

ВПЛИВ АТОРВАСТАТИНУ НА РІВЕНЬ С-РЕАКТИВНОГО ПРОТЕІНУ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

ВПЛИВ АТОРВАСТАТИНУ НА РІВЕНЬ С-РЕАКТИВНОГО ПРОТЕІНУ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ – У 143 хворих на артеріальну гіпертензію II ст. (72 хворих на гіпертонічну хворобу і 71 пацієнт із симптоматичною артеріальною ренопаренхімною гіпертензією) вивчали вплив аторвастатину на показники артеріального тиску, ендотеліальну дисфункцію (ЕД), ремоделювання судинно стінки, мікроальбумінурію (МАУ), рівень С-реактивного протеїну (СРП) і взаємозв'язок між ними. Установлено, що аторвастатину властива гіпотензивна, рено- і вазопротекторна дія, а також достатньо виражений протизапальний ефект, який проявляється у зниженні рівня СРП у хворих на тлі антигіпертензивного лікування. Ці властивості препарату є плейотропними, оскільки не пов'язані зі зниженням рівня ліпідів сироватки крові і мають місце при тривалому (більше 6 місяців) застосуванні аторвастатину в дозі 20 мг/добу.

ВЛИЯНИЕ АТОРВАСТАТИНА НА УРОВЕНЬ С-РЕАКТИВНОГО ПРОТЕИНА В ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ – У 143 больных артериальной гипертензией II ст. (72 больных гипертонической болезнью и 71 больной с симптоматической артериальной ренопаренхимной гипертензией) изучали влияние аторвастатина на показатели артериального давления, эндотелиальную дисфункцию (ЭД), ремоделирование сосудистой стенки, микроальбуминурию (МАУ), уровень С-реактивного протеина (СРП) и взаимосвязь между ними. Установлено, что аторвастатину присуще гипотензивное, рено- и вазопротекторное действие, а также достаточно выраженный противовоспалительный эффект, который проявляется в снижении уровня СРП у больных на фоне антигипертензивного лечения. Эти свойства препарата плейотропные, поскольку не связаны со снижением уровня липидов сыворотки крови и имеют место при длительном (более 6 месяцев) применении препарата в дозе 20 мг/сут.

THE INFLUENCE OF ATORVASTATIN ON THE LEVEL OF C-REACTIVE PROTEIN IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION – We have been were studying the effect of atorvastatin on the blood pressure, endothelial dysfunction (ED), arterial wall remodeling, microalbuminuria (MA) and level of the C-reactive protein (CRP), and relationship between these factors in the 143 patients in II stage hypertension (72 patients with essential hypertension and 71 patients with symptomatic renoparenchymal arterial hypertension). We have determined, that atorvastatin has got hypotensive and reno- and vazoprotective effect and rather pronounced anti-inflammatory effect, which manifests itself in further reducing of CRP level in patients against the background of hypotensive therapy. These properties of the drug are pleiotropic, because they do not relate to a reduction of serum lipids and occur with prolonged (more than 6 months) use of atorvastatin in a dose of 20 mg a day.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція, мікроальбумінурія, ремоделювання судинно стінки, аторвастатин.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, микроальбуминурия, ремоделирование сосудистой стенки, аторвастатин.

Key words: arterial hypertension, endothelial dysfunction, microalbuminuria, arterial wall remodeling, atorvastatin.

ВСТУП На сьогодні не викликає сумнівів те, що запальний процес і оксидативний стрес є важливою ланкою патогенезу артеріально гіпертензії (АГ) [19, 4].

Мають також велике значення дисліпідемія, дисфункція нирок, структурні зміни судинно стінки. Доведено, що сама антигіпертензивна терапія недостатньо впливає на частоту розвитку ускладнень [10, 7, 11].

С-реактивний протеїн (СРП), як і мікроальбумінурія (МАУ), є детермінантами кардіоваскулярного ризику [9]. Наявність підвищених рівнів обох цих показників у пацієнтів з АГ автоматично визначає їх як групу дуже високого кардіоваскулярного ризику, незалежно від рівнів артеріального тиску (АТ).

СРП розцінюється як маркер хронічного субклінічного запалення судинного ендотелію. Як відомо, на даний час, системний оксидативний стрес та запалення відіграють ключову роль у розвитку атеросклерозу і АГ [17]. А СРП може впливати на ці процеси різнонаправлено. Так, вихід СРП із макрофагів та гладком'язових клітин атеросклеротичних бляшок може стимулювати його синтез печінкою і, відповідно, стимулювати запальний процес. З іншої сторони, цей же гострозапальний протеїн володіє здатністю нейтралізувати вільні радикали, протеази та прозапальні цитокини, що призводить до зменшення вираженості запального процесу і обмеження зони запалення [5]. Крім того, прозапальна активація відповідає за інтенсифікацію проліферативних процесів в стінці судини, оксидацию ліпідів і розвиток атероми [8, 3]. Клінічно ці процеси проявляються потовщенням комплексу інтими-медіа сонних артерій (ТІМ СА) та розвитком атеросклеротичних бляшок в них.

Підвищений рівень СРП часто реєструється у пацієнтів з АГ. Всі дані стосуються хворих на есенціальну гіпертензію. У доступній літературі нема даних про відмінності рівнів СРП у пацієнтів з АГ ренального походження, як і про взаємозв'язок стану ендотелію сонно артерії з іншими органами-мішенями.

Метою роботи стала оцінка рівнів СРП у пацієнтів з АГ різної етіології, взаємозв'язок його з ураженням органів-мішеней та вплив на нього аторвастатину.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 143 хворих на АГ II стадії віком від 24 до 72 років (середній вік $(55,6 \pm 1,34)$ роки), які проходили стаціонарне лікування у кардіологічному відділенні ЦМКЛ м. Івано-Франківська. Середня тривалість АГ становила $(8,3 \pm 1,96)$ роки. Всі пацієнти до початку дослідження не отримували антигіпертензивно терапію. У дослідження не включали хворих на АГ III стадії, з вторинними АГ, окрім ренопаренхімно, з серцевою недостатністю II Б стадії, з систолічною дисфункцією лівого шлуночка, хронічною нирковою недостатністю III-IV ст., некомпенсованим цукровим діабетом, з ураженням печінки, онкологічними захворюваннями, психічними розладами, вагітних жінок або матерів-годувальниць. Досліджуваних осіб було поділено на дві групи: I – 72 хворих на ГХ II стадії, а II – 71 пацієнт із симптоматичною артеріальною ренопаренхімною гіпертензією (САРГ) II стадії.

Кожну групу було поділено на 2 підгрупи: контрольну (КГ) – пацієнти, які отримували лише базову антигіпертензивну терапію (ІАПФ – раміприл (“Амприл”, KRKA) у дозі 5-10 мг/добу + антагоністи кальцію – амлодипін (“Тенокс”, KRKA) у дозі 5-10 мг/добу), й основну (ОГ) – хворі, котрим до базово терапі додавали аторвастин (“Торвакард”, ZENTIVA). Залежно від отримувано дози аторвастатину (10 чи 20 мг/добу) ОГ було поділено в свою чергу на підгрупи А та Б. Обстеження проводили до лікування та після прийому вказано схеми лікування протягом 6 і 12 місяців. Крім того, обстежена група складалась з 10 практично здорових осіб (ПЗ) відповідного віку та статі.

Всім хворим проводилося добове моніторування (ДМАТ) за допомогою апарата “Cardiotens-01” (“Meditech”, Угорщина). Оцінку функції ендотелію проводили за допомогою проби з реактивною гіперемією на основі дослідження ендотелійзалежно вазодилатації плечово артерії (ПА) (методика Celermajer (1992)) на апараті ультрасонографічного обстеження “Logiq E” (Німеччина) за допомогою лінійного датчика, частотою 10 МГц.

Окрім загальноклінічних методів обстежень, всім хворим імуноферментним методом визначали рівень МАУ, СРП в сироватці крові.

Результати досліджень обробляли статистично за допомогою програми Statistica 8,0 з обчислюванням середньо арифметично похибки, використанням t-критерію Стьюдента та проведенням кореляційного аналізу.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА Х ОБГОВОРЕННЯ За даними проведеного ДМАТ констатовано, що перебіг АГ у пацієнтів із САРГ відрізняється від АГ у хворих на ГХ (рис. 1). Так, для них характерними є вищі рівні діастолічного тиску (ДАТ), особливо в пасивний період доби – (104,66±3,46) мм рт. ст. проти (81,13±2,28) мм рт. ст. у хворих на ГХ у цей же часовий інтервал (p<0,001). Установлено також відмінність і у рівнях систолічного АТ (САТ): при практично однакових рівнях середньодобового САТ (САТс) у пацієнтів обох груп, хворих на САРГ, чітко проявляється тенденція до вищих його рівнів у пасивний період доби (САТн), у той час, як у пацієнтів із ГХ – в активний період доби (САТд).

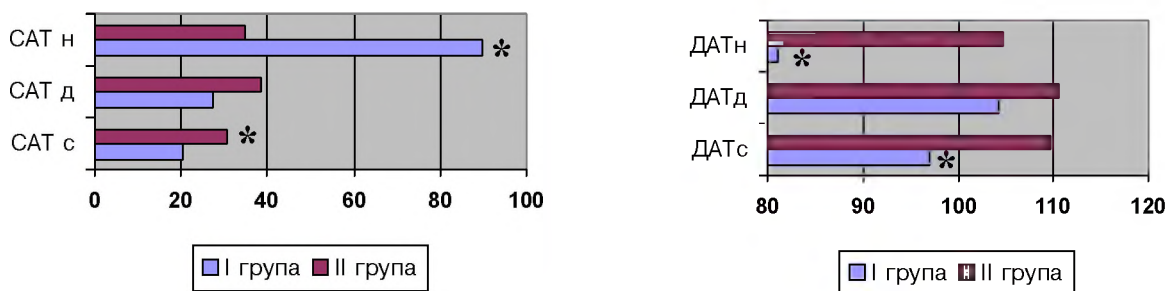


Рис. 1. Рівні систолічного та діастолічного артеріального тиску у пацієнтів з есенціальною та симптоматичною артеріальною ренопаренхімною гіпертензією.

Примітки: * – достовірність порівняно в обох групах (p<0,001); САТс і ДАТс – середньодобові систолічний та діастолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.; САТд і ДАТд – середньоденний систолічний та діастолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.; САТн і ДАТн – середньонічний систолічний та діастолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.

Пацієнти з САРГ відрізнялися суттєво від хворих на ГХ збільшеною варіабельністю САТс і ДАТс – на 13,6 % і 29,5 % відповідно (p<0,05 і p<0,001), а також варіабельністю середньоденного САТ і ДАТ (SD САТд і SD ДАТд) – на 15,4 % і 48,5 % відповідно (p<0,05 і p<0,01).

Така змінена варіабельність АТ впродовж доби відобразилась і добовими профілями АТ, а саме – при САГ домінували патологічні профілі АГ. Так, у хворих на ГХ (I група) 52,94 % осіб мали порушення циркадного ритму АТ. Серед них – 41,8 % хворих були “non dipper”, 5,88 % – “over dipper”, 5,88 % – “night peaker”. Пацієнтів II групи (САГ) за профілем АГ розподіляли наступним чином: 33,33 % – “non dipper”, 9,52 % – “over dipper”, 28,57 % “night peaker”. У загаль-

ному 71,42 % хворих II групи мали порушення циркадного ритму, що є на 18,48 % більше, аніж у пацієнтів I групи.

Ендотелій судин на сьогодні розцінюють як ще один орган-мішень, який найшвидше і найбільш виражено страждає від навантаження підвищеним АТ [20], а ендотеліальна дисфункція (ЕД) – як початкова ланка кардіоваскулярного континууму, що призводить до розвитку гіпертензивного нефросклерозу і зростання ризику серцево-судинних ускладнень [18, 14, 2, 1]. Ми встановили різницю між показниками ендотеліально функції у хворих обох груп (табл. 1). Так, серед хворих на ЕГ ЕД було виявлено у 86,7 % осіб, серед пацієнтів із САРГ – у 97,3 % осіб. У пацієнтів II групи

Таблиця 1. Стан ендотеліально дисфункції у пацієнтів з артеріальною гіпертензією

	Здорові	Пацієнти з есенціальною гіпертензією	Пацієнти з симптоматичною артеріальною ренопаренхімною гіпертензією
Ендотелійзалежна вазодилатація, %	15,57±0,93	8,14±0,35#	7,29±0,23#*

Примітки: * – достовірність порівняно в обох підгрупах (p<0,05); # – достовірність порівняно з КГ (p<0,001).

ЕД була вираженіша. Приріст діаметру плечово артерії (ПА) був на 13,4 % меншим, аніж у хворих на ЕГ. Порівняно з КГ цей показник був меншим на 43,5 % у хворих I групи та на 50 % у пацієнтів II групи. ЕЗВД була меншою у пацієнтів із САРГ на 11,65 % ($p < 0,05$), аніж у хворих на ЕГ.

Отже, значна більшість пацієнтів з АГ мають порушення процесів релаксації судин. Проте саме хворі на САРГ мають вираженіші порушення функції ендотелію, аніж пацієнти з ЕГ. Цікавим є той факт, що у досліджуваних не виявлено достовірно значимо зміни ендотелійнезалежно вазодилатації.

В останні роки науковці активно вивчають стан судинно стінки сонних артерій. Визначено, що товщина комплексу інтима-медія (ТІМ) є чітким сонографічним критерієм поширеності атеросклеротичного процесу і водночас маркером пошкодження органів-мішеней та ймовірного розвитку судинно поді у пацієнтів з АГ [15]. Так, у нашому дослідженні хворі на САРГ демонстрували вираженіше ремоделювання стінки СА, аніж пацієнти з ЕГ, а саме – більшу ТІМ ($1,146 \pm 0,013$ мм проти $1,128 \pm 0,019$ мм ($p < 0,05$). Збільшення ТІМ є адаптаційною відповіддю судин на АГ та перевантаження об'ємом [12]. А більші зміни у пацієнтів II групи вказують на пришвидшене "старіння" стінки судин, як наслідок більш прогресуючого розвитку атеросклерозу і, відповідно, про більшу ймовірність розвитку у них ішемічних розладів мозкового кровообігу. Очевидно, у даній ситуації відіграють роль не тільки рівні АТ (хворі були рандомізовані по рівнях АТ), а також і профіль АГ. Власне наявність у осіб II групи переважання патологічних профілів – "non dipper" і "night peaker" веде до круглодобового "перевантаження тиском" і відповідно до вираженіших структурних змін стінки сонних артерій.

При аналізі величини екскреції мікроальбуміну з сечею (МАУ) виявлено, що лише у половини хворих на ГХ та близько третини пацієнтів з САРГ мають нормальний рівень – до 30 мг/добу. Установлено до-

стовірно вищі рівні МАУ у пацієнтів обох груп порівняно з КГ ($p < 0,001$) – в 3,35 раза у хворих I групи і в 6,62 раза – у пацієнтів II групи. Крім цього, у пацієнтів із САРГ МАУ була вищою на 43,6 %, аніж у хворих на ЕГ ($p < 0,01$).

За результатами проведеного обстеження пацієнтів виявлено, що в сироватці крові вміст СРП у всіх пацієнтів із АГ перевищував рівні здорових ($p < 0,001$). Установлено різницю між рівнями СРП залежно від етіології АГ. Так, у пацієнтів із САРГ цей показник був майже на третину вищим, ніж у хворих на ГХ – ($5,99 \pm 0,18$) мг/мл проти ($7,74 \pm 0,12$) мг/мл ($p < 0,01$). Наявність підвищеного рівня цього показника у хворих на АГ пов'язана з системним запальним процесом стінки судин. Ще вищий його рівень у пацієнтів з САРГ вказує на те, що у таких осіб має значення не тільки стан судинно стінки, але й запальні зміни з боку самих нирок.

Виявлено пряму кореляційну залежність між віком пацієнтів і рівнем СРП ($r = 0,35$, $p < 0,01$) у пацієнтів з ГХ, що не є характерним для осіб II групи. Прямий кореляційний зв'язок між рівнем СРП та МАУ більше виражений у пацієнтів з САРГ ($r = 0,24$, $p < 0,05$ та $r = 0,54$, $p < 0,01$ відповідно), між рівнем СРП та ЗХ, навпаки, у хворих на ГХ ($r = 0,56$, $p < 0,01$ та $r = 0,31$, $p < 0,05$ відповідно). Також наявна зворотна кореляційна залежність між рівнем ендотелійзалежно вазодилатації та СРП у пацієнтів обох груп ($r = 0,41$, $p < 0,01$ та $r = 0,52$, $p < 0,01$ відповідно). Цікавим теж є той факт, що установлена пряма кореляційна залежність між ТІМ СА і СРП характерна лише для хворих на ГХ ($r = 0,48$, $p < 0,01$).

Зміни рівня СРП після прийому впродовж року аторвастатину представлено на рисунку 2, з якого можна зробити висновок, що аторвастатин володіє здатністю знижувати рівень СРП, що є, очевидно, проявом його протизапально ді. Адже досягнуто корекції СРП практично у всіх пацієнтів, що приймали даний препарат, при незмінних його рівнях на фоні базово антигіпертензивно терапі. Крацше корекції цього гострофазового показника зазнали все ж таки пацієнти з САРГ – на 18,3 % та на 23,6 % відповідно для дози аторвас-

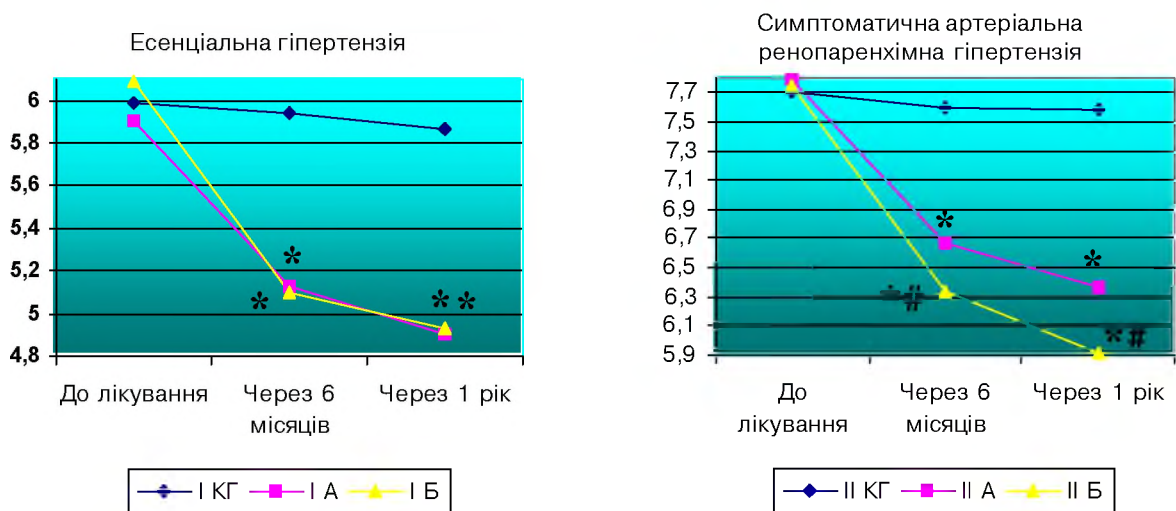


Рис. 2. Рівень СРП у хворих на есенціальну та симптоматичну артеріальну ренопаренхімну гіпертензію під впливом лікування аторвастатином, мг/л.

Примітки: * – достовірність порівняно з КГ ($p < 0,001$);
– достовірність порівняно в обох групах ($p < 0,05$).

татину 10 мг та 20 мг через 1 рік прийому препарату ($p < 0,001$). Хоча слід відмітити, що суттєві зміни відбулися уже через 6 місяців прийому препарату у хворих обох груп ($p < 0,01$). Відмічено також зниження рівня СРП у пацієнтів із нормальним рівнем загального холестерину (ЗХ), ліпопроте дів низько щільності (ЛПНЩ). Очевидно, здатність аторвастатину до зниження рівня СРП є проявом його протизапально ді, є наслідком не ліпідознижуючого (плейотропного) механізму.

Отже, слід відмітити, що зменшення запалення може змінити перебіг артеріально гіпертензії, особливо у пацієнтів із САРГ. Через 6 місяців лікування відмічено тенденцію до більшого зниження АТ у пацієнтів, котрі на тлі базово терапі отримували 20 мг аторвастатину. А через 12 місяців лікування виявлено достовірний додатковий депресорний ефект у цієї ж категорії

хворих: для САТ – на 24,2 % і 22,2 % відповідно у пацієнтів із ГХ та САРГ порівняно з вихідними даними ($p < 0,001$) та для ДАТ – відповідно на 14,9 % і 13,5 % ($p < 0,001$).

Також виявлено позитивний вплив аторвастатину на функцію ендотелію у всіх пацієнтів із АГ, незалежно від патогенезу, хоча при аналізі динаміки показника ЕЗВД не виявлено суттєво різниці між групами через 6 місяців (рис. 3). Ймовірно, що через такий інтервал часу покращання ендотеліально функції настає за рахунок зниження АТ під впливом базисно антигіпертензивно терапі. А через 12 місяців лікування відмічається чітка тенденція до виразнішого збільшення показника ЕЗВД у підгрупах, які на тлі антигіпертензивного лікування отримували аторвастатин у різних дозах.

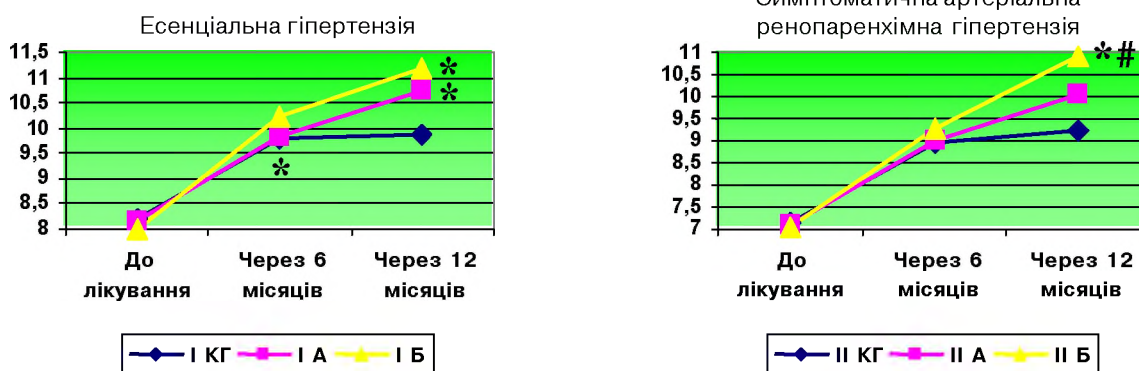


Рис. 3. Ендотелійзалежна вазодилатація у хворих на есенціальну та симптоматичну артеріальну ренопаренхімну гіпертензію під впливом лікування аторвастатином, %.

Примітки: * – достовірність порівняно з КГ ($p < 0,001$);

– достовірність порівняно в обох групах ($p < 0,05$).

Так, у хворих на ЕГ через 12 місяців лікування досягнуто покращання ЕЗВД на 31,8 % та 39,75 % порівняно з вихідними даними на тлі приєднання до базово терапі 10 та 20 мг аторвастатину відповідно ($p < 0,001$) (рис. 3). У той час у осіб I КГ лише на 20,1 %. Суттєвішими були зміни ЕЗВД у пацієнтів із САРГ. На тлі річного прийому 20 мг даного препарату у комбінації з антигіпертензивною терапією відмічено збільшення ЕЗВД вдвічі (на 55,2 % від вихідних даних) і практично в 2 рази більше, ніж у пацієнтів, що отримували лише базову терапію, у котрих цей показник зріс на 29,2 % від вихідних даних. Менш вираженими, але достовірними, були ендотелійзалежні процеси вазодилатації на тлі прийому 10 мг аторвастатину (на 41,5 %) порівняно з хворими II КГ ($p < 0,001$).

У пацієнтів, що отримували лише антигіпертензивну терапію, зафіксовано збільшення ТІМ на $(0,0394 \pm 0,0066)$ см та $(0,0441 \pm 0,0049)$ см відповідно у I та II групах. За рік спостереження за хворими на АГ виявлено зміни структури стінки сонних артерій. Очевидним є той факт, що у пацієнтів із САРГ ТІМ збільшилася на 11,9 %, що було більше, ніж у хворих на ЕГ, що свідчить про пришвидшення прогресування атеросклерозу за наявності ураження нирок. При комбінації базово терапі з аторвастатином прослідковується чітке сповільнення наростання ТІМ СА у досліджуваних осіб. Цей процес можна вважати дозозалежним, оскільки при прийомі

10 мг препарату виявлено тенденцію до приросту ТІМ. У той же час при прийомі 20 мг препарату зафіксовано значне зниження швидкості прогресування каротидного атеросклерозу. Так, у пацієнтів з ЕГ приріст ТІМ становив лише 0,005 см/рік, в осіб, хворих на САРГ – 0,008 см/рік, що є практично у 9 та 7 разів менше, ніж у групах контролю. Схожі дані було отримано і в дослідженні HPS, де було показано, що в групі хворих, які отримували статини, вдвічі рідше виникала необхідність проводити каротидну ендартеректомію [6]. Довказано є властивість статинів знижувати ризик інсультів на 19–28 % (дослідження 4S, LIPID, HPS, TNT, SPARCL). Найімовірніше цей ефект аторвастатину прямо пов'язаний із гіполіпідемічною дією, хоча має значення також і контроль АТ, і вплив на ЕД, і протизапальна дія препарату.

За час проведеного лікування досягнуто також і зменшення рівня МАУ у всіх групах пацієнтів. Так, у хворих, котрі отримували лише антигіпертензивну терапію, цей показник знизився на 21,97 % та 23,5 % відповідно у пацієнтів I та II груп за 12 місяців лікування. При поєднанні базово терапі з різними дозами аторвастатину цей ефект був вираженіший, особливо у пацієнтів із САРГ. Так, достовірного зниження рівня МАУ порівняно з особами КГ було досягнуто у хворих, котрі отримували впродовж року більшу дозу препарату – 20 мг, а саме – на 33,8 % у хворих на ЕГ ($p < 0,001$) порівняно з

вихідними даними ($p < 0,001$) та на 40,6 % у пацієнтів із САГ ($p < 0,001$), що є практично у 1,5 та в 2 рази більше, аніж у пацієнтів обох КГ.

Отже, включення аторвастатину до стандарту лікування хворих на ЕГ є актуальним на сьогодні, адже за результатами дослідження NHAMES (2006) лише у кожного десятого пацієнта з АГ контролюють рівень ліпідів [16]. Завдяки своїм плеiotропним ефектам – протизапальним внаслідок пригнічення синтезу прозапальних цитокінів, покращання функції ендотелію внаслідок збільшення синтезу оксиду азоту і пригнічення секреції ендотеліну-1 (Кравченко), зменшення рівня МАУ шляхом уповільнення проліферації мезангіальних клітин і зниження внутрішньоклубочкового тиску, додатковому гіпотензивному ефекту, а також позитивному впливу на ремоделювання судинної стінки – досліджуваний препарат не тільки змінює перебіг АГ, але й попереджує прогресування серцево-судинного континууму і розвиток ускладнень з боку органів-мішеней.

ВИСНОВКИ 1. Пацієнти з АГ мають підвищений рівень СРП незалежно від етіології. Вищі рівні цього показника зафіксовано у пацієнтів із САГ.

2. Аторвастатин при тривалому прийомі (6 міс. – 1 рік) ефективно знижує рівень СРП на 18,2 % та 23,6 % у обох підгрупах відповідно. Цей ефект є незалежним від зниження рівня ліпідів.

3. Аторвастатин володіє додатковою депресорною дією.

4. Крім того, даному препарату властива здатність нормалізувати порушення ендотеліальної функції – на 40 % і 55 % відповідно у пацієнтів I та II груп.

5. Аторвастатин проявляє виражений нефропротекторний ефект, який заключається у зниженні рівня МАУ на 33,8 % у пацієнтів із ЕГ та на 40,6 % у хворих на САГ при річному прийомі препарату на тлі базової антигіпертензивної терапії.

6. Аторвастатину характерна вазопротекторна дія – зниження швидкості прогресування каротидного атеросклерозу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Agewall S. Atorvastatin normalizes endothelial function in healthy smokers / S. Agewall, A. Hernberg // *Clinical Science*. – 2006. – Vol. 11. – P. 87–91.
2. Chronic kidney disease: common, harmful, and treatable – World Kidney Day 2007 / [A.S. Levey, S.P. Andreoli, T. DuBose et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. Vol. 18. – P. 374–378.
3. Factors underlying the increase in carotid intima-media thickness in borderline hypertensives / [P. Pauletto, P. Palantini, S. Da Ros et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1999. – Vol. 19. – P. 1231–1237.
4. Low-grade inflammation and microalbuminuria in hypertension / [R. Pedrinelli, G. Dell’Omo, V. Di Bello et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. – Vol. 24(12). – P. 2414–2419.
5. Munford R.S. Statins and the Acute-Phase Response / Munford R.S. // *N. Eng. J. Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 2016–2018.
6. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis; systematic review and up-to-date meta-analysis / [P. Amarenco, J. Labreuche, P. Lavallee et al.] // *Stroke*. – 2004. – Vol. 35. – P. 2902–2909.
7. Амосова Е.Н. Новые возможности снижения кардиоваскулярного риска у больных с артериальной гипертензией / Е.Н. Амосова // *Український кардіологічний журнал*. – 2006. – № 1. – С. 19–25.
8. Визир В.А. Особенности провоспалительной активации у больных с артериальной гипертензией, ассоциированной со стенокардическим поражением брахиоцефальных артерий / В.А. Визир, А.Е. Березин // *Український кардіологічний журнал*. – 2007. – № 2. – С. 56–61.
9. Визир В.А., Березин А.Е. Иммунопатология атеросклероза. Значение биологических маркеров в оценке кардиоваскулярного риска / В.А. Визир, А.Е. Березин // *Український медичний часопис*. – 2010. – № 2(76). – С. 1–8.
10. Жарінов О.Й. Ризик серцево-судинних подій у хворих з артеріальною гіпертензією та ураженням нирок / О.Й. Жарінов // *Артеріальна гіпертензія*. – 2008. – № 1. – С. 99–101.
11. Зависимость между уровнем артериального давления, метаболическим статусом, выраженностью системного воспаления и оксидантного стресса у больных с артериальной гипертензией / Т.В. Талаева, И.М. Горбась, И.П. Смирнова [и др.] // *Український кардіологічний журнал*. – 2009. – № 6. – С. 36–40.
12. Кішко Р.М. Ремоделирование артерий у пацієнтів із хронічною хворобою нирок III стадії / Р.М. Кішко, О.Г. Тимченко // *Український журнал нефрології та діалізу*. – 2006. – № 2 (10). – С. 8–11.
13. Кравченко И.Г. Гиполипидемическая эффективность аторвастатина и состояние эндотелиальной дисфункции у больных с ХСН ишемического генеза / И.Г. Кравченко, М.Э. Черненко // *Український терапевтичний журнал*. – 2009. – № 4. – С. 11–14.
14. Кузьмина Н.В. Функциональное состояние сосудистого эндотелия у больных гипертонической болезнью / Н.В. Кузьмина, В.К. Серкова // *Український терапевтичний журнал*. – 2008. – № 2. – С. 21–27.
15. Мищенко Т.С. Утолщение комплекса интимы-медиа внутренней сонной артерии как предиктор ишемического инсульта / Т.С. Мищенко, Е.В. Песоцкая // *Практична ангіологія*. – 2007. – № 6 (11). – С. 30–32.
16. Может ли приверженность к антигипертензивной терапии способствовать повышению compliance к лечению статинами / R.H. Chapman, E.M. Pelletier, P.J. Smith [et al.] // *Здоров’я України*. – 2010. – № 10 (239). – С. 3–6.
17. Насонов Е.Л. С-реактивный белок – маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные) / Е.Л. Насонов, Е.В. Панюкова, Е.Н. Александрова // *Кардиология*. – 2002. – № 7. – С. 53–62.
18. Патологические аспекты нарушения функционального состояния почек при гипертонической болезни – роль дисфункции сосудистого эндотелия / О.В. Коркушко, В.А. Визир, Р.Л. Кулинич [и др.] // *Кровообіг та гемостаз*. – 2008. – № 2. – С. 39–43.
19. Роль перекисного окисления ліпідів у патогенезі артеріальної гіпертензії / І.С. Чекман, Н.О. Дацюк, О.М. Лукянова [та ін.] // *Ліки України*. – 2008. – № 6 (122). – С. 76–81.
20. Тверетінов О.Б. Вплив комбінованої терапії з включенням симвастатину на стан ендотелію у хворих із артеріальною гіпертензією у поєднанні з ішемічною хворобою серця / О.Б. Тверетінов, О.Є. Зайченко, В.І. Молодан // *Український терапевтичний журнал*. – 2008. – № 4. – С. 16–19.

Отримано 18.11.10