

Артериальная гипертензия в сочетании с избыточной массой тела и ожирением. Возможности комбинации амлодипина и лизиноприла

Часть 2. Антигипертензивные и органопротективные эффекты фиксированной комбинации амлодипин/лизиноприл у больных с артериальной гипертензией в сочетании с избыточной массой тела и ожирением

Ольга Дмитриевна Остроумова^{1,2*}, Алексей Иванович Кочетков¹,
Иван Иванович Копченков¹, Вера Михайловна Фомина¹

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова
Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

В статье рассмотрены возможности амлодипина, лизиноприла и их фиксированной комбинации с точки зрения антигипертензивного эффекта и органопротекции при сочетании артериальной гипертензии и ожирения. Обсуждаются «новые» факторы риска у пациентов с гипертонической болезнью, к числу которых, помимо ряда параметров артериального давления и его суточного профиля, в настоящее время относятся нарушение упруго-эластических и деформационных свойств миокарда левых отделов сердца и гипертрофию левого желудочка. Представлены современные данные о различных патофизиологических механизмах снижения жесткости сердечной мышцы и регресса гипертрофии миокарда на фоне применения блокаторов кальциевых каналов, а также ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, в частности, лизиноприла.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, суточное мониторирование артериального давления, гипертрофия миокарда левого желудочка, жесткость миокарда, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, амлодипин, лизиноприл.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Копченков И.И., Фомина В.М. Артериальная гипертензия в сочетании с избыточной массой тела и ожирением. Возможности комбинации амлодипина и лизиноприла. Часть 2. Антигипертензивные и органопротективные эффекты фиксированной комбинации амлодипин/лизиноприл у больных с артериальной гипертензией в сочетании с избыточной массой тела и ожирением. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2017;13(6):841-850. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-841-850

Arterial Hypertension in the Presence of Overweight and Obesity. The Capabilities of Amlodipine and Lisinopril Combination Part 2. Antihypertensive and Organoprotective Effects of Amlodipine/Lisinopril Fixed-Dose Combination in Patients with Arterial Hypertension in the Presence of Overweight and Obesity

Olga D. Ostroumova^{1,2*}, Alexey I. Kochetkov¹, Ivan I. Kopchjonov¹, Vera M. Fomina¹

¹ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Delegatskaya ul. 20-1, Moscow, 127473 Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8, Moscow, 119991 Russia

Advantages of amlodipine, lisinopril and their fixed-dose combination are presented regarding to antihypertensive effect and target-organs protection in patients with arterial hypertension in the presence of obesity. Abnormalities in myocardial strain, increased stiffness of the left heart chambers, left ventricular hypertrophy are considered as "new" risk factors in hypertensive patients along with disturbances in some parameters of blood pressure and its daily profile. Current data about various pathophysiological mechanisms of the favorable impact of calcium channel blockers, as well as angiotensin-converting enzyme inhibitors, are described, in particular, lisinopril-mediated beneficial effects on myocardial stiffness and regression of myocardial hypertrophy.

Keywords: arterial hypertension, obesity, ambulatory blood pressure monitoring, left ventricular hypertrophy, myocardial stiffness, fixed-dose combinations of antihypertensive drugs, amlodipine, lisinopril.

For citation: Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Kopchjonov I.I., Fomina V.M. Arterial Hypertension in the Presence of Overweight and Obesity. The Capabilities of Amlodipine and Lisinopril Combination. Part 2. Antihypertensive and Organoprotective Effects of Amlodipine/Lisinopril Fixed-Dose Combination in Patients with Arterial Hypertension in the Presence of Overweight and Obesity. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(6): 841-850. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-841-850

Received / Поступила: 21.11.2017
Accepted / Принята в печать: 22.11.2017

*Corresponding Author (автор, ответственный за переписку):
ostroumova.olga@mail.ru

Введение

По данным эпидемиологических исследований ожирение и избыточный вес представляют собой одну из главных проблем здравоохранения. Во всем мире среди лиц старше 15 лет избыточный вес имеют более 2,3 миллиардов человек, а ожирением страдает более миллиарда людей, и по прогнозам в дальнейшем этот показатель будет только увеличиваться [1]. Ожирение является одним из важнейших предикторов возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь, артериальной гипертензии (АГ), и, кроме того, ассоциировано с развитием метаболических нарушений и поражением почек. На фоне ожирения запускаются процессы поражения сердца как органа-мишени, ведущим из которых является гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ), которая тесно коррелирует с риском сердечно-сосудистой смертности [2].

В настоящее время у пациентов с АГ высокого и очень высокого риска все приоритеты в лечении отданы комбинированной антигипертензивной терапии и, прежде всего, назначению фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов (АГП). Этот принцип нашел свое отражение в рекомендациях Российского медицинского общества по АГ [3] и в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ [4], поэтому крайне актуальным становится вопрос выбора правильной комбинации АГП в той или иной клинической ситуации. В то же время сравнительных исследований антигипертензивных и органопротективных свойств разных фиксированных комбинаций АГП у лиц с ожирением и избыточным весом проводилось крайне мало.

Фиксированная комбинация «антагонист кальция/ингибитор АПФ» и сердечно-сосудистый риск

После выхода результатов исследования ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) [5] особое внимание привлечено к комбинациям «ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и дигидропиридиновый антагонист кальция (АК)». В исследовании ACCOMPLISH [5] у 11506 больных АГ высокого риска проводили прямое сравнение эффективности двух фиксированных комбинаций «иАПФ бенazeприл/дигидропиридиновый АК амлодипин» и «иАПФ бенazeприл/тиазидный диуретик гидрохлортиазид». Следует особо отметить наличие среди участников исследования большого количества пациентов АГ в сочетании с ожирением – средний индекс массы тела в группах обеих фиксированных комбинаций составил $31,0 \text{ кг/м}^2$, окружность талии – 104 см. В результате было обнаружено, что у пациентов,

принимавших фиксированные комбинации «иАПФ/амлодипин», частота первичной точки (комбинации сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности) оказалась на 19,6% ниже, чем в группе, получавшей фиксированную комбинацию того же иАПФ с гидрохлортиазидом (различия статистически значимы) [5]. Также были обнаружены статистически значимые различия по снижению риска инфаркта миокарда (ИМ) на 22% и необходимости в проведении коронарной реваскуляризации (на 14%) в пользу фиксированной комбинации «иАПФ/амлодипин» [5].

В исследовании ACCOMPLISH в качестве иАПФ был представлен бенazeприл, который в нашей стране практически не используется, однако в России есть широко применяемый иАПФ лизиноприл, а также его фиксированная комбинация с амлодипином. В свете вышеуказанных фактов представляется актуальным вопрос оценки антигипертензивного и органопротективного потенциала данной фиксированной комбинации, который и будет рассмотрен далее.

Согласно данным исследований фиксированная комбинация амлодипин/лизиноприл (А/Л) обладает высокой антигипертензивной эффективностью. Влияние фиксированной комбинации А/Л на параметры артериального давления (АД) по данным суточного мониторирования АД (СМАД) и при рутинном его измерении изучалось в ряде работ [6-8]. Так, в наблюдении А.А. Донской с соавт. [6] были обследованы 69 больных от 18 до 55 лет (23 мужчин, средний возраст $34,3 \pm 1,5$ лет и 46 женщин, средний возраст $38,4 \pm 1,1$ года) с АГ 1-2 степени. Период наблюдения составил 180 ± 10 дней. На фоне терапии фиксированной комбинации А/Л произошло статистически значимое снижение систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) по данным рутинного измерения, как у мужчин, так и у женщин. В другом исследовании И.Р. Ерш с соавт. [7] изучали клиническую эффективность 12-ти месячной терапии фиксированной комбинацией А/Л у больных с АГ в амбулаторных условиях. В работу было включено две группы больных. Первая – 34 пациента (16 женщин и 18 мужчин, средний возраст $47 \pm 6,8$ лет, длительность анамнеза АГ $12,6 \pm 6,2$ года) с АГ 1-2 степени, которые в течение года регулярно принимали фиксированную комбинацию А/Л. Контрольную группу составили 33 пациента (15 женщин и 18 мужчин, средний возраст $48 \pm 6,3$ лет, длительность анамнеза АГ $13,4 \pm 5,8$ лет), которые АГП, в т. ч. фиксированную комбинацию А/Л, принимали нерегулярно, эпизодически, при резком повышении АД или ухудшении самочувствия. Данная группа пациентов была использована только при анализе годовых результатов. Средний исходный уровень САД в обеих группах больных составил $171,1 \pm 1,8$ мм рт. ст., ДАД –

98,2±2,3 мм рт. ст. У большинства больных имели место те или иные дополнительные факторы риска (ФР) сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и/или ассоциированные клинические состояния: ишемическая болезнь сердца (ИБС), стенокардия напряжения I-II функционального класса, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия, курение. Через 6 мес регулярной терапии фиксированной комбинацией А/Л было отмечено статистически значимое снижение среднесуточного, среднедневного и средненочного САД и ДАД. В работе А. Козыренко [8] установлено, что применение фиксированной комбинации А/Л в течение 12 нед позволяет достичь целевого АД почти в 90% случаев.

Имеются данные о том, фиксированная комбинация А/Л в сравнении с другими фиксированными комбинациями АГП обладает статистически значимо более высокой антигипертензивной эффективностью [9, 10]. В частности, фиксированная комбинация А/Л снижала офисное САД статистически значимо более эффективно по сравнению с фиксированной комбинацией бисопролол/гидрохлортиазид (Б/Г) [9]. Здесь необходимо подчеркнуть, что в ряде работ [11, 12] выявлен главенствующий вклад именно САД в риск развития ССО. Так, в масштабном исследовании MRFIT (The Multiple Risk Factor Intervention Trial) [11] при сравнительном анализе прогностической значимости повышенного САД и ДАД был показан более существенный вклад первого в увеличение относительного риска смерти от ИБС, риска мозгового инсульта (МИ) (8,2 и 4,4, соответственно) и хронической почечной недостаточности (в 5 раз для САД и в 4 раза для ДАД). Схожие результаты получены и во Фрамингемском исследовании [12] – в сравнении с ДАД САД обладало большей предиктивной ценностью с точки зрения развития ИБС, ИМ и внезапной сердечной смерти.

Также заслуживает внимания другое крупное многоцентровое исследование – ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) [13], а конкретнее, его ветвь по снижению АД – ASCOT-BPLA (blood pressure lowering arm). В программу ASCOT-BPLA было включено 19257 пациентов с АГ. Половина (9639 человек) получали комбинацию амлодипина с иАПФ, а другая половина (9618 человек) – комбинацию атенолола с диуретиком бендрофлуметиазидом. В обеих группах больных произошло статистически значимое снижение как САД, так и ДАД. В среднем по данным исследования разница в уровне САД/ДАД между группами составила 2,7/1,9 мм рт.ст. в пользу группы больных «амлодипин/иАПФ», т.е. отмечено большее снижение САД на фоне приема комбинации антагонист кальция/иАПФ по сравнению с комбинацией β-адреноблокатор/диуретик. Главное, в исследовании ASCOT было выявлено большее влияние комбинации

амлодипин/иАПФ на снижение частоты возникновения фатальных и нефатальных ССО. Схожие результаты в отношении снижения уровня АД получены и нами [9], несмотря на то, что в отличие от ASCOT-BPLA, где изучался β-адреноблокатор атенолол, мы взяли эталонный высокоселективный β-адреноблокатор – бисопролол.

Представляет интерес работа С.В. Недогоды с соавт. [10], в которой сравнивали клиническую эффективность и переносимость двух фиксированных комбинаций – А/Л и эналаприл/гидрохлортиазид у пациентов с АГ 1-2 степени высокого и очень высокого риска. Исследование было рандомизированным с параллельными группами (по 27 пациентов в каждой группе, средний возраст 60,6±8,2 лет и 63,7±5,2 лет, соответственно). По данным офисного измерения АД фиксированная комбинация А/Л снижала САД и ДАД на -19,5% и -18,8%, а фиксированная комбинация эналаприл/гидрохлортиазид – на -16,9% и -12,2%, соответственно.

Заслуживают внимания также результаты исследования CAFE (Conduit Artery Functional Endpoint, субисследование в рамках ASCOT-BPLA), в котором у пациентов с АГ оценивали снижение центрального (аортального) давления [14]. Всего в CAFE было включено 2073 пациента из 5 центров, при этом все больные к моменту включения в субисследование достигли целевого уровня АД. По результатам вышеуказанного субисследования САД и пульсовое АД (ПД) в аорте было статистически значимо ниже в группе больных, получавших амлодипин и иАПФ [14]. У пациентов, принимавших β-адреноблокатор/диуретик, амплитуда отраженной пульсовой волны и, соответственно, индекс аугментации за счет того, что у них сохранялось более высокое периферическое сосудистое сопротивление, были значительно выше, чем у больных, получавших амлодипин и иАПФ. Последний фактор и обусловил в конечном итоге более высокий уровень САД в аорте на фоне приема β-адреноблокатора и диуретика, поскольку вклад усиленной и преждевременно возвращающейся пульсовой волны в формирование величины САД оказался более существенным, чем снижение прямой пульсовой волны. Одновременно по причине преждевременного возвращения отраженной пульсовой волны на фоне терапии атенололом и бендрофлуметиазидом происходило снижение ее вклада в формирование величины ДАД. Это, в свою очередь, способствовало увеличению ПД в аорте [14].

В проведенной нами работе на фоне терапии фиксированной комбинацией А/Л наблюдалось статистически значимо большее снижение офисных, среднесуточных и средненочных цифр ПД по сравнению с группой фиксированной комбинации Б/Г [9].

Следует подчеркнуть, что ПД является сильным предиктором развития ССО. В частности, в исследовании SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) среди лиц пожилого возраста с систолической АГ риск возникновения МИ тесно коррелировал с изначально повышенными цифрами ПД безотносительно к параметрам среднего АД [15]. В исследовании EPICARDIAN величина ПД у пожилых людей ассоциировалась с наличием поражения сердечно-сосудистой системы [16]. В исследовании HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) у женщин с высшим квартилем ПД риск МИ или транзиторной ишемической атаки был повышен более чем в 2 раза [17]. В исследовании HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial), в которое включали пациентов старше 80 лет, отмечена взаимосвязь между уровнем ПД и развитием новых случаев деменции [18].

Роль ПД в сердечно-сосудистой смертности у лиц среднего возраста изучалась в широкомасштабном популяционном исследовании во Франции [19]. Анализировались данные наблюдения за 12631 лиц с нормальным АД (<140/90 мм рт. ст.) и 6824 пациентами с АГ (САД>160 мм рт. ст. и/или ДАД>95 мм рт. ст.). Общая и сердечно-сосудистая смертность была выше среди контингента мужчин с более высоким ПД (независимо от исходной величины АД) и у женщин с АГ. ПД>50 мм рт.ст. у мужчин ассоциировалось с повышением сердечно-сосудистой смертности на 40% у лиц с нормальным АД и на 48% – при АГ.

Следует также привести результаты субпрограммы ASCOT ABP (ambulatory blood pressure) substudy [20], в которой анализировались параметры СМАД 1905 пациентов, принимавших участие в работе ASCOT. Один из главных выводов этой субпрограммы – что на фоне терапии комбинацией амлодипин/иАПФ статистически значимо более выражено (по сравнению с комбинацией атенолол/диуретик) происходит снижение средненочного САД (на 2,2 мм рт.ст.).

Здесь необходимо отметить, что по данным проведенного нами исследования [9] обе фиксированные комбинации (А/Л и Б/Г) хорошо снижали как среднесуточное, так и среднедневное и средненочное САД и ДАД, и позволяли достичь целевых цифр АД у большинства пациентов. Однако фиксированная комбинация А/Л в сравнении с фиксированной комбинацией Б/Г приводит к нормализации средненочного САД у статистически значимо ($p<0,01$) большего числа пациентов.

В ASCOT ABP substudy также было подтверждено прогностическое значение уровня ночного САД (но не дневного САД) как дополнительного (помимо уровня САД согласно «рутинному» измерению) прогностически неблагоприятного фактора риска ССО (ИМ и МИ). Кроме того, было показано, что лучшие уровни выжи-

ваемости среди пациентов, получавших комбинацию амлодипин/иАПФ, в основном исследовании ASCOT связаны с более эффективным контролем ночного АД при применении данной комбинации. Те же закономерности выявлены для риска развития ССО, в том числе – инфаркта миокарда [20]. Различия по уровням ночного АД коррелировали со статистически значимым снижением риска коронарных событий и МИ [20]. Следует также отметить, что, по данным другого крупного исследования, повышенное ночное АД является самостоятельным прогностически неблагоприятным фактором риска развития ССО независимо от исходных характеристик пациентов, уровня АД по данным «рутинного» измерения и уровня среднедневного АД по СМАД [21].

С учетом вышеперечисленных фактов применение фиксированной комбинации А/Л может способствовать большему снижению риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с АГ.

Фиксированная комбинация «антагонист кальция/ингибитор АПФ» и суточный профиль артериального давления

Имеются данные о том, что фиксированная комбинация А/Л улучшает параметры суточного профиля АД – тип суточного индекса, вариабельность АД, положительно влияет на утреннюю динамику АД. Так, в цитируемом выше исследовании А.А. Донской с соавт. [6] на фоне терапии фиксированной комбинацией А/Л существенно улучшились показатели суточного профиля АД за счет увеличения количества пациентов с dipper-типом и снижения числа больных с «non-dipper» и «over-dipper» типом суточного индекса САД и ДАД. В описанном ранее наблюдении И.Р. Ерш с соавт. [7] было показано положительное влияние фиксированной комбинации А/Л на суточный профиль АД: уже через 3 мес от начала лечения отсутствовали пациенты с суточным профилем АД по типу «night-picker» и «over-dipper». Статистически значимо снизилось число лиц с «non-dipper» типом суточного индекса АД. Нормальный суточный ритм АД (dipper) отмечен у большинства больных (97% по САД и 100% по ДАД). Нами также [9] отмечено положительное влияние фиксированной комбинации А/Л на динамику суточного профиля АД: пациенты с «non-dipper», «night-picker» и «over-dipper» типом суточного профиля АД в конце периода наблюдения стали иметь «dipper» тип суточного профиля; причем, в группе фиксированной комбинации А/Л нормализация степени ночного снижения АД была статистически значимой ($p<0,05$). Такая динамика суточного индекса способствует снижению риска неблагоприятных исходов у пациентов с

АГ, поскольку показано [22], что коэффициент величины ночного снижения АД связан с риском общей и сердечно-сосудистой смертности и является прогностическим фактором развития ССО. В исследовании K. Karjo с соавт. [23] было установлено, что «night-picker» и «over-dipper» типы суточного профиля АД являются независимыми предикторами МИ. Смертность как от МИ, так и от сердечно-сосудистых событий была самой высокой в группе «night-picker». Высокая частота встречаемости «non-dipper» типа суточного профиля АД (около 50%), его большая прогностическая значимость (увеличивается риск сердечно-сосудистой смертности, коронарных, церебральных и почечных осложнений) диктуют необходимость в клинической практике использовать АГП, которые не только хорошо снижают уровень АД в дневные и ночные часы, но и нормализуют суточный профиль АД. Исходя из описанных выше данных, к таким препаратам в первую очередь можно отнести фиксированную комбинацию А/Л (первая зарегистрированная в России комбинация А/Л - препарат Экватор, Гедеон Рихтер, Венгрия).

Положительное влияние фиксированной комбинации А/Л и ее составных компонентов на вариабельность АД описаны во многих работах. В неоднократно цитируемом выше исследовании И.Р. Ерш с соавт. [7] через 6 мес регулярной терапии фиксированной комбинацией А/Л было отмечено статистически значимое снижение вариабельности АД по данным СМАД, которые в дальнейшем стали еще более выраженными.

Заслуживает особого внимания исследование X-CELLENT (The Natrilix SR Versus Candesartan and Amlodipine in the Reduction of Systolic Blood Pressure in Hypertensive Patients) [24], в котором в популяции из 577 пациентов изучалось влияние кандесартана, амлодипина и индапамида на снижение АД и его вариабельность в течение сут по данным СМАД. Период наблюдения составил 3 мес. Было выявлено, что все три препарата эффективно снижали АД, однако только амлодипин и индапамид статистически значимо уменьшали вариабельность АД в течение сут. Существует и другие исследования [25, 26], в которых также установлена способность АК статистически значимо снижать вариабельность АД.

В нашей работе [9] при сравнительном анализе эффективности фиксированных комбинаций А/Л и Б/Г было установлено, что обе изучаемые комбинации статистически значимо снижали вариабельность САД в дневные часы. Однако первая комбинация (А/Л) по сравнению с комбинацией Б/Г статистически значимо лучше влияла на параметры вариабельности САД в дневное время, и только она снижала вариабельность САД и ДАД в ночные часы. Здесь следует отметить, что,

исходя из данных ASCOT [13], вариабельность АД (в частности, САД) служит статистически значимым предиктором развития как ИМ, так и МИ, независимым от изменений уровня САД за все время наблюдения в исследовании (около 5 лет), а также от возраста и пола пациентов. Кроме того, обнаружено, что вариабельность среднедневного САД и ДАД, средненочного САД являются независимыми предикторами развития коронарных и цереброваскулярных событий [45]. В ряде работ [27] была выявлена значимость повышенной вариабельности АД как в дневные, так и в ночные часы на риск развития МИ при АГ.

Установлено, что фиксированная комбинация А/Л способна положительно влиять на параметры утренней динамики АД. Так, в цитируемом выше исследовании И.Р. Ерш с соавт. [7] по прошествии 12 мес от начала лечения данной комбинацией отмечено статистически значимое снижение величины и скорости утреннего подъема АД. В нашей работе [9] также отмечено положительное влияние фиксированной комбинации А/Л на утреннюю динамику АД в виде уменьшения величины и скорости утреннего подъема САД и ДАД. Следует подчеркнуть, что общепризнанным фактом [28] является наличие взаимосвязи между утренней динамикой АД и риском возникновения фатальных и нефатальных ССО.

Таким образом, можно сделать вывод, что применение фиксированной комбинации А/Л способствует снижению риска развития коронарных и цереброваскулярных событий через механизмы снижения вариабельности АД в дневные и ночные часы, улучшения суточного профиля АД и положительного влияния на утреннюю динамику АД.

Фиксированная комбинация «антагонист кальция/ингибитор АПФ» и гипертрофия левого желудочка

Проявлением поражения сердца как органа-мишени АГ является ГЛЖ, которая также служит значимым и независимым фактором риска ИМ, МИ, хронической сердечной недостаточности (ХСН) [29]. Так, наличие ГЛЖ увеличивает риск развития внезапной сердечно-сосудистой смерти в 2,3 раза [30] и обладает большей прогностической значимостью в отношении данного осложнения, чем уровень АД, пол, возраст [31].

В нашем исследовании [9] обе фиксированные комбинации статистически значимо уменьшили выраженность ГЛЖ (причем, комбинация А/Л в значимо большей степени), снизив величину индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и толщину стенок левого желудочка (ЛЖ), несмотря на относительно небольшой (12 нед) период наблюдения. Сходные данные были получены Р. Бакаевым с соавт. [32], по-

казавшим отчетливое органопротективное действие фиксированной комбинации А/Л, ее способность приводить к регрессу ГЛЖ, улучшать диастолическую и систолическую функцию ЛЖ и уменьшать выраженность клинических проявлений сердечной и коронарной недостаточности. Однако в данном исследовании срок наблюдения составлял 12 мес, и все включенные в него пациенты перенесли в анамнезе не-Q-образующий инфаркт миокарда, осложнившийся развитием ХСН. В исследовании ELVERA [33] изучали эффективность комбинации А/Л у пациентов пожилого возраста с АГ. Показана высокая эффективность данной комбинации, регресс ГЛЖ и улучшение диастолической функции ЛЖ, при этом гипотензивный эффект не сопровождался снижением кровотока в органах-мишенях (сердце, мозг, почки).

Сорока Н.Ф. с соавт. [34] пришли к выводу, что лечение фиксированной комбинацией А/Л в течение 24 нед приводило к улучшению структурно-функциональных показателей работы сердца, эффективно снижало АД (82,9% обследованных пациентов достигли целевых уровней давления <140/90 мм рт.ст.), способствовало уменьшению признаков ГЛЖ. При этом лечение характеризовалось приемлемым уровнем безопасности, хорошей переносимостью и метаболической нейтральностью. В другом исследовании [35] на фоне терапии фиксированной комбинацией А/Л отмечено снижение массы миокарда ЛЖ, что потенциально связано со снижением риска развития ССО и улучшением прогноза у пациентов с АГ. Морозов С.Н. с соавт. [36] уже через 90 дней применения этой же комбинации зарегистрировали статистически значимое уменьшение признаков ГЛЖ, а по данным С.М. Кахрамановой с соавт. [37] эта терапия на протяжении 12 нед приводила к снижению ИММЛЖ в среднем с 181,5 г/м² до 160,1 г/м². Иванов К.М. с соавт. [38] показали, что на фоне терапии АГ фиксированной комбинацией А/Л у пациентов с послеоперационным гипотиреозом уменьшение массы миокарда и улучшение диастолической функции ЛЖ было отмечено уже через 6 мес терапии.

Существует множество патофизиологических путей, благодаря которым компоненты фиксированной комбинации А/Л могут влиять на регресс ГЛЖ. Так, иАПФ способны блокировать циркулирующий и/или локально синтезирующийся ангиотензин, что предупреждает негативное влияние ангиотензина на миокард и тормозит пролиферацию фибробластов [39]. Блокирование иАПФ тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) устраняет дисфункцию эндотелия, замедляя распад брадикинина, мощного вазодилататора, вызывающего образование простагличина, оксида азота, эндотелиального гиперполяризующего фактора, уменьшают продукцию

супероксидного аниона и деградацию оксида азота, препятствуют пролиферации гладкомышечного слоя сосудов, предупреждая в тканях действие ангиотензина II [40]. Ангиотензин II участвует в реализации гипертрофического ответа миокарда ЛЖ на механическую перегрузку давлением, активируя факторы роста, пролиферацию фибробластов, процессы апоптоза, оказывает прямое токсическое воздействие на кардиомиоциты (КМЦ), потенцирует эффекты симпатно-адреналовой системы, вазопрессина, эндотелина-1, альдостерона [41]. Развитие фиброза миокарда происходит на фоне снижения активности коллагеназ. Ангиотензин II не только усиливает синтез коллагена, но и угнетает активность металлопротеиназ [41]. Таким образом, блокируя синтез ангиотензина II, иАПФ «выключают» вышеуказанные механизмы развития ГЛЖ. Кроме того, иАПФ, устраняя трофическое воздействие ангиотензина II, способствуют обратному развитию гипертрофии КМЦ и уменьшению содержания коллагена в миокарде [40]. Описан и еще один механизм влияния иАПФ на ГЛЖ [42]. Авторы показали, что у пациентов с обструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии иАПФ влияют на пролиферативный потенциал миокарда за счет снижения пролиферативной активности мелких Ki67-позитивных (экспрессирующих маркер пролиферации Ki67) клеток-предшественников КМЦ [42].

Антагонисты кальция, и, в частности, амлодипин сопоставимы с иАПФ по эффективности влияния на регресс ГЛЖ [40]. Одну из главных ролей в увеличении массы миокарда играет внутриклеточная концентрация ионов Ca²⁺. Активация кальциевого каскада с изменением активности внутриклеточных ферментных систем (киназ, фосфотаз) влияет на транскрипцию и экспрессию ряда генов [43]. Увеличение содержания внутриклеточного кальция может происходить в ответ на механическое растяжение миокарда под действием ангиотензина II, эндотелина, нейроромонов и факторов роста [41]. Уменьшение ГЛЖ на фоне лечения антагонистами кальция может быть обусловлено снижением на фоне их приема концентрации внутриклеточного Ca²⁺ и ингибированием фосфорилиции рецепторов эпидермального ростового фактора [40].

Гемодинамическая перегрузка ЛЖ при АГ давлением и объемом сопровождается ростом внутрижелудочкового давления. Поскольку нагрузка на стенку ЛЖ прямо пропорциональна давлению в полости ЛЖ и обратно – толщине его стенки, систолический стресс уменьшается благодаря ГЛЖ. Хроническая перегрузка ЛЖ давлением приводит к нарушению экспрессии и мутации генов, кодирующих синтез белков сократительного аппарата КМЦ, аномальной активации фетальных факторов роста, и изначально

компенсаторная ГЛЖ переходит в патологическую [41]. С другой стороны, механический стресс через элементы цитоскелета активирует тканевую РААС [39], а также способствует выделению из КМЦ ранее синтезированных молекул ангиотензина II [39]. Таким образом, можно сделать вывод о том, что гипотензивный эффект, опосредованный устранением вышеуказанных механизмов, может также вести к торможению развития ГЛЖ.

Berglund T. с соавт. [44] в субанализе исследования ASCOT показали, что терапия АК амлодипином (с добавлением при необходимости иАПФ) в статистически значимо большей степени приводит к регрессу электрокардиографических признаков ГЛЖ по сравнению со схемой лечения, основанной на β -адреноблокаторе атенололе, и добавлении к нему, при необходимости, диуретика бендрофлуметиазида.

В выполненном нами исследовании [9] фиксированная комбинация А/Л по сравнению с комбинацией Б/Г в статистически значимо большей степени снижала толщину стенок миокарда ЛЖ и иММЛЖ.

В целом в мета-анализах [45, 46] показан более слабое влияние β -адреноблокаторов на регресс ГЛЖ (ДиММЛЖ от -4,5 до -8,0%) по сравнению с иАПФ (от -11,8 до -15,0%), АК (от -8,5 до -14,3%) и диуретиками (от -7,0% до -11,3%). Вместе с тем, все эти метаанализы имели ряд недостатков, в частности, различался дизайн исследований, в которых изучали динамику массы миокарда ЛЖ на фоне фармакотерапии АГ, а также исходную степень выраженности ГЛЖ. В одном из последних метаанализов R.H. Fagard с соавт. [47] наименьший регресс ГЛЖ отмечался при лечении β -адреноблокаторами (снижение иММЛЖ на 8,8%) по сравнению с антагонистами рецепторов ангиотензина II (12,6%), АК (12,8%) и иАПФ (11,4%). Возможный механизм недостаточной эффективности β -адреноблокаторов в плане воздействия на ГЛЖ, как отмечает М.В. Леонова [48], связан с их малым влиянием на жесткость сосудов и центральное аортальное давление в сравнении с АГП других классов.

На начальных этапах АГ основными проявлениями поражения сердца служат не только гипертрофия КМЦ, но и соединительнотканная перестройка кардиального интерстиция [49]. Повышение жесткости миокарда способствует развитию диастолической дисфункции, электрической нестабильности сердца, снижению коронарного резерва, и в итоге ведет к нарушению систолической функции и сердечной недостаточности [50]. Фиброз миокарда и увеличение его жесткости при АГ рассматривают как дополнительные факторы, негативно влияющие на прогноз [51]. Снижение деформационных способностей ЛЖ у больных с ГБ является фактором риска ХСН, впервые возникшей стенокардии, внезапной сердечной смерти, МИ

[52]. Ремоделирование левого предсердия (ЛП) и его дилатация наблюдаются уже на ранних стадиях АГ и ассоциируются с риском развития фибрилляции предсердий, а также МИ [53]. Таким образом, на сегодняшний день изменения упруго-эластических свойств миокарда ЛЖ и левого ЛП представляют собой новые факторы риска у пациентов с АГ.

Нами изучена [9] сравнительная эффективность фиксированных комбинаций А/Л и Б/Г с точки зрения их влияния на жесткость и деформационные характеристики миокарда ЛП и ЛЖ. Согласно полученным результатам обе комбинации улучшали упруго-эластические свойства миокарда как ЛЖ, так и ЛП, но в статистически значимо большей степени положительная динамика была выражена в первом случае. В конце периода наблюдения в обеих группах статистически значимо возросли индекс растяжимости ЛП и одномерный стрейн, причем, последний показатель в группе фиксированной комбинации А/Л – в статистически значимо большей степени. В группе А/Л, в отличие от группы Б/Г, также статистически значимо уменьшился индекс жесткости ЛП и отмечалась тенденция к нормализации глобального продольного стрейна ЛЖ у большего числа пациентов (40,7% против 20,0% больных, соответственно). В конце периода наблюдения данный параметр достиг нормативных значений (-19,7%) [54]. Кроме того, на фоне терапии в обеих группах статистически значимо возросли средние значения глобального продольного стрейна ЛЖ, уменьшились конечно-диастолическая жесткость и конечно-систолическая эластичность ЛЖ. Эти изменения в статистически значимо большей степени наблюдались в группе А/Л. Помимо этого, в конце периода наблюдения в группе А/Л статистически значимо увеличился, а в группе Б/Г статистически значимо уменьшился коэффициент диастолической эластичности ЛЖ.

В ряде работ [55-57] описано положительное влияние иАПФ на показатели растяжимости ЛП, регресс интерстициального фиброза миокарда и электрофизиологические процессы в сердечной мышце. Так, С.С. Brilla с соавт. [56] сравнивали эффекты лизиноприла и гидрохлоротиазида на регресс фиброза в миокарде ЛЖ у 35 пациентов с АГ на фоне 6-ти месячного периода терапии данными препаратами. Анализ степени фиброза производился с помощью эндомиокардиальной биопсии и оценки общего объема фракции коллагеновых волокон, а также концентрации гидроксипролина в миокарде. Через 6 мес лечения в группе лизиноприла отмечено статистически значимое уменьшение фиброза миокарда и улучшение диастолической функции ЛЖ, чего не наблюдалось у пациентов, получавших гидрохлоротиазид. В работе J. Diez с соавт. [57] оценивали влия-

ние 6-ти месячной терапии лизиноприлом у 50 нелеченных пациентов с АГ на концентрацию в сыворотке крови предшественников коллагена III и I типов – N-концевого пептида проколлагена III типа и C-концевого пептида проколлагена I типа, являющихся маркерами тканевого синтеза коллагена. Как известно, гипертоническое ремоделирование сердца характеризуется накоплением в нем именно коллагена III и I типа. Показано, что у пациентов с АГ сывороточная концентрация C-концевого пептида проколлагена I типа коррелировала с ИМЛЖ, а терапия лизиноприлом снижала гиперпродукцию коллагена I и III типа.

Согласно литературным данным при терапии АГ параллельно уменьшению ГЛЖ происходит сдвиг баланса синтеза/распада коллагена в сторону регресса фиброза миокарда, о чем косвенно свидетельствует снижение концентрации C-концевого фрагмента предшественника коллагена в плазме крови [39]. Способность блокаторов РААС уменьшать выраженность фиброза была подтверждена в ряде экспериментальных исследований. Так, у взрослых крыс со спонтанной АГ развитие ГЛЖ и фиброза миокарда ассоциировалось с повышением экспрессии гена тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ и снижением коллагеназной активности [39], однако назначение ингибиторов РААС нормализовало соотношение «матриксные металлопротеиназы/тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ», и вело к регрессу фиброза [39].

На сегодняшний день в литературе имеются единичные сведения о влиянии АК на процессы фиброобразования в миокарде и его жесткость. Так, S.S. Xingc соавт. [58] на модели крыс с индуцированным метаболическим синдромом установили, что повышенная концентрация провоспалительного интерлейкина-18 в миокарде ассоциирована с развитием периваскулярного фиброза в нем, и дигидропиридиновый антагонист кальция фелодипин способен снижать концентрацию интерлейкин-18 в ткани

сердца, а также уменьшать выраженность периваскулярного фиброза сердечной мышцы. Механизм, благодаря которому интерлейкин-18 индуцирует процессы образования соединительной ткани в миокарде, связан с активацией фибробластов и запуском синтеза ими экстрацеллюлярного матрикса. Как известно [59], интерлейкин-18 опосредует свое влияние на фибробласты, в том числе, через активацию нуклеарного фактора κВ. В этой связи интересны данные исследований последних лет, в которых предполагается, что дигидропиридиновые АК способны ингибировать ядерную транслокацию и связывание с ДНК нуклеарного фактора κВ, участвующего в каскаде процессов, приводящих к миграции фибробластов в миокард [58]. Этим, вероятно, можно объяснить уменьшение образования внеклеточного соединительнотканного матрикса в сердечной мышце под влиянием вышеупомянутых антагонистов кальция, и, как следствие, снижение жесткости миокарда.

Вышеуказанные патофизиологические механизмы и опосредуют влияние составных компонентов фиксированной комбинации А/Л на жесткость миокарда.

Заключение

Таким образом, проанализировав представленные данные, можно сделать вывод о том, что фиксированная комбинация А/Л обладает высокоэффективным антигипертензивным и органопротективным потенциалом, способна должным образом корректировать аддитивные отрицательные эффекты сочетания повышенного АД и ожирения, и должна являться комбинацией выбора у данной категории пациентов с АГ.

Конфликт интересов. Помощь в публикации статьи оказана компанией Гедеон Рихтер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. Assistance in the publication of the article was provided by Gedeon Richter, but it did not affect the authors' own opinion.

References / Литература

- Boytsov S.A., Deev A.D., Shalnova S.A. Mortality and risk factors for non-communicable diseases in Russia: Specific features, trends, and prognosis. *Ter Arkhiv*. 2017;89(1):5-13. (In Russ.) [Бойцов С.А., Деев А.Д., Шальнова С.А. Смертность и факторы риска неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз. *Терапевтический Архив*. 2017;89(1):5-13]. doi: 10.17116/terarkh20178915-13.
- Samorodskaja I.V., Bolotova E.Y., Boytsov S.A. Paradox of obesity and cardiovascular mortality. *Kardiologiya*. 2015;55(9):31-6. (In Russ.) [Самородская И.В., Болотова Е.В., Бойцов С.А. Парадокс ожирения и сердечно-сосудистой смертности. *Кардиология*. 2015;55(9):31-6]. doi: 10.18565/cardio.2015.9.31-36.
- Chazova I.E., Ratova L.G., Boytsov S.A., Nebieridze D.V. Guidelines for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. *Sistemnye Gipertenzii*. 2010;3:5-26. (In Russ.) [Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). *Системные гипертензии* 2010;3:5-26].
- 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). *J Hypertens* 2013;31:1281-357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
- Jamerson K., Weber M. A., Bakris G. L., et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(23):2417-28. doi: 10.1056/NEJMoa0806182.
- Donskaja A.A., Morozov S.N., Morozova E.A. Evaluation of the effect of monotherapy with the Equator on hemodynamic parameters in persons with arterial hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2008;6(4) Suppl 2:37. (In Russ.) [Донская А.А. Морозов С.Н., Морозова Е.А. Оценка влияния монотерапии Экватором на гемодинамические показатели у лиц с артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2008;6(4) Приложение 2:37].
- Ersh I.R., Zaicev V.I., Romanchuk E.V., et al. Efficacy of long-term therapy with the Equator in patients with arterial hypertension in ambulatory conditions. *Mezhdunarodnye Obzory: Klinicheskaya Praktika i Zdorov'e*. 2014;2(8):74-86. (In Russ.) [Ерш И.Р., Зайцев В.И., Романчук Э.В., и др. Эффективность длительной терапии препаратом Экватор больных артериальной гипертензией в амбулаторных условиях. *Международные Обзоры: Клиническая Практика и Здоровье*. 2014;2(8):74-86].
- Kozhyrenko A.V. Clinical and epidemiological characteristics of arterial hypertension in young and middle-aged men in organized groups. The author's abstract of the dissertation of the candidate of medical sciences 2009. (In Russ.) [Козыренко А. В. Клинико-эпидемиологическая характеристика артериальной гипертензии у мужчин молодого и среднего возраста в организованных коллективах. Автореф. дисс. канд. мед. наук 2009].

9. Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Lopukhina M.V. Comparative analysis of the efficacy of fixed-dose combinations of amlodipine/Lisinopril and bisoprolol/hydrochlorothiazide in patients with essential arterial hypertension combined with obesity and overweight. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(4):457-67. (In Russ.) [Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Лопухина М.В. Сравнительный анализ эффективности фиксированных комбинаций амлодипин/лизиноприл и бисопролол/гидрохлортиазид у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с ожирением и избыточной массой тела. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(4):443-53.] doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-443-453.
10. Nedogoda S.V., Chumachek E.V., Ledyeva A.A., et al. Comparative effectiveness of fixed-dose combinations of lisinopril/amlodipine and enalapril/hydrochlorothiazide. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013;12(2):25-29. (In Russ.) [Недогода С. В., Чумачек Е. В., Ледяева А. А., и др. Сравнительная эффективность фиксированных комбинаций лизиноприла с амлодипином и эналаприла с гидрохлортиазидом. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2013;12(2):25-29.] doi: 10.15829/1728-8800-2013-2-25-29.
11. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Relationship between baseline risk factors and coronary heart disease and total mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Prev Med*. 1986;15:254-73. doi: 10.1016/0091-7435(86)90045-9.
12. Kannel W. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hyper*. 2000;13(Pt. 2):S3-S10. doi: 10.1016/S0895-7061(99)00252-6.
13. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R., et al.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*. 2005;366:895-906. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
14. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M., et al.; CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006;113(9):1213-25. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496.
15. Domanski M.J., Davis B.R., Pfeffer M.A., et al. Isolated systolic hypertension: prognostic information provided by pulse pressure. *Hypertension*. 1999;34:375-380. doi: 10.1161/01.HYP.34.3.375.
16. Fernández-Escribano Hernández M., Suárez Fernández C., Sáez Vaquero T., et al. Relationship between pulse pressure and clinical cardiovascular damage in elderly subjects of EPICARDIAN study. *Rev Clin Esp*. 2007;207(6):284-290. doi: 10.1157/13106850.
17. Nair G.V., Chaput L.A., Vittinghoff E., Herrington D.M. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Investigators. Pulse pressure and cardiovascular events in postmenopausal women with coronary heart disease. *Chest*. 2005;127(5):1498-506. doi: 10.1378/chest.127.5.1498.
18. Peters R., Beckett N., Fagard R., et al. Increased pulse pressure linked to dementia: further results from the Hypertension in the Very Elderly Trial - HYVET. *J Hypertens*. 2013;31(9):1868-75. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283622cc6.
19. Benetos A., Safar M., Rudnicki A., et al. Pulse pressure. *Hypertension*. 1997;30(6):1410-1415. doi: 10.1161/01.HYP.30.6.1410.
20. Dolan E., Stanton A.V., Thom S., et al.; ASCOT Investigators. Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patients - an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy. *J Hypertens*. 2009;27(4):876-885. doi: 10.1097/HJH.0b013e328322cd62.
21. Dolan E., Stanton A., Thijs L., et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension*. 2005;46:156-61. doi: 10.1161/01.HYP.0000170138.56903.7a.
22. Fagard R. H., Thijs L., Staessen J. A., et al. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *J Hum Hypertens*. 2009;23(10):645-53. doi: 10.1038/jhh.2009.9.
23. Kario K., Pickering T.G., Matsuo T., et al. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension*. 2001;38(4):852-7. doi: 10.1161/hy1001.092640.
24. London G., Schmieder R., Calvo C., Asmar R. Indapamide SR versus candesartan and amlodipine in hypertension: the X-CELLTENT study. *American Journal of Hypertension*. 2006;19(1):113-21. doi: 10.1016/j.amjhyper.2005.06.027.
25. Mancía G., Parati G., Bilo G., et al. Assessment of long-term antihypertensive treatment by clinic and ambulatory blood pressure: data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *J Hypertens*. 2007;25:1087-94. doi: 10.1097/HJH.0b013e328035bf8ce.
26. Ichihara A., Kaneshiro Y., Takemitsu T., Sakoda M. Effects of amlodipine and valsartan on vascular damage and ambulatory blood pressure in untreated hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 2006;20:787-94. doi: 10.1038/sj.jhh.1002067.
27. Verdecchia P., Angeli F., Gattobigio R., et al. Impact of blood pressure variability on cardiac and cerebrovascular complications in hypertension. *American Journal of Hypertension*. 2007;20(2):154-61. doi: 10.1016/j.amjhyper.2006.07.017.
28. Kario K., Pickering T.G., Umeda Y., et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives. A prospective study. *Circulation*. 2003;107:1401-6. doi: 10.1161/01.CIR.0000056521.67546.AA.
29. Schillaci G., Verdecchia P., Porcellati C., et al. Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. *Hypertens*. 2000;35:580-6. doi: 10.1161/01.HYP.35.2.580.
30. Nakili B., Okin P., Devereux R. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J*. 2001;141:334-41. doi: 10.1067/mhj.2001.113218.
31. Schirmer H., Lunde P., Rasmussen K. Prevalence of left ventricular hypertrophy in a general population. The Tromsø Study. *Eur Heart J*. 1999;20:429-38. doi: 10.1053/eurh.1998.1314.
32. Bakaev R., Strutynskiy A., Glazunov A., et al. Equator in patients with hypertension, combined with coronary heart disease and chronic heart failure. *Vrach*. 2010;2:44-7. (In Russ.) [Бакаев Р., Струтинский А., Глазунов А., Каракин А., Воронина М., Пехтерева Д. Экватор у больных с гипертонической болезнью, сочетающейся с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью. *Врач*. 2010;2:44-7].
33. Terpstra W.F., May J.F., Smit A.J., et al. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J Hypertens*. 2001;19(2):303-9.
34. Soroka N.F., Bel'skaya E.S. Equator - fixed-dose combination of amlodipine and lisinopril in the treatment of patients with arterial hypertension. *Zdravookhranenie*. 2007;7:17-21. (In Russ.) [Сорока Н.Ф., Бельская Е.С. Экватор - фиксированная комбинация лизиноприла и амлодипина в лечении больных артериальной гипертензией. *Здравоохранение*. 2007;7:17-21].
35. Prokof'eva E.B., Glezer M.G. The stiffness of the arterial wall and the central hemodynamics with prolonged combined antihypertensive therapy. *Kardiologiya*. 2015;4(55):19-24. (In Russ.) [Прокофьева Е.Б., Глезер М.Г. Жесткость артериальной стенки и показатели центральной гемодинамики на фоне длительной комбинированной антигипертензивной терапии. *Кардиология*. 2015;4(55):19-24.] doi: 10.18565/cardio.2015.4.19-24.
36. Morozov S.N., Donskaja A.A., Morozova E.A. The effectiveness of the equator treatment of patients with arterial hypertension (evidence from Yakutsk). *Yakutskij Medicinskij Zhurnal*. 2008;4(24):9-12. (In Russ.) [Морозов С.Н., Донская А.А., Морозова Е.А. Эффективность терапии экватором больных с артериальной гипертензией (на примере г. Якутска). *Якутский Медицинский Журнал*. 2008;4(24):9-12].
37. Kakhramanova S.M., Bahshaliev A.B. Antihypertensive and cardioprotective efficacy of the Equator in patients with essential hypertension. "Russian National Congress of Cardiologists. Improving the quality and availability of cardiac care (Congress materials)". *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2008;7(6) Suppl. 1:173. (In Russ.) [Кахраманова С.М., Бахшалиев А.Б. Антигипертензивная и кардиопротективная эффективность Экватора у больных эссенциальной гипертензией. «Российский национальный конгресс кардиологов. Повышение качества и доступности кардиологической помощи (материалы конгресса)». *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2008;7(6) Приложение 1:173].
38. Ivanov K.M., Rybchinskaya I.I. Combined therapy of essential hypertension by drug Equator in patients with postsurgical hypothyroidism. *Ural'skij Medicinskij Zhurnal*. 2011;2:119-23. (In Russ.) [Иванов К.М., Рыбчинская И.И. Комбинированная терапия гипертонической болезни препаратом Экватор у больных с послеоперационным гипотиреозом. *Уральский Медицинский Журнал*. 2011;2:119-23].
39. Ageev F.T., Ovchinnikov A.G., Serbul V.M., Belenkov Ju.N. Left ventricle hypertrophy: the role of the renin-angiotensin system. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2008;7(2):98-108. (In Russ.) [Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Сербул В.М., Беленков Ю.Н. Гипертрофия левого желудочка: роль ренин-ангиотензиновой системы. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2008;7(2):98-108].
40. Krikunov P.V., Vasjuk Ju.A., Kopeleva M.V., Krikunova O.V. Left ventricle hypertrophy as a target for therapeutic intervention. Diagnostic and treatment aspects. *Serdce*. 2008;6(7):324-34. (In Russ.) [Крикунов П.В., Васюк Ю.А., Копелева М.В., Крикунова О.В. Гипертрофия левого желудочка как мишень для терапевтического вмешательства. Особенности диагностики и лечения. *Сердце*. 2008;6(7):324-34].
41. Abaturova O.V., Kremneva L.V., Shalaev S.V. Hypertrophy of the left ventricle: the role of hemodynamic and neurohormonal factors, the molecular-cellular mechanisms of development. *Ural'skij meditsinskij zhurnal. Meditsinskaja Nauka i Praktika*. 2004;7:11-6. (In Russ.) [Абатурова О.В., Кремнева Л.В., Шалаев С.В. Гипертрофия миокарда левого желудочка: роль гемодинамических и нейрогормональных факторов, молекулярно-клеточные механизмы развития. *Уральский медицинский журнал. Медицинская Наука и Практика*. 2004;7:11-6].
42. Chudinovskij Ju.A., Ereemeeva M.V., Suhacheva T.V., et al. The new data on the mechanisms of the effect of pharmacological treatment on myocardial hypertrophy in patients with obstructive form of hypertrophic cardiomyopathy. *Klinicheskaya Fiziologiya Krovoobrashcheniya*. 2013;1:12-8. (In Russ.) [Чудиновских Ю.А., Еремеева М.В., Сухачева Т.В., и др. Новые данные о механизмах влияния фармакологического лечения на гипертрофию миокарда у пациентов с обструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии. *Клиническая Физиология Кровообращения*. 2013;1:12-8].
43. Davies C.H., Harding S.E., Poole-Wilson P.A. Cellular mechanisms of contractile dysfunction in human heart failure. *Eur Heart J*. 1996;17(2):189-98. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a014834.
44. Berglund T. Differential Regression of Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy by Amlodipine Versus Atenolol in the ASCOT Trial. 18th Scientific Meeting of the European Society of Hypertension 2008; Abstract P517. *J Hypertens*. 2008;26(suppl 1):S254. Abstract P517/TUE/05.
45. Dahlöf B., Pennert K., Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: a metaanalysis of 109 treatment studies. *American Journal of Hypertension*. 1992;5(2):95-110. doi: 10.1093/ajh/5.2.95.
46. Schmieder R.E., Schlaich M.P., Klingbeil A.U., Martus P. Update on reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension (a meta-analysis of all randomized double-blind studies until December 1996). *Nephrol Dial Transplant*. 1998 Mar;13(3):564-9. doi: 10.1093/ndt/13.3.564.
47. Fagard R.H., Celis H., Thijs L., Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment. *Hypertension*. 2009;54(5):1084-91. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.136655.
48. Leonova M.V. Modern Approaches to Treat Arterial Hypertension with beta-Blockers. *Lechebnoe Delo*. 2012;2:14-20. (In Russ.) [Леонова М. В. Современные аспекты применения бета-блокаторов в лечении артериальной гипертензии. *Лечебное Дело*. 2012;2:14-20].
49. Diez J., Lopez B., Gonzales A., Querejeta R. Clinical aspects of hypertensive myocardial fibrosis. *Curr Opin Cardiol*. 2001;16:328-335. doi: 10.1097/00001573-200111000-00003.

50. Weber K.T., Brilla C.G., Janicki J.S. Myocardial fibrosis: functional significance and regulatory factors. *Cardiovasc Res.* 1993;27:341-8. doi: 10.1093/cvr/27.3.341.
51. Diez M. Mechanisms of cardiac fibrosis in hypertension. *J Clin Hypertens.* 2007;9:546-50. doi: 10.1111/j.1524-6175.2007.06626.x.
52. Borlaug B.A., Lam C.S., Roger V.L., et al. Contractility and ventricular systolic stiffening in hypertensive heart disease. Insights into the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:410-8. doi: 10.1016/j.jacc.2009.05.013.
53. Tsai W.C., Huang Y.Y., Liu Y.W., et al. Changes of left atrial phasic function assessed by speckle tracking echocardiography in untreated hypertension. *Journal of Medical Ultrasound* 2012;20:220-7. doi: 10.1016/j.jmu.2012.10.010.
54. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
55. Tsang T.S., Barnes M.E., Abhayaratna W.P., et al. Effects of quinapril on left atrial structural remodeling and arterial stiffness. *Am J Cardiol.* 2006;97:916-20. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.09.143.
56. Brilla C.G., Funck R.C., Rupp H. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation.* 2000;102:1388-93. doi: 10.1161/01.CIR.102.12.1388.
57. Diez J., Laviades C., Mayor G., et al. Increased serum concentrations of procollagen peptides in essential hypertension: relation to cardiac alterations. *Circulation.* 1995;91:1450-6. doi: 10.1161/01.CIR.91.5.1450.
58. Xing S.S., Tan H.W., Bi X.P., et al. Felodipine reduces cardiac expression of IL-18 and perivascular fibrosis in fructose-fed rats. *Mol Med.* 2008;14(7-8):395-402. doi: 10.2119/2008-00024.Xing.
59. Siddesha J.M., Valente A.J., Sakamuri S.S., et al. Acetylsalicylic acid inhibits IL-18-induced cardiac fibroblast migration through the induction of RECK. *J Cell Physiol.* 2014;229(7):845-55. doi: 10.1002/jcp.24511.

About the Authors:

Olga D. Ostroumova – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Alexey I. Kochetkov – MD, Assistant, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Ivan I. Kopchjonov – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Vera M. Fomina – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Сведения об авторах:

Остроумова Ольга Дмитриевна – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им. А.И. Евдокимова; кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Кочетков Алексей Иванович – ассистент, кафедра факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Копченев Иван Иванович – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Фомина Вера Михайловна – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им. А.И. Евдокимова