

МОНО- ИЛИ КОМБИНИРОВАННАЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И УМЕРЕННЫМ РИСКОМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ:

ЧТО ЛУЧШЕ?

Обследование и лечение проведено 75 пациенткам с АГ в возрасте 48–51 года (Me 50,0 года [25%; 75%: 48,0; 52,0 года]), у которых, по данным клинико-лабораторного и инструментального обследования, была диагностирована гипертоническая болезнь (ГБ) I–II стадии, 1–2 степени, с длительностью заболевания, не превышающей 5 лет (Me 1 год [25%; 75%: 1; 3 года]) и умеренным риском ССО по шкале SCORE. Все пациентки находились в периоде перименопаузы, подтвержденной, наряду с клиническими данными, результатами гормонального статуса. На фоне 14-недельного лечения монотерапией лозартаном или рамиприлом или комбинацией одного из блокаторов РААС с низкодозовым комбинированным препаратом, содержащим бисопролол и гидрохлоротиазид, было достигнуто целевое АД и улучшение функционального состояния сосудистого эндотелия и почек. Это проявилось достоверным снижением уровня АУ и концентрации АДМА, значительно превышающих референсные значения в исходном состоянии. Более выраженный органопротективный эффект был в группе пациенток, получающих комбинированную антигипертензивную терапию.

Ключевые слова: артериальная гипертония, женщины в перименопаузе, монотерапия, комбинированная терапия, блокаторы РААС, дисфункция эндотелия, нефропротекция.

R.I. STRYUK, MD, Prof., Y.V. BRYTKOVA, MD, O.V. TATARINOVA

Evdokimov Moscow State Medical and Stomatologic University of the Ministry of Health of Russia

MONO- OR COMBINED ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN WOMEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND MODERATE RISK OF CARDIOVASCULAR DISEASES: WHAT'S BETTER?

The study included 75 women with arterial hypertension, aged 48-51 years (Me 50,0 years [25%; 75%: 48,0; 52,0 years]), who according to the clinical laboratory and instrumental examination was diagnosed essential hypertension (EH) I–II stage of 1–2 degrees. The duration of arterial hypertension did not exceed 5 years (Me 1 year [25%; 75%: 1; 3 years]) and all women had moderate risk of cardiovascular complications on the SCORE scale. All patients were in the perimenopausal period, confirmed by laboratory of hormonal status. After 14 weeks of monotherapy losartan or ramipril or combination with one of RAAS blockers and bisoprolol with low-dose hydrochlorothiazide was achieved target blood pressure and improvement of endothelial and kidney function, which was manifested by decrease in the level of albuminuria and ADMA concentration, significantly exceeding the reference values in the initial state. More pronounced organoprotective effect was in the group of women, receiving combined antihypertensive therapy.

Keywords: arterial hypertension, perimenopausal women, monotherapy, combination therapy, RAAS blockers, endothelial dysfunction, nephroprotection.

Артериальная гипертония (АГ) является одним из самых распространенных заболеваний в мире, регистрируется более чем у 1/4 женского населения, и с возрастом ее частота возрастает [1–3]. С наличием АГ связано значительное число инвалидизирующих и фатальных осложнений. Так, в Европе 55% женщин умирают от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), что значительно выше по сравнению с мужчинами (43%). Если рассматривать структуру смертности, то на долю ИБС среди женщин приходится 23% смертей, на долю инсульта – 18%, других ССЗ – 15%, в то время как среди мужчин эти показатели составляют 21, 11 и 11%

соответственно [4]. Исследователи отмечают, что в пожилом возрасте у женщин по сравнению с мужчинами АГ является сильным предиктором коронарного риска [5]. Кроме того, показано, что у женщин, у которых становление АГ приходится на период перименопаузы, высокий коронарный риск ассоциируется с 10-кратным увеличением смертности от сердечно-сосудистой патологии [6]. Стремительный рост ССЗ у женщин с периода перименопаузы во многом связан с физиологическим снижением уровня эстрогенов и прогестерона, которые, как известно, оказывают благоприятные положительные эффекты на нейрогуморальные факторы, регулирующие функцию

сердечно-сосудистой системы: снижают активность симпатико-адреналовой системы, стимулируют выработку эндотелием оксида азота и простациклина, уменьшают образование ангиотензина II и экспрессию рецепторов 1-го типа к нему, снижают уровень эндотелина-1 и активность ангиотензинпревращающего фермента. Эстрогены положительно влияют на параметры гемостаза, уменьшая агрегационную активность тромбоцитов, уровень ингибитора активатора плазминогена-1, фактора фон Виллебранда, плазминогена, антитромбина III и фибриногена, способствуют снижению атерогенных фракций холестерина и повышению липопротеидов высокой плотности [7–10]. Этот физиологический эстрогеновый дефицит способствует раннему развитию АГ с вовлечением в патологический процесс органов-мишеней, в связи с чем приобретает большое значение, наряду с коррекцией модифицируемых факторов риска ССЗ (низкая физическая активность, ожирение, атерогенная дислипидемия, нарушение углеводного обмена и др.), раннее назначение адекватной антигипертензивной терапии, которая будет не только приводить к снижению АД до целевого уровня, но и обладать органопротективными эффектами.

Целью настоящего исследования стала оценка клинической эффективности моно- и комбинированной антигипертензивной терапии у женщин с АГ в условиях физиологического эстрогенового дефицита и умеренным риском сердечно-сосудистых осложнений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследование и лечение проведено 75 пациенткам с АГ в возрасте 48–51 года (Ме 50,0 года [25%; 75%: 48,0; 52,0 года]), подписавших информированное согласие на участие в исследовании, которые по данным анамнеза и в соответствии с рекомендациями (The Stages of Reproductive Aging Workshop +10 (2012) находились в периоде перименопаузы [11]. У всех женщин по результатам клинико-лабораторного и инструментального обследования была диагностирована гипертоническая болезнь (ГБ) I–II стадии, 1–2 степени (ВОЗ/МОАГ, 2013), с длительностью заболевания, не превышающей 5 лет (Ме 1 год [25%; 75%: 1; 3 года]). С учетом стратификации общего сердечно-сосудистого риска по системе SCORE большинство пациенток (68 человек, 91%) были отнесены к категории умеренного риска и 7 (9%) женщин – к категории высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Группу контроля составили 30 практически здоровых женщин того же возраста.

Всем пациенткам, наряду с изучением данных анамнеза и физикальным обследованием, проводили суточное мониторирование артериального давления (СМ АД) на аппарате CardioTens (Meditech Ltd, Венгрия). Регистрацию АД осуществляли с интервалом в 15 минут в период бодрствования (с 7 до 23 часов) и 30 минут в период сна (с 23 до 7 часов). Анализировали следующие показатели: средние цифры систолического и диастолического АД в дневные (САД_д, ДАД_д) и ночные (САД_н,

ДАД_н) часы, максимальное систолическое (САД_м) и диастолическое (ДАД_м) АД, временной гипертонический индекс систолического (САД_{вр}) и диастолического (ДАД_{вр}) АД, среднюю частоту сердечных сокращений (ЧСС). В сыворотке крови, взятой утром натощак из локтевой вены в вакутейнеры, определяли с помощью автоматического анализатора KONE ULTRA холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), глюкозу, креатинин. Уровень асимметричного диметиларгинина (АДМА) исследовали количественным методом твердофазного иммуноферментного анализа набором ADMA direct ELISA Kit (ELISA, США) на иммуноферментном планшетном ридере «Униплан» производства фирмы «ПИКОН» (Москва). Основываясь на внутренних исследованиях образцов, взятых у практически здоровых людей, было установлено среднее значение для АДМА $0,45 \pm 0,19$ мкмоль/л. У всех женщин, включая группу контроля (30 человек), твердофазным хемилюминесцентным иммуноферментным методом определяли содержание эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). В утренней порции мочи на аппарате HemoCue Albumin 201 методом иммунохимической реакции определяли уровень альбуминурии (АУ). По условиям метода считали нормой АУ < 20 мг/л.

Все пациентки до включения в исследование постоянно не принимали антигипертензивные препараты, изредка при повышении АД использовали короткодействующие антагонисты кальция или каптоприл. После обследования методом простой рандомизации всем пациенткам на первом этапе назначали либо лозартан в дозе 50 мг/сут, либо рамиприл в дозе 5 мг/сут. Каждые 2 нед. на последующих визитах оценивали самочувствие, клиническое состояние, уровень АД и ЧСС. При уровне АД более 140/90 мм рт. ст. увеличивали дозу лозартана до 100 мг/сут, рамиприла до 10 мг/сут. В последующие 2 нед. при сохранении АД выше целевого уровня к лечению добавляли препарат, содержащий комбинацию бисопролола 5 мг в сочетании с гидрохлоротиазидом 6,25 мг. Повторные осмотры осуществляли через каждые 2 нед., при необходимости дозы препаратов корректировали в зависимости от уровня АД, к 14-й нед. оказалось, что 23 пациентки с ГБ I–II ст. 1 степени получали монотерапию лозартаном 25–100 мг/сут или рамиприлом 2,5–10 мг/сут, и они составили 1 группу, у 52 пациенток с ГБ I–II ст. 2 степени (2 группа) целевые значения АД были достигнуты при назначении комбинации бисопролола и гидрохлоротиазида с лозартаном 50–100 мг/сут или бисопролола и гидрохлоротиазида с рамиприлом 2,5–10 мг/сут.

Все лабораторные и инструментальные обследования осуществляли до лечения и через 14 нед. на фоне антигипертензивной терапии.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). При непараметрическом распределении признака рассчитывали медиану (Ме) и интерквартильный размах (25–75%). Для сравне-

Таблица 1. Возраст и показатели гормонального фона обследуемых пациенток (Ме(25%; 75%))

Параметры	1 группа (n = 23)	2 группа (n = 52)	Контрольная группа (n = 30)	Референсные величины
Возраст, лет	50 (48; 52)	50 (48; 51)	49 (48; 52)	-
Эстрадиол, пмоль/л	50 (27,8; 81,2)	38,8 (35,2; 58,1)	50 (36,4; 47,5)	Фолликулярная фаза 68–1269 Овуляторная фаза 131–1655 Лютеиновая фаза 91–861 Постменопауза < 73
ФСГ, мЕд/мл	36,7 (9,0; 64,6)*	36,2 (16,3; 53,4)*	11,9 (4,74; 31,8)	Фолликулярная фаза 1,37–9,9 Овуляторная фаза 6,17–17,2 Лютеиновая фаза 1,09–9,2 Постменопауза 19,3–100,6

* p < 0,05 по сравнению с 3 группой.

Таблица 2. Результаты СМ АД в группах обследованных до начала лечения и на фоне 14-недельной антигипертензивной терапии (Ме [25%; 75%])

Показатели	Пациентки с АГ, получающие монотерапию (n = 23)		Пациентки с АГ, получающие комбинированную терапию (n = 52)	
	Исходно	Через 14 нед. терапии	Исходно	Через 14 нед. терапии
ЧСС, уд/мин	78 (72; 80)	76 (70; 78)	76 (74; 80)	75 (72; 78)
ГИ САД, %	63 (41; 81)	16 (4; 20)**	60 (49; 90)	20 (8; 25)**
ГИ ДАД, %	51 (43; 73)	17 (6; 15)**	57 (46; 81)	18 (10; 22)**
Ср САД _{дн} , мм рт. ст.	144 (137; 151)	120 (117; 121)**	147 (140; 156)	122 (120; 126)**
Ср ДАД _{дн} , мм рт. ст.	85 (81; 90)	75 (72; 81)**	87 (84; 98)	79 (72; 88)*
Ср САД _н , мм рт. ст.	129 (119; 136)	109 (105; 118)**	124 (112; 135)	111 (109; 116)**
Ср ДАД _н , мм рт. ст.	75 (66; 79)	66 (60; 70)**	79 (68; 80)	69 (62; 71)*
САД _{макс} , мм рт. ст.	177 (165; 184)	151 (143; 170)*	188 (170; 197)	157 (148; 166)*
ДАД _{макс} , мм рт. ст.	114 (103; 125)	93 (90; 102)**	116 (109; 120)	97 (91; 108)**
СИ САД, %	12 (10; 14)	12 (10; 16)	10 (8; 13)	14 (9; 15)
СИ ДАД, %	16 (10; 22)	16 (13; 23)	18 (12; 21)	13 (10; 18)

* p < 0,05; ** p < 0,001 – до и на фоне антигипертензивной терапии.

Таблица 3. Количество пациенток с АГ с альбинурией исходно и на фоне моно- и комбинированной антигипертензивной терапии (χ^2 , p)

Показатели	Пациентки с АГ, получающие монотерапию (n = 23)			Пациентки с АГ, получающие комбинированную терапию (n = 52)			χ^2 , p исх.	χ^2 , p через 14 нед.
	Исходно	Через 14 нед.	p	Исходно	Через 14 нед.	p		
АУ, мг/л повышен	10 (43%)	6 (26%)	1,895 0,169	25 (48%)	10 (19%)	6,919 0,009	0,014 0,907	8,441 0,004
АУ, мг/л норма	13 (57%)	17 (74%)		27 (52%)	42 (81%)			

ния результатов двух зависимых групп использовали критерий Вилкоксона. Для анализа связанных измерений в случае изменения реакции с помощью дихотомической переменной использовали критерий Мак-Немара. Качественные признаки описаны абсолютными и относительными (проценты) частотами. Оценка межгрупповых различий по качественным порядковым и бинарным признакам проводилась с использованием критерия χ^2 . Различие считали достоверным при p < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По возрасту и гормональному статусу, который соответствовал периоду перименопаузы, пациентки всех трех групп, включая контрольную, были сопоставимы, хотя у пациенток с АГ концентрация ФСГ была достоверно выше по сравнению с группой контроля (табл. 1).

На фоне проводимой антигипертензивной терапии к концу периода наблюдения в обеих группах пациенток произошло снижение АД до целевого уровня (табл. 2).

Обращает внимание отсутствие динамики СИ САД и ДАД в обеих группах пациенток, что, на наш взгляд, может быть связано с незначительной продолжительностью заболевания и отражать этап становления АГ.

На момент включения в исследование почти у половины пациенток (35 человек, 48%) определялась АУ, уровень которой превышал референсные значения. На фоне лечения произошла положительная динамика как в количестве пациенток с АУ, так и в средних значениях уровня АУ. Наиболее выраженные изменения были отмечены на фоне комбинированной антигипертензивной терапии: в этой группе в 2,5 раза уменьшилось количество пациенток с повышенным уровнем АУ против двух раз – у пациенток на фоне монотерапии, хотя до начала лечения обе группы наблюдения были сопоставимы ($\chi^2 = 0,014$; p = 0,907) (табл. 3).

Средние значения уровня АУ в обеих группах в 20 раз превышали физиологические значения экскреции альбумина с мочой, свидетель-

ствую, с одной стороны, о дисфункции эндотелия, с другой – о вовлечении в патологический процесс почек – органа-мишени при АГ. К концу периода наблюдения в обеих группах, но особенно во второй, средние значения уровня АУ достоверно снизились, отражая органопротективный эффект проводимой антигипертензивной терапии (рис. 1).

Другой важный параметр, отражающий дисфункцию эндотелия, – АДМА был повышен у всех пациенток с АГ и достоверно почти в одинаковой степени снизился в обеих группах на фоне как моно-, так и комбинированной антигипертензивной терапии, хотя референсные значения этого показателя к концу периода наблюдения не были достигнуты (рис. 2).

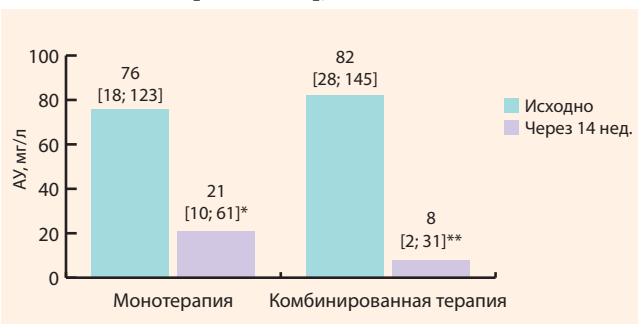
Такая положительная динамика уровня АУ и АДМА у пациенток с АГ на ранних этапах ее развития – этапе становления заболевания – обусловлена органопротективным эффектом сосудистого эндотелия, который в настоящее время рассматривают в качестве органа-мишени при АГ, и улучшением функционального состояния почек.

ОБСУЖДЕНИЕ

Рассматривая вопросы рациональной фармакотерапии АГ, эксперты Европейского общества кардиологов провозгласили важный тезис, обозначенный в последнем варианте клинических рекомендаций по ведению больных с АГ как «поворот в сторону взвешенного консерватизма», что касается как целевых уровней АД, так и персонализированного подхода к назначению антигипертензивной терапии [12]. Выбор рациональной фармакотерапии по-прежнему определяется с учетом демографических параметров, факторов риска (ФР) и ассоциированных клинических состояний, а также степени поражения органов-мишеней и суммарного риска ССО. Медикаментозная антигипертензивная терапия предусматривает проведение монотерапии пациентам с низким или умеренным риском ССО, однако даже при АГ 1–2 степени с недавним анамнезом заболевания, как

видно из данных, представленных в нашей работе, таких пациенток мало, поскольку чаще всего в популяции в целом встречается 2 и более ФР, что по шкале SCORE соответствует среднему и/или более высокому риску ССО, при котором настоятельно рекомендован ранний переход на комбинированную терапию как безоговорочный путь к успеху лечения. Результаты проведенного нами исследования продемонстрировали, что как монотерапия блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), так и комбинация блокаторов РААС с низкодозовым комбинированным препаратом у пациенток с АГ 1–2 степени и с умеренным риском ССО способствовала не только достижению целевых уровней АД, но и обладала выраженным органопротективным эффектом. Это проявилось в положительной динамике параметров, отражающих функциональное состояние сосудистого эндотелия и почек, – уровня АУ и АДМА. Многие исследователи АУ расценивают как маркер начального периода почечной дисфункции и важный фактор риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний [13]. Кроме того, АУ считают ранним маркером эндотелиальной дисфункции. Полученное нами снижение уровня АУ и уменьшение числа пациенток с АУ в результате адекватной, особенно комбинированной, антигипертензивной терапии отражает органопротективный эффект препаратов, в первую очередь блокаторов РААС, гормоны которой способствуют изменению внутривисцеральной гемодинамики и структурному повреждению почечной паренхимы. Вследствие гиперактивации РААС возникает стойкая вазоконстрикция, гипертрофия, фиброз и ремоделирование артериальных сосудов, что приводит к поражению почечных клубочков и постепенному развитию гломерулосклероза [14, 15]. Кроме того, вазоактивные агенты, воспаление, механические и метаболические факторы способствуют образованию активных форм кислорода, что сопровождается снижением биодоступности оксида азота и в итоге усиливает реактивность клеток гладких мышц сосудов [16]. В этих условиях происходит повышение концентрации АДМА, который реализует свой

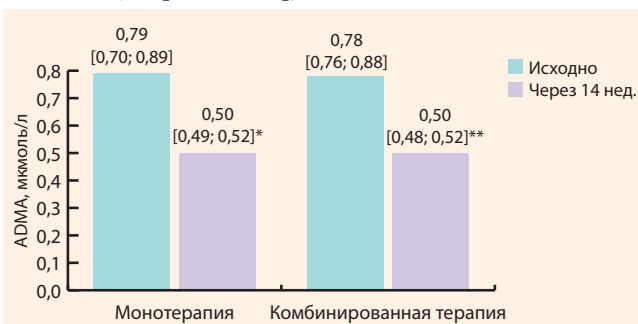
Рисунок 1. Динамика уровня альбуминурии у пациенток с АГ на фоне моно- и комбинированной антигипертензивной терапии Me [25%; 75%]



* $p < 0,05$ – до лечения и на фоне монотерапии;

** $p < 0,05$ – до лечения и на фоне комбинированной антигипертензивной терапии

Рисунок 2. Концентрация АДМА у пациенток с АГ на фоне моно- и комбинированной антигипертензивной терапии, (Me [25%; 75%])



* $p < 0,05$ – до лечения и на фоне монотерапии;

** $p < 0,05$ – до лечения и на фоне комбинированной антигипертензивной терапии

провоспалительный и профиброгенный потенциал путем накопления коллагена в клубочках и афферентных артериолах, увеличивая экспрессию эндостатина, способного взаимодействовать с экспрессируемыми почечными эндотелиоцитами [17]. Наряду с этим, АДМА, накапливающийся в сыворотке крови больных АГ, по мере ухудшения функции почек усиливает свой эндотелиотоксический потенциал, вызывая разобщение e-NOS, подавление выработки оксида азота и повышение синтеза супероксида [18, 19]. Как видно из полученных нами данных, в исходном состоянии у всех пациенток отмечалось повышение концентрации АДМА почти в 2 раза по сравнению с референсными значениями, что свидетельствует о раннем вовлечении в патологический процесс при АГ сосудистого эндотелия. В результате проведенного лечения концентрация АДМА в сыворотке крови в одинаковой степени снизилась у пациенток с АГ на фоне как моно-, так и комбинированной терапии. Необходимо подчеркнуть, что обе группы пациенток в качестве базовой терапии получали блокаторы РААС – лозартан или рамиприл и во второй группе наблюдения низкодозный препарат, содержащий бисопролол с гидрохлортиазидом. Полученные результаты о влиянии препаратов, блокирующих РААС, на функцию эндотелия как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии согласуются с данными, полученными ранее нами и другими авторами, показавшими способность и-АПФ и сартанов улучшать функцию сосудистого эндотелия [20, 21]. При этом многочисленные исследования показывают, что и-АПФ и сартаны по сравнению с

другими классами антигипертензивных препаратов оказывают более значительное влияние на функцию эндотелия [22, 23].

В группе пациенток, получающих комбинированную антигипертензивную терапию, динамика параметров, отражающих дисфункцию эндотелия и почек, носила более выраженный положительный характер

Таким образом, результаты проведенного нами исследования продемонстрировали раннее поражение органов-мишеней – почек и сосудистого эндотелия у женщин с непродолжительным анамнезом и ранними стадиями АГ, дебют которой приходится на период физиологического эстрогенового дефицита. Антигипертензивная терапия в виде монотерапии лозартаном или рамиприлом, так же как и комбинация блокаторов РААС с бисопрололом и гидрохлортиазидом, приводила к достижению целевого уровня АД у всех пациенток и способствовала улучшению функционального состояния сосудистого эндотелия и почек. Вместе с тем в группе пациенток, получающих комбинированную антигипертензивную терапию, динамика параметров, отражающих дисфункцию эндотелия и почек, носила более выраженный положительный характер, что делает оправданным раннее назначение такой терапии как с точки зрения антигипертензивного эффекта, так и с позиции улучшения сосудистого ремоделирования.



ЛИТЕРАТУРА

- Оганов Р.Г., Масляникова Г.Я. Гендерные различия кардиоваскулярной патологии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2012, 4(11): 101-104.
- Cheng S, Xanthakis V, Sullivan LM et al. Blood pressure tracking over the adult life course: patterns and correlates in the Framingham heart study. *Hypertension*, 2012, 60(6): 1393-1399.
- Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2014, 4: 4-14.
- European Cardiovascular Disease Statistics 2012 edition. В.: European Heart Network AISBL, 2012, 129.
- Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA*, 2007, 297: 611.
- Cornoni HJ, LaCroix AZ, Havlik RJ. Race and sex differentials in the impact of hypertension in the United States. The National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Followup Study. *Arch. Intern. Med.*, 1989, 149: 7805.
- Недогода С.В. Особенности патогенеза и лечения АГ у женщин. *Проблемы женского здоровья*, 2007, 1: 47-57.
- Баранова Е.И. Артериальная гипертензия в постменопаузе: патогенез и подходы к терапии. *Фарматека*, 2009, 12: 29-34.
- Глезер М.Г. Артериальная гипертензия: особенности течения и лечения у женщин. *Лечебное дело*, 2013, 1: 33-40.
- Архипова Л.В., Гуревич М.А. Особенности патогенеза и лечения артериальной гипертензии у женщин. *PMЖ*, 2015, 15: 870.
- Harlow SD, Gass M, Hall JE et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*, 2012, 19(4): 387-395.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2013, 34: 2159-2219.
- Klausen K, Scharling H, Jensen J. Very low level of microalbuminuria is associated with increased risk of death in subjects with cardiovascular or cerebrovascular diseases. *Intern. Med.*, 2006, 260(3): 231-237.
- Schmieder RE. End organ damage in hypertension. *Dtsch. Arztebl. Int.*, 2010, 107: 866-873.
- Mennuni S, Rubattu S, Pierelli G, Tocci G, Fofi C, Volpe M. Hypertension and kidneys: unraveling complex molecular mechanisms underlying hypertensive renal damage. *J. Hum. Hypertens.*, 2014, 28: 74-79.
- Touyz RM, Briones AM. Reactive oxygen species and vascular biology: implications in human hypertension. *Hypertens. Res.*, 2011, 34: 5-14.
- Németh B, Ajtay Z, Hejel L, Ferenci T, Ábrám Z, Murányi E et al. The issue of plasma asymmetric dimethylarginine reference range – A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0177493.
- Shin S, Thapa SK, Fung HL. Cellular interactions between L-arginine and asymmetric dimethylarginine: Transport and metabolism. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0178710.
- Zhang J, Bottiglieri T, McCullough PA. The Central Role of Endothelial Dysfunction in Cardiorenal Syndrome. *Cardiorenal Med.*, 2017, 7(2): 104-117.
- Стрюк Р.И., Брыткова Я.В., Гомова И.С., Татарнинова О.В. Нефропротективный эффект антигипертензивной терапии у женщин с артериальной гипертензией в перименопаузе. *Проблемы женского здоровья*, 2014, 9(2): 10-18.
- Ghiadoni L, Versari D, Magagna A et al. Ramipril dose-dependently increases nitric oxide availability in the radial artery of essential hypertension patients. *Journal of Hypertension*, 2007, 2(25): 361-366.
- Ghiadoni L, Magagna A, Versari D et al. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. *Hypertension*, 2003, 6(41): 1281-1286.
- Morimoto S, Yano Y, Maki K, Sawada K. Renal and vascular protective effects of telmisartan in patients with essential hypertension. *Hypertension Research*, 2006, 8(29): 567-572.