5% відповідно, коливань ДАТ в нічний період на 9,9% та зниженням ранкового приросту САТ на 23,2% (табл. 1). Лікування сприяло нормалізації добового індексу САТ (до лікування 8,5±0,7 проти 10,2±0,7%; p=0,03) та не чинило впливу на добовий індекс ДАТ, який до лікування в середньому перебував у межах норми. Кількість хворих з циркадним профілем «dipper» збільшилась з 35,7 до 53,9%.

Ефективний контроль АТ протягом 3 місяців сприяв достовірному зменшенню ІММ ЛШ на 8,4% за рахунок динаміки товщини задньої стінки лівого шлуночка (ТЗС ЛШ) і товщини міжшлуночкової перегородки (ТМШП) (табл. 2). Кількість хворих з ГЛШ на фоні ліку-

Таблиця 1. Динаміка артеріального тиску під впливом антигіпертензивної терапії у хворих на гіпертонічну хворобу

Параметри	До лікування (n=126)	Через 3 місяці лікування (n=126)
САТ, мм рт.ст.	156,8±1,2	141,4±1,3***
ДАТ, мм рт.ст.	94,2±0,9	86,4±0,8***
САТ доба, мм рт.ст.	148,2±1,2	135,1±1,2***
ДАТ доба, мм рт.ст.	87,4±0,9	79,0±0,8***
САТ день, мм рт.ст.	151,2±1,2	139,8±1,2***
ДАТ день, мм рт.ст.	90,9±0,9	82,8±0,9***
САТ ніч, мм рт.ст.	138,4±1,7	125,6±1,5***
ДАТ ніч, мм рт.ст.	80,3±1,1	71,8±0,9***
В САТ день, мм рт.ст.	17,0±0,4	14,9±0,4***
В ДАТ день, мм рт.ст.	12,4±0,3	11,1±0,3***
В САТ ніч, мм рт.ст.	14,8±0,5	13,6±0,6
В ДАТ ніч, мм рт.ст.	10,1±0,4	9,1±0,3**
ДІ САТ, %	8,5±0,7	10,2±0,7*
ДІ ДАТ, %	12,2±0,9	13,2±0,7
РП САТ, мм рт.ст.	48,8±1,6	37,5±1,6***
РП ДАТ, мм рт.ст.	33,8±1,3	31,3±1,5
ЧСС, уд/хв	70,9±1,0	69,9±0,9

Примітки: САТ – систолічний артеріальний тиск, ДАТ – діастолічний артеріальний тиск, В – варіабельність, ДІ – добовий індекс, РП – ранковий приріст; * – достовірність розбіжностей при порівнянні показників до і після лікування; ** – p<0,05; *** – p<0,001.

Таблиця 2. Динаміка структурно-функціональних показників лівого шлуночка у хворих на фоні антигіпертензивної терапії

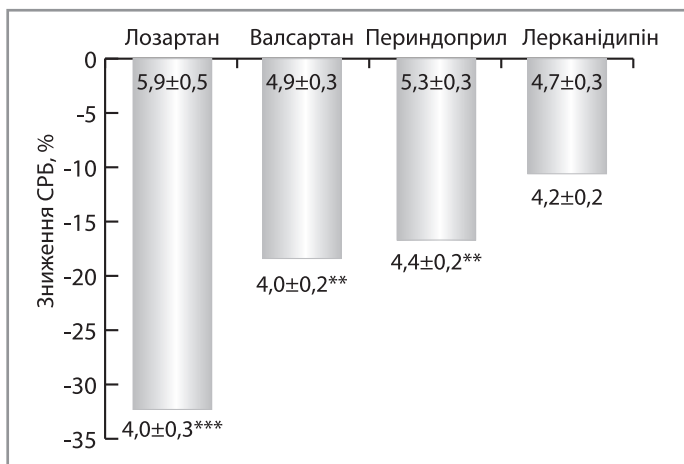
Параметри	До лікування (n=126)	Через 3 місяці лікування (n=126)
ФВ ЛШ, %	62,8±0,6	62,9±0,7
ЛП, см	3,80±0,04	3,78±0,04
КДР, см	5,11±0,05	5,07±0,06
КСР, см	3,35±0,03	3,32±0,04
ТМШП, см	1,13±0,01	1,10±0,01*
ТЗС ЛШ, см	1,12±0,01	1,08±0,01*
ВТС ЛШ	0,45±0,01	0,43±0,01**
ИММ ЛШ, г/м ²	137,3±2,9	125,8±2,7*

Примітка: ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; ЛП – ліве передсердя, КДР – кінцеводіастолічний розмір; КСР – кінцевосистолічний розмір; ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки; ТЗС ЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка; ВТС ЛШ – відносна товщина стінки лівого шлуночка; ИММ ЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка; * – достовірність розбіжностей при порівнянні показників до і після лікування; ** – р<0,05; *** – р<0,02.

вання зменшилась з 91 (72,3%) до 68 (54,5%). Слід зазначити, що регрес ГЛШ з достовірним зменшенням ИММ ЛШ відбувся на фоні лікування лозартаном (144,2±5,4 до 135,0±5,1 г/м²; р=0,03) і валсартаном (133,2±4,5 до 121,7±5,0 г/м²; р=0,04), тоді як в групі периндоприлу (136,2±4,5 проти 127,5±5,1 г/м²; р>0,05) і лерканідипіну (148,1±5,2 проти 135,6±4,9 г/м²; р>0,05) спостерігалась виражена тенденція до зниження цього показника.

Лікування сприяло покращенню функціонального стану нирок, про що свідчить збільшення кліренсу креатиніну з 74,2±1,8 до 80,5±1,9 мл/хв./1,73м² (р<0,001) та зменшення екскреції альбуміну з сечею на 20,8% за рахунок достовірного впливу на мікральбумінурію (МАУ) блокаторів РАС (на фоні лозартану з 87,0±13,4 до 48,9±6,7 мг/добу (р<0,001), валсартану – з 34,7±5,3 до 25,9±4,9 мг/добу (р=0,003), периндоприлу – з 45,7±4,5 до 35,7±3,2 мг/добу (р=0,04)).

Аналіз динаміки метаболічних факторів серцево-судинного ризику на фоні лікування продемонстрував покращення чутливості тканин до інсуліну (зменшення індексу НОМА під впливом лозартану на 13,4% (р=0,002), валсартану на 14,4% (р=0,03), периндоприлу на 12,4% (р=0,04)), зменшення урикемії (за рахунок зменшення вмісту сечової кислоти під впливом лозартану на 17,7%,



Рисунк. Вплив антигіпертензивних препаратів на вміст СРБ в крові хворих на гіпертонічну хворобу

Таблиця 3. Динаміка прозапальних і метаболічних факторів серцево-судинного ризику під впливом антигіпертензивної терапії у хворих на гіпертонічну хворобу

Параметри	До лікування (n=126)	Через 3 місяці лікування (n=126)
Глюкоза, ммоль/л	5,2±0,1	5,2±0,1
Інсулін, мкОд/мл	12,4±0,4	11,2±0,3**
Індекс НОМА	2,87±0,1	2,54±0,1***
СРБ, мг/л	4,8±0,2	4,0±0,1***
СК, мкмоль/л	329,1±9,1	310,0±8,1*
МАУ, мг/добу	49,9±2,6	39,5±1,7***
Креатинін, мкмоль/л	101,9±2,6	94,0±2,4**

Примітка: СК – сечова кислота, МАУ – мікроальбумінурія; * – достовірність розбіжностей при порівнянні показників до і після лікування; ** – р<0,05; *** – р<0,02; **** – р<0,001.

р<0,001) та зниження активності системного запалення (зменшення рівня СРБ в крові становило 16,7% (табл. 3). Достовірне зменшення вмісту СРБ в крові спостерігалось у хворих, що отримували блокатори РАС (рисунк).

Кореляційний аналіз показав, що зменшення ИММ ЛШ прямо пов'язане зі зниженням середньодобового САТ (r=0,25; р=0,02) і ДАТ (r=0,32; р=0,003) і варіабельності САТ (r=0,26; р=0,02) і ДАТ (r=0,27; р=0,01) в денний період. Регрес ГЛШ на фоні зменшення ВТС ЛШ також асоціювався зі зниженням МАУ, інсулінорезистентності, зниженням рівня глюкози та СРБ в крові хворих на ГХ. Необхідно зазначити, що зв'язок між зменшенням ВТС ЛШ та позитивною динамікою рівня глюкози, індексу НОМА, СРБ і МАУ виявився тіснішим, ніж між зменшенням ИММ ЛШ з динамікою цих показників. Асоціація між динамікою ИММ ЛШ і ВТС ЛШ, з одного боку, і динамікою рівня глюкози, індексу НОМА, СРБ і МАУ, з іншого, носила самостійний характер і не залежала від динаміки АТ і функціонального стану нирок, про що свідчать результати часткового кореляційного аналізу (табл. 4).

За результатами мета-аналізу Fagard R.H. і співавторів, 2009, який включив 75 досліджень із залученням 6001 пацієнта, найбільш виражений регрес ГЛШ спостерігається на фоні застосування блокаторів РАС та антагоністів кальцію, однак достовірна різниця у порівнянні з іншими класами антигіпертензивних препаратів спо-

Таблиця 4. Зв'язок між динамікою факторів серцево-судинного ризику і динамікою ИММ ЛШ і ВТС ЛШ у хворих на гіпертонічну хворобу

	Динаміка ИММ лівого шлуночка		Динаміка ВТС лівого шлуночка	
	Коефіцієнт кореляції Пірсона, r	Коефіцієнт часткової кореляції ¹ , r	Коефіцієнт кореляції Пірсона, r	Коефіцієнт часткової кореляції ¹ , r
Динаміка МАУ	0,45***	0,43***	0,39***	0,39***
Динаміка глюкози	0,37**	0,41***	0,41***	0,41***
Динаміка НОМА	0,27**	0,26**	0,40**	0,44***
Динаміка СРБ	0,22***	0,23*	0,39**	0,39***

Примітки: ¹Коефіцієнт часткової кореляції з урахуванням динаміки рівня середньодобового САТ, ДАТ і кліренсу креатиніну; * – достовірність зв'язку між зменшенням ИММ ЛШ і ВТС ЛШ та факторами серцево-судинного ризику: *** – р<0,001, ** – р<0,02, * – р<0,05.

стерігається тільки для блокаторів АТ₁ рецепторів ангіотензину II [6]. Результати даної роботи продемонстрували регрес ГЛШ під впливом лозартану та валсартану, незважаючи на досить короткий термін лікування цими препаратами. При застосуванні периндодоприлу та лерканідипіну спостерігалась виражена тенденція до зменшення ІММ ЛШ. Важливим, з нашої точки зору, є те, що зменшення ІММ ЛШ та ВТС ЛШ на фоні лікування асоціювалось з регресом МАУ, покращенням чутливості тканин до інсуліну та пригніченням активності системного запалення, причому цей зв'язок носив незалежний від зниження АТ характер. Це підтверджує значення ефективної блокади РАС для зменшення ІММ ЛШ і вказує на можливі додаткові (до прямої антигіпертензивної дії) механізми регресу ГЛШ під впливом блокаторів РАС.

У відповідності до результатів нашого дослідження, а також інших робіт, блокатори РАС сприяють зниженню активності системного запалення [4, 10, 12], маркери (СРБ) та медіатори (ФНП-α, ІЛ-6) якого демонструють тісний самостійний зв'язок з ГЛШ за даними експериментальних та клінічних досліджень [11, 13]. Одним із аргументів на користь того, що протизапальні властивості блокаторів АТ₁ рецепторів ангіотензину II впливають на вираженість регресу ГЛШ є результати прямого порівняльного дослідження впливу валсартану і амлодипіну на регрес ГЛШ. Результати цієї роботи, в якій 104 пацієнти з ГХ були рандомізовані в дві групи втручання і отримували лікування валсартаном в дозі 80 мг та амлодипіном в дозі 5мг/добу протягом 8 місяців, показали зменшення ІММ ЛШ на фоні валсартану на 16%, на фоні амлодипіну – на 1,2%, а також зниження рівня СРБ тільки в групі валсартану [15].

Застосування препаратів блокаторів РАС призводить до покращення чутливості тканин до інсуліну, що зменшує інсулінемію, тим самим запобігаючи прогіпертрофічним її ефектам. На фоні блокаторів ангіотензину II і інгібіторів АПФ відзначається зниження МАУ, значення якого для регресу ГЛШ у хворих на ГХ продемонстровано в масштабних дослідженнях [8]. Крім того, МАУ визнано сурогатним маркером системної ендотеліальної дисфункції, наявність якої зменшує антигіпертрофічні ефекти оксиду азоту, в тому числі в кардіоміоцитах [3]. Можливо, що саме через цей комплексний вплив на стан міокарда ЛШ блокатори РАС реалізують свою кардіопротекторну дію, а блокатори АТ₁ рецепторів ангіотензину II є найвпливовішими завдяки більш ефективній блокаді тканинних ефектів ангіотензину II, порівняно з інгібіторами АПФ.

Висновки

1. Антигіпертензивне лікування сприяє зниженню активності системного запалення, покращенню чутливості тканин до інсуліну та регресу мікроальбумінурії у хворих на ГХ. Достовірні зміни прозапальних, метаболічних показників і мікроальбумінурії спостерігаються на фоні застосування блокаторів РАС.
2. Зниження офісного та амбулаторного середньодобового систолічного і діастолічного АТ, а також зменшення варіабельності АТ в денний період під впливом антигіпертензивної терапії супроводжується регресом ГЛШ у хворих на ГХ.
3. Зменшення ІММ ЛШ на фоні антигіпертензивної терапії асоційоване з регресом мікроальбумінурії, покращенням чутливості тканин до інсуліну та пригніченням активності системного запалення. Цей зв'язок носить самостійний та частково незалежний від зниження АТ характер.

Література

1. Дмитриев В.А. С-реактивный белок и интерлейкин-6 при поражении органов мишени на ранних стадиях у больных гипертонической болезнью / Дмитриев В.А., Ощепкова Е.В., Титов В.Н. [и др.] // Кардиологический вестник. – 2007. – Т.2. – С.45–50.
2. Рекомендації Українського товариства кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. – К.: Бінол, 2008. – 83 с.
3. Barouch L.A. Combined loss of neuronal and endothelial nitric oxide synthase causes premature mortality and age-related hypertrophic cardiac remodeling in mice / Barouch L.A., Cappola T.P., Harrison R.W. [et al.] // J. Mol. Cell Cardiol. – 2003. – Vol. 35. – P. 637–44.
4. Derosa G. Candesartan effect on inflammation in hypertension / Derosa G., Maffioli P., Salvadeo S.A. [et al.] // Hypertens. Res. – 2010. – Vol. 33. – P.209–213.
5. Diamond J.A. Hypertensive heart disease / Diamond J.A., Phillips R.A. // Hypertens. Res. – 2005. – Vol. 28. – P. 191–202.
6. Fagard R. Regression of Left Ventricular Mass by Antihypertensive Treatment: A Meta-Analysis of Randomized Comparative Studies/ Fagard R., Celis H., Thijs L. [et al.] // Hypertension. – 2009. – Vol. 54. – P.1084–1091.
7. Fesler P. Determinants of cardiorenal organ damage progression in normotension and never-treated hypertensive subjects / Fesler P., Ribstein J., du Cailar G. [et al.] // Kidney Intern. – 2005. – Vol. 67. – P.1974–1979.
8. Ibsen H. Reduction in microalbuminuria translates to reduction of cardiovascular events in hypertensive patients: a LIFE study / Ibsen H., Olsen M.H., Wachtell K. [et al.] // Hypertension. – 2005. – Vol. 45. – P. 198–202.
9. Kramer H. Urine albumin excretion and subclinical cardiovascular disease. A Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis/ Kramer H., Jacobs D.R., Bild J.D. [et al.] // Hypertens. – 2005. – Vol. 46. – P.38–43.
10. Madej A. The effects of 1 month antihypertensive treatment with perindopril, bisoprolol or both on the ex vivo ability of monocytes to secrete inflammatory cytokines / Madej A., Buldak L., Basiak M. [et al.] // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. – 2009. – Vol. 47. – P. 686–694.
11. Navarro-Gonzalez J.F. Association of tumor necrosis factor-α with early target organ damage in newly diagnosed patients with essential hypertension/ Navarro-Gonzalez J.F., Mora C., Muros M. [et al.] // J. Hypertens. – 2008. – Vol. 26. – P. 2168–2175.
12. Ridker P.M. Valsartan, blood pressure reduction, and C-reactive protein: primary report of the Val-MARC trial / Ridker P.M., Danielson E., Rifai N. [et al.] // Hypertension. – 2006. – Vol. 48. – P.73–79.
13. Salles G.F. Relation of left ventricular hypertrophy with systemic inflammation and endothelial damage in resistant hypertension/ Salles G.F., Fizman R., Claudia R.L. [et al.] // Hypertens. – 2007. – Vol. 50. – P.723–728.
14. Wachtell K. Urine albumin/creatinine ratio and echocardiographic left ventricular structure and function in hypertensive patients with echocardiographic left ventricular hypertrophy / Wachtell K., Palmieri V., Olsen M. [et al.] // Am. Heart J. – 2002. – Vol. 143. – P. 319–326.
15. Yasunari K. Comparative effects of valsartan versus amlodipine on left ventricular mass and reactive oxygen species formation by monocytes in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy / Yasunari K., Maeda K., Watanabe T. [et al.] // J. Am. Col. Cardiol. – 2004. – Vol. 43. – P. 2116–2123.