Возможности фиксированной комбинации амлодипин/лизиноприл в лечении впервые выявленной артериальной гипертензии у пациентки среднего возраста (клинический пример)

Алексей Иванович Кочетков[1], Мария Вадимовна Лопухина[2], Елена Александровна Котаева[3], Андрей Аполлонович Кириченко[1], Ольга Дмитриевна Остроумова[1,4]*

[1] Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

[2] Городская клиническая больница им. Е.О. Мухина
Россия, 111399, Москва, Федеративный проспект, 17

[3] Городская клиническая больница имени С.П. Боткина
Россия, 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5

[4] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

Артериальная гипертония (АГ) является одним из наиболее значимых модифицируемых факторов риска, увеличивающих сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность во всем мире, в том числе, и в Российской Федерации. Комплекс структурно-функциональных изменений в сердце, возникающих при АГ, заключается не только в формировании гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ), но и в повышении жесткости сердечной мышцы за счет коллагенообразования и апоптоза кардиомиоцитов, что в свою очередь является субстратом для нарушения диастолической функции, электрической нестабильности миокарда и потенцирует его ишемию. В статье приведен пример использования фиксированной комбинации амлодипин/лизиноприл (ФК А/Л) в реальной клинической практике у пациентки с впервые выявленной АГ II стадии 2 степени и ее влияния на уровень артериального давления и эхокардиографические маркеры нарушения упруго-эластических свойств миокарда, в том числе, с применением методики Speckle Tracking. Продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность ФК А/Л, благоприятное влияние на суточный профиль артериального давления, а также выраженные органопротективные свойства, в частности, способность снижать жесткость миокарда ЛЖ и левого предсердия, и тем самым улучшать упруго-эластические свойства левых отделов сердца.

Ключевые слова: артериальная гипертония, эхокардиография, speckle tracking, суточное мониторирование артериального давления, жесткость миокарда, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, амлодипин, лизиноприл.

Для цитирования: Кочетков А.И., Лопухина М.В., Котаева Е.А., Кириченко А.А., Остроумова О.Д. Возможности фиксированной комбинации амлодипин/лизиноприл в лечении впервые выявленной артериальной гипертензии у пациентки среднего возраста (клинический пример). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(2):221-230. DOI:10.20996/1819-6446-2020-03-03

The Capabilities of Amlodipine/Lisinopril Single-Pill Combination in the Treatment of Newly Diagnosed Arterial Hypertension in a Middle-Aged Patient (Case Report)

Alexey I. Kochetkov[1], Mariya V. Lopukhina[2], Elena A. Kotaeva[3], Andrey A. Kirichenko[1], Olga D. Ostroumova[1,4]*

[1] Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 125993 Russia

[2] E.O. Mukhin Municipal Clinical Hospital
Federativnii pr. 17, Moscow, 111399 Russia

[3] S.P. Botkin Municipal Clinical Hospital
Vtoroi Botkinskii pr. 5, Moscow, 125284 Russia

[4] I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Arterial hypertension (AH) is one of the most significant modifiable risk factors that increase cardiovascular morbidity and mortality worldwide, including Russia. The complex of structural and functional changes in the heart that occurs during AH consists not only in the formation of left ventricular (LV) myocardial hypertrophy, but also in the myocardial stiffness increasing due to collagen formation and cardiomyocytes apoptosis. These abnormalities are substrate for diastolic function disturbances, electrical myocardial instability and ischemia. The article provides a clinical case of amlodipine/lisinopril single-pill combination (A/L SPC) use in real clinical practice in a patient with stage II grade 2 newly diagnosed AH and its effect on blood pressure and echocardiographic myocardial fibrosis markers, including speckle tracking parameters The high antihypertensive efficacy of A/L SPC, a favorable effect on blood pressure circadian rhythm, as well as pronounced target-organ protective properties, in particular the ability to reduce LV and left atrial stiffness, were demonstrated. So, we conclude that A/L SPC improve the elastic properties of the left heart.

Keywords: arterial hypertension, echocardiography, speckle tracking, ambulatory blood pressure monitoring, myocardial stiffness, single-pill combinations, amlodipine, lisinopril.

For citation: Kochetkov A.I., Lopukhina M.V., Kotaeva E.A., Kirichenko A.A., Ostroumova O.D. The Capabilities of Amlodipine/Lisinopril Single-Pill Combination in the Treatment of Newly Diagnosed Arterial Hypertension in a Middle-Aged Patient (Case Report). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(2):221-230. DOI:10.20996/1819-6446-2020-03-03

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

Received/Поступила: 10.02.2020
Accepted/Принята в печать: 14.02.2020

Артериальная гипертония (АГ) остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем во всем мире и, в частности, в Российской Федерации (РФ). Это обусловлено как широким распространением данного заболевания (около 40% взрослого населения РФ имеет повышенный уровень артериального давления [АД]), так и тем, что АГ представляет собой важнейший фактор риска таких неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, как инфаркт миокарда и инсульт, определяющих высокую смертность во всем мире и в нашей стране [1,2]. Помимо этого, АГ является одной из наиболее частых причин развития диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и вносит существенный вклад в возникновение новых случаев хронической сердечной недостаточности (ХСН) [3]. Повышение АД приводит к ремоделированию миокарда и кардиального интерстиция и развитию в сердце ряда патологических изменений, в числе которых – гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ), фиброз сердечной мышцы, потенцирование ишемии, структурная перестройка кардиомиоцитов и их апоптоз.

В 2018 г. был опубликован новый пересмотр Европейских рекомендаций по диагностике и лечению АГ, а в 2019 г. – новая редакция Российских клинических рекомендаций по АГ [1,2]. В обоих документах постулируется необходимость старта антигипертензивной терапии (АГТ) для большинства пациентов с комбинации двух антигипертензивных препаратов (АГП), причем, в виде фиксированных комбинаций (ФК), принцип применения которых именуется теперь экспертами как «стратегия одной таблетки». Помимо этого в рассматриваемых рекомендациях [1] особый акцент сделан на приверженность пациентов к лечению. В частности, подчеркивается, что низкая приверженность больного к АГТ в дополнение к бездействию лечащего врача в ситуации, когда целевое АД не достигнуто, представляют собой наиболее частые причины отсутствия должного контроля АД. Доказано, что плохая приверженность к АГТ тесно ассоциируется с повышением сердечно-сосудистого риска [1]. Существуют различные тактики повышения приверженности к АГТ, одной из которых на уровне алгоритмов назначения АГП является уменьшение количества принимаемых таблеток. Так, при необходимости приема одной таблетки неприверженность к терапии встречается приблизительно в 10% случаев, при назначении двух таблеток этот показатель увеличивается до 20%, трех – до 40%, а частичное или полное отсутствие приверженности наблюдается в ситуации, если пациент получает пять и более таблеток [1]. С учетом выше изложенного создание ФК АГП служит эффективным методом повышения приверженности больных к АГТ, способствует достижению целевых цифр АД и улучшению его контроля, а также в итоге позволяет снизить риск сердечно-сосудистых осложнений и уменьшить показатели смертности населения.

Другим преимуществом ФК по сравнению с использованием свободных комбинаций является, как правило, изначальная рациональность сочетания АГП в составе одной таблетки, позволяющая в наибольшей степени повысить эффективность достижения и поддержания целевого уровня АД, а также уменьшить количество потенциальных нежелательных лекарственных реакций и уровень неблагоприятного межлекарственного взаимодействия.

Согласно новым рекомендациям [1,2] в отсутствии особых клинических ситуаций на старте лечения в виде ФК наиболее предпочтительно использовать блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента [иАПФ] или блокатор рецептора ангиотензина II) в сочетании с дигидропиридиновым антагонистом кальция (АК) или диуретиком.

В последние годы благодаря результатам исследований ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm) [4] и ACCOMPLISH (The Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) [5] широко применяются ФК иАПФ и АК. Первой такой зарегистрированной в РФ комбинацией стала ФК лизиноприла и амлодипина (ФК А/Л). В течение многих лет данная ФК широко применяется для лечения АГ в разных клинических ситуациях. Далее мы приводим клинический случай, иллюстрирующий высокую эффективность ФК А/Л у пациентов с впервые выявленной АГ.

Пациентка Н., 56 лет

На момент обращения – жалобы на головные боли давящего, пульсирующего характера, преимущественно, в утренние часы, а также при психоэмоцио-

нальных нагрузках, повышение АД до 170/95 мм рт.ст. при самоконтроле.

Анамнез заболевания. На протяжении последних двух лет отмечает повышение АД при эпизодических самостоятельных его измерениях. Не обследовалась, поэтому регулярной АГТ не получает, по совету подруги при повышении АД принимала нифедипин. Со слов пациентки существенного эффекта от данной терапии не наблюдает, сохраняются повышенные цифры АД. Ухудшение самочувствия возникло около месяца назад, когда стали появляться выраженные давящие, иногда пульсирующие головные боли при психо-эмоциональном стрессе, а также нередко в утренние часы, снизилась способность к концентрации внимания. При самостоятельном измерении АД составляло около 160/90-95 мм рт.ст., пульс 70-73 уд/мин.

Анамнез жизни. Перенесенные заболевания: в детском возрасте – детские инфекционные заболевания, в зрелом возрасте – хронический холецистит. Операции: аппендэктомия. Замужем, имеет дочь. Аллергологический анамнез не отягощен. Бросила курить около 7 лет назад, ранее курила по пачке сигарет в день, алкоголем, со слов больной, не злоупотребляет. Профессиональные вредности: отрицает, работает экономистом. Наследственность не отягощена.

Объективный осмотр. Состояние удовлетворительное. Рост 171 см, вес 78 кг. Индекс массы тела – 26,7 кг/см^2, окружность талии – 96 см. Кожные покровы обычной окраски, чистые. Отеков нет. Пульс 69 уд/мин, ритмичный. АД сидя – 168/98 мм рт.ст. Границы относительной тупости сердца не изменены. Частота дыханий – 17 в минуту. Над всей поверхностью легких ясный легочный звук. Дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Размеры печени по Курлову 9-8-7 см. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Результаты лабораторных и инструментальных методов обследования. Клинический анализ крови без значимых изменений. Общий анализ мочи без особенностей. Биохимический анализ крови: креатинин – 88 мкмоль/л, глюкоза натощак – 4,7 ммоль/л, общий холестерин – 5,1 ммоль/л, триглицериды – 1,3 ммоль/л, липопротеины низкой плотности – 3,0 ммоль/л, липопротеины высокой плотности – 1,5 ммоль/л, натрий – 144 ммоль/л, калий – 4,4 ммоль/л, мочевая кислота – 376 мкмоль/л. Скорость клубочковой фильтрации по CKD-EPI 63 мл/мин/1,73м^2.

Электрокардиограмма: синусовый ритм, ЧСС 68 уд/мин., горизонтальное положение электрической оси сердца.

Данные суточного мониторирования АД (СМАД) представлены в табл. 1, рис. 1А.

Суточный индекс систолического АД (САД) 2% (non-dipper); суточный индекс диастолического АД (ДАД) 9% (non-dipper). Величина утреннего подъема САД 58 мм рт.ст. (повышена), ДАД – 39 мм рт.ст. (повышена); скорость утреннего подъема САД 18 мм рт.ст./ч (повышена), ДАД – 12 мм рт.ст./ч (повышена).

Трансторакальная эхокардиография рутинно (аппарат Vivid E9 XD Clear, GE; рис. 2): аорта – стенки уплотнены, диаметр корня 3,2 см. Левое предсердие – 3,2 см. ЛЖ: конечно-диастолический размер – 4,5 см, конечно-диастолический объем – 102 мл, конечно-систолический объем – 38 мл, фракция выброса ЛЖ – 63%. Толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) – 1,2 см, толщина задней стенки (ТЗС) ЛЖ – 1,0 см, индекс массы миокарда ЛЖ (иММЛЖ) – 93,5 г/м^2 (для женщин норма менее 95 г/м^2), индекс относительной толщины (ИОТ) – 0,44. Нарушений локальной сократимости не выявлено. Передне-задний размер правого желудочка – 2,9 см. Митральный клапан – створки уплотнены, движение в противофазе, митральная регургитация 1 ст., трехстворчатый клапан – регургитация 1 ст. Диастолическая дисфункция 1 стадии. Признаков легочной гипертензии не выявлено (систолическое давление в легочной артерии 19 мм рт.ст.)

2D-speckle tracking эхокардиография с анализом данных в EchoPAC SW only v.202, GE (рис. 3А, 4): глобальный продольный систолический стрейн (ГПС) ЛЖ -16,1% (норма – более -19,7% по абсолютному значению [6]).

Table 1. Initial data of ambulatory blood pressure monitoring (before treatment) of female patient N. 56 years old, with hypertension (stage II, degree 2)

Таблица 1. Исходные данные СМАД (до лечения) пациентки Н. 56 лет с АГ II ст., 2 ст.

Параметр	Дневное время			Ночное время		
	Исходно	Через 12 мес	Норма [11]	Исходно	Через 12 мес	Норма [11]
САД, мм рт.ст.	152	117	100-134	148	105	91-119
ДАД, мм рт.ст.	107	76	65-84	98	67	51-69
Вариабельность САД, мм рт.ст.	17	14	до 15	20	9	до 15
Вариабельность ДАД, мм рт.ст.	14	8	до 14	17	10	до 12

АГ – артериальная гипертензия, СМАД – суточное мониторирование артериального давления, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление
Пульсовое давление, мм рт.ст. исходно 46, через 12 мес 40, для дневного и ночного времени, нгорма 30-50

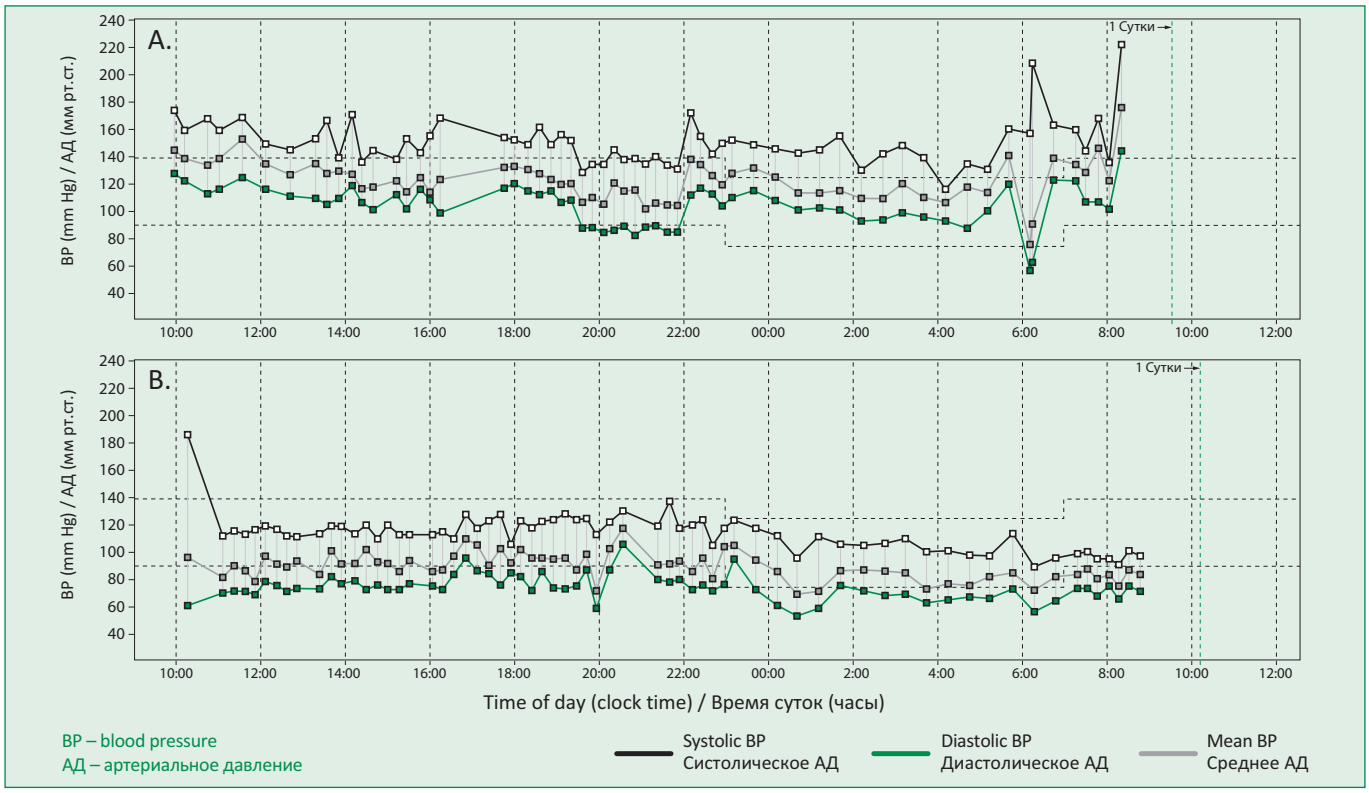
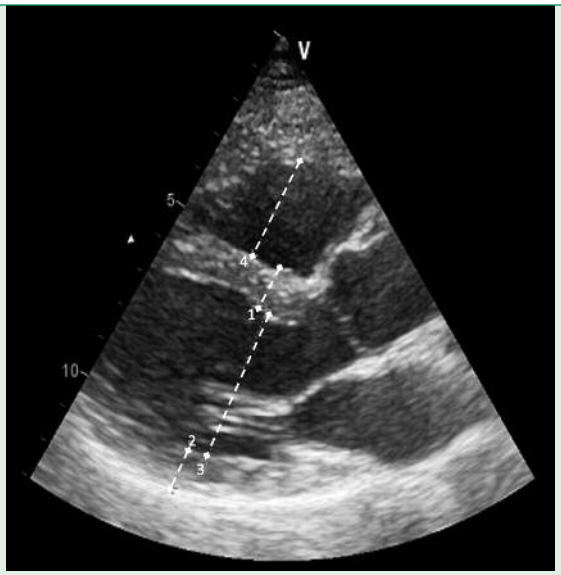


Figure 1. The daily blood pressure profile in patient N. 56 years old with hypertension (stage II, degree 2): initially (A) and after 12 weeks (B)

Рисунок 1. Суточный профиль АД пациентки Н. 56 лет с АГ II ст., 2 ст.: исходно (А) и через 12 нед (В)



Parasternal position, long axis of the left ventricle: the interventricular septum thickness 12 mm (1), the left ventricle posterior wall thickness 10 mm (2), the end-diastolic left ventricle size 45 mm (3), the anteroposterior right ventricle size 26 mm (4)
Парастернальная позиция, длинная ось левого желудочка: толщина межжелудочковой перегородки 12 мм (1), толщина задней стенки левого желудочка 10 мм (2), конечно-диастолический размер 45 мм (3), передне-задний размер правого желудочка 26 мм (4)
АГ – артериальная гипертензия

Figure 2. Transthoracic echocardiography (initially) in patient N. 56 years old with hypertension (stage II, degree 2)

Рисунок 2. Трансторакальная эхокардиография (исходно) пациентки Н. 56 лет с АГ II ст., 2 ст. до лечения

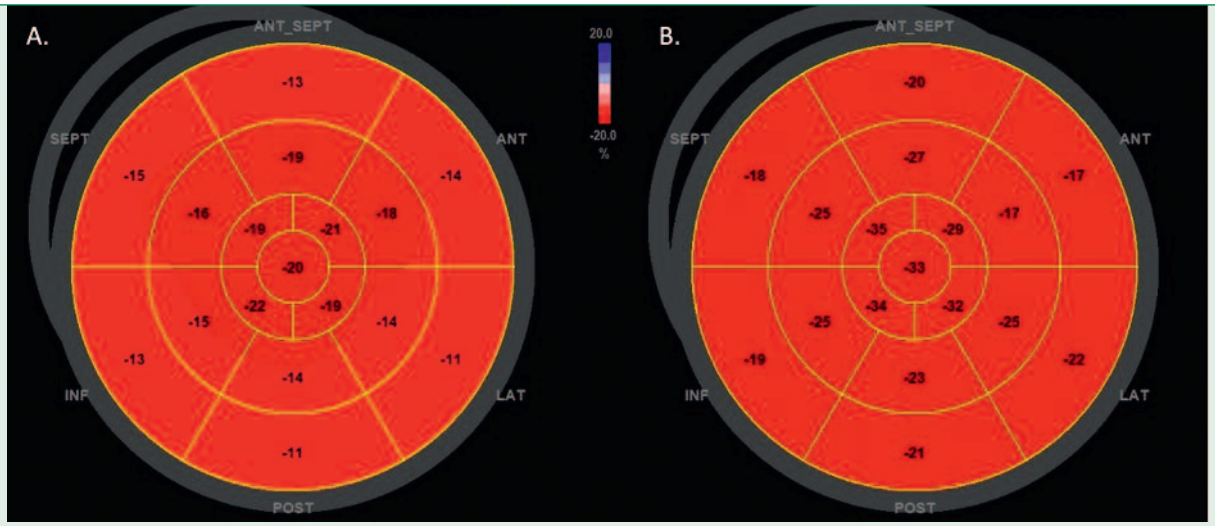
Следует отметить, что у пациентки еще отсутствует ГЛЖ, однако ГПС уже ниже нормальных значений по абсолютному значению. Это согласуется с данными литературы [7-10], указывающими на более раннее изменение стрейна ЛЖ и, соответственно, нарушение деформационных характеристик миокарда, которые возникают еще до увеличения массы миокарда.

Продольный систолический 2D-стрейн ЛП (рис. 5А): 24,5%.

Расчетные параметры жесткости миокарда по данным эхокардиографии: коэффициент диастолической эластичности ЛЖ $7,8\times10^{-2}$; конечно-систолическая эластичность ЛЖ 3,9 мм рт.ст./мл; конечно-диастолическая жесткость ЛЖ $16,4\times10^{-2}$ мм рт.ст./мл; индекс жесткости ЛП $26,4\times10^{-2}$; индекс растяжимости ЛП 1,1.

Триплексное сканирование брахиоцефальных артерий (рис. 6): комплекс интима-медиа сонных артерий не утолщен. Атеросклеротических бляшек в осмотренных сосудах не обнаружено. Гемодинамически значимых нарушений по осмотренным отделам магистральных отделов головы не выявлено.

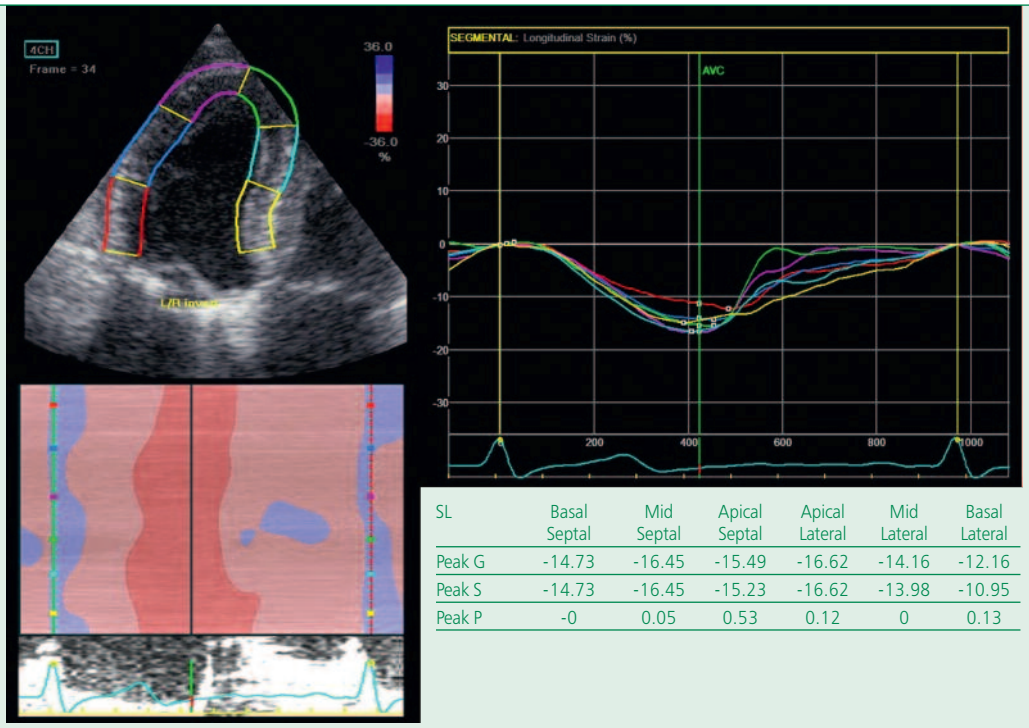
Итак, у пациентки имеет место эссенциальная артериальная гипертензия 2 степени, риск развития осложнений высокий. Обращает на себя внимание тот факт, что, хотя диагноз гипертонической болезни был выставлен впервые, у пациентки имеется высокий риск развития осложнений.



Heart rate / ЧСС	63	69
GLPS_LAX, %	-17.7	-25.6
GLPS_A4C, %	-14.4	-26.3
GLPS_A2C, %	-16.2	-23.5
GLPS_Avg, %	-16.1	-25.2

Peak systolic strain for 17 left ventricle segments in the form of a polar diagram ("bull eye") and global systolic strain for each of the apical positions (GLPS_LAX, GLPS_A4C, GLPS_A2C) and the average for the left ventricle (GLPS_Avg) initially (A) and after 12 weeks (B)
Значения максимального систолического стрейна для 17 сегментов ЛЖ в виде полярной диаграммы («бычьего глаза») и глобального систолического стрейна для каждой из верхушечных позиций (GLPS_LAX, GLPS_A4C, GLPS_A2C) и для всего левого желудочка (GLPS_Avg) исходно (A) и через 12 нед (B)
ЧСС – частота сердечных сокращений

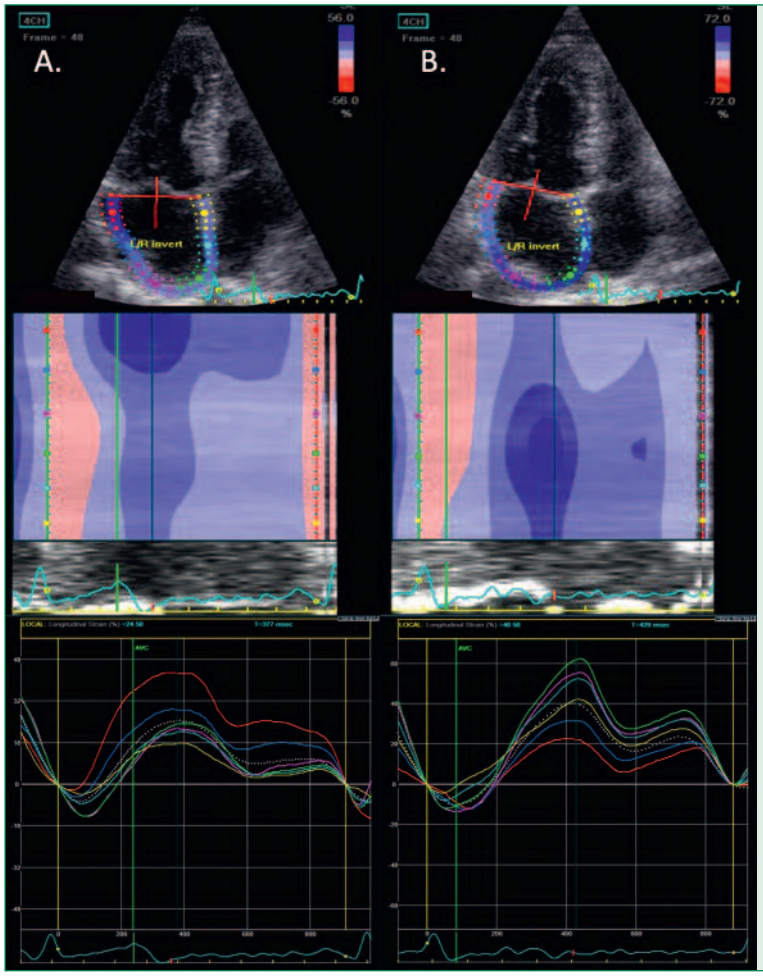
Figure 3. Transthoracic echocardiography in patient N. 56 years old with hypertension (stage II, degree 2)
Рисунок 3. Трансторакальная эхокардиография пациентки Н. 56 лет с АГ II ст., 2 ст.



SL	Basal Septal	Mid Septal	Apical Septal	Apical Lateral	Mid Lateral	Basal Lateral
Peak G	-14.73	-16.45	-15.49	-16.62	-14.16	-12.16
Peak S	-14.73	-16.45	-15.23	-16.62	-13.98	-10.95
Peak P	-0	0.05	0.53	0.12	0	0.13

Four-part screen with intermediate data for the analysis of curves and indicators of the longitudinal myocardial strain of the left ventricle for 6 segments (apical access, four-chamber position). Longitudinal strain curves for 6 segments are presented. The color of each curve corresponds to a specific segment of the myocardium in the figure. The global strain curve for a given position is indicated by a white dashed line. The table shows the numerical values of the maximum systolic strain for each of the 6 segments (peak G). At the bottom left is the M-mode longitudinal strain. The lower part corresponds to the basal anterior-septal segment of the left ventricle, the upper part corresponds to the basal lower-lateral segment
Четырехчастный экран с промежуточными данными анализа кривых и показателей продольного стрейна миокарда ЛЖ в 6 сегментах из апикального доступа, четырехкамерная позиция. Представлены кривые продольного стрейна для 6 сегментов. Цвет каждой кривой соответствует определенному сегменту миокарда на рисунке. Кривая глобального стрейна для данной позиции отображается белой пунктирной линией. В таблице представлены числовые значения максимального систолического стрейна для каждого из 6 сегментов (пик G). Слева внизу кривой М-режим продольного стрейна. Нижняя часть соответствует базальному передне-перегородочному сегменту ЛЖ, верхняя часть – базальному нижне-боковому

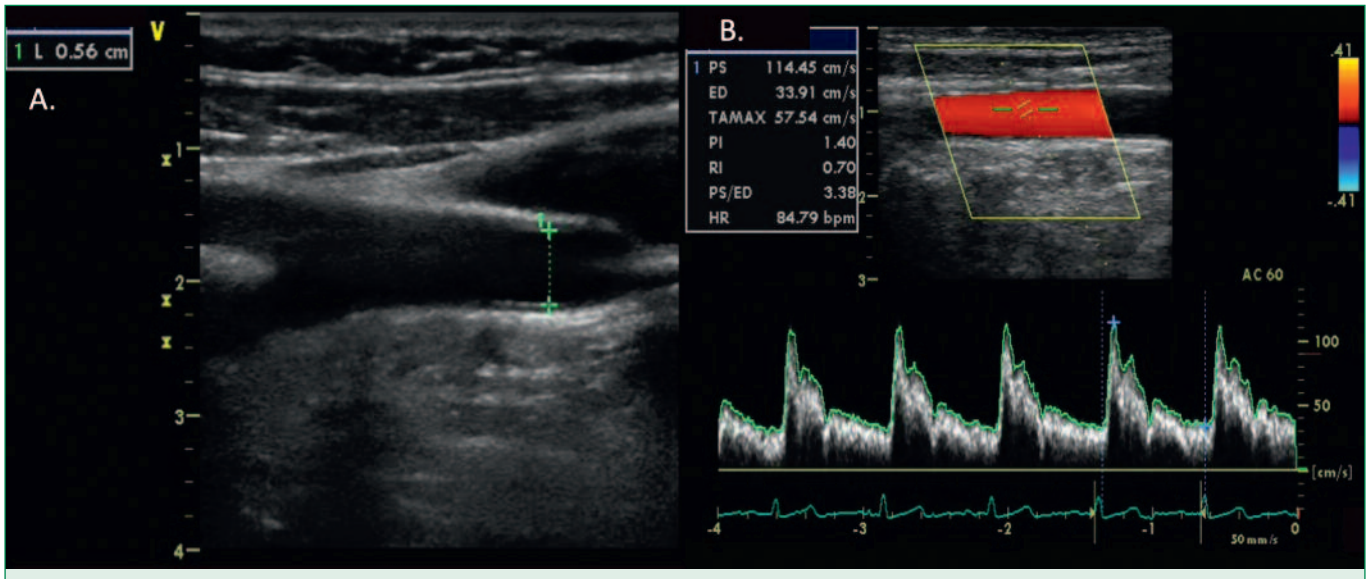
Figure 4. Transthoracic echocardiography in patient N. 56 years old with hypertension (stage II, degree 2)
Рисунок 4. Трансторакальная эхокардиография пациентки Н. 56 лет с АГ II ст., 2 ст.



The results of the analysis of the curves and indicators of the longitudinal strain of the myocardium of the left atrium (apical view, four-chamber position). The global strain curve for a given position is indicated by a white dashed line
Экран с результатами анализа кривых и показателей продольного стрейна миокарда ЛП из апикального доступа, четырехкамерная позиция. Кривая глобального стрейна для данной позиции отображается белой пунктирной линией

Figure 5. Transthoracic echocardiography of patient N. 56 years old with hypertension (stage II, degree 2): initially (A) and after 12 weeks (B)

Рисунок 5. Трансторакальная эхокардиография пациентки Н. 56 лет с АГ II ст., 2 ст. исходно (А) и через 12 нед (В)



Rotid bifurcation zone on the right (A) and spectral doppler of blood flow in the common carotid artery on the left (B)
Зона каротидной бифуркации справа (А) и спектральная допплерограмма кровотока в общей сонной артерии слева (В)

Figure 6. Triplex scanning of the brachiocephalic arteries (initially) in patient N. 56 years old with hypertension (stage II, degree 2)

Рисунок 6. Триплексное сканирование брахиоцефальных артерий (исходно) пациентки Н. 56 лет с АГ II ст., 2 ст.

Пациентке была назначена ФК А/Л в стартовой дозе 5/10 мг, соответственно, 1 р/сут утром. При контрольном визите через 2 нед на терапии больная отмечает положительную динамику – уменьшилась интенсивность головных болей, повысилась работоспособность. АД по данным офисного измерения – 142/82 мм рт.ст. Поскольку целевое АД не достигнуто, доза ФК А/Л была увеличена до 5/20 мг, соответственно, и больной был назначен повторный визит еще через 2 нед. При втором контрольном визите пациентка отмечает хорошее самочувствие, головные боли не беспокоят. Кашля, отеков лодыжек и стоп и иных побочных эффектов не зафиксировано. АД при измерении во время визита – 123/76 мм рт.ст. Исходя из положительной динамики в состоянии больной, достижении целевых цифр АД (120-129/70-79 мм рт.ст. [1,2]) и хорошей переносимости терапии, ей было рекомендовано продолжить прием указанной ФК с повторением СМАД и эхокардиографии через 3 мес.

При контрольном визите через 3 мес: самочувствие пациентки хорошее, жалоб нет, побочных эффектов нет. Офисное АД – 122/74 мм рт.ст. (целевой уровень АД согласно европейским и российским рекомендациям [1,2]).

Суточный индекс САД 10% (dipper); суточный индекс ДАД 12% (dipper). Величина утреннего подъема САД – 29 мм рт.ст., ДАД – 21 мм рт.ст.; скорость утреннего подъема САД 7 мм рт.ст./ч, ДАД – 4 мм рт.ст./ас (табл. 1, рис. 1В). Отмечено снижение среднего АД с 46 до 40 мм рт.ст.

При рутинной эхокардиографии ТМЖП – 1,0 см и, соответственно, иММЛЖ (до 76,6 г/м^2), ИОТ – 0,40.

2D-speckle tracking эхокардиография (рис. 3В,5В): ГПС ЛЖ увеличился по абсолютному значению до -25,2% (норма – более -19,7% по модулю [6]).

Продольный систолический 2D-стрейн ЛП в конце периода наблюдения составил 40,5% (рис. 5В).

На фоне терапии ФК А/Л увеличился коэффициент диастолической эластичности ЛЖ (до 10,1×10^{-2}) и индекс растяжимости ЛП (до 1,9), а также уменьшилась конечно-систолическая эластичность ЛЖ (до 3,6 мм рт.ст./мл), конечно-диастолическая жесткость ЛЖ (до 12,3×10^{-2} мм рт.ст./мл) и индекс жесткости ЛП (до 15,1×10^{-2}), что косвенно указывает на снижение ригидности миокарда ЛЖ и ЛП.

Таким образом, в описанном выше клиническом примере на фоне терапии ФК А/Л произошло достижение целевых цифр АД, нормализовался суточный профиль и параметры утренней динамики АД, произошло улучшение упруго-эластических свойств миокарда ЛП и ЛЖ. Такие результаты согласуются с рядом литературных данных.

Обсуждение

Заслуживает внимания исследование И.Р. Ерш и соавт. [12], в котором изучалась клиническая эффективность 12-ти месячной терапии ФК А/Л у больных с АГ в амбулаторных условиях. В работу было включено две группы больных, в том числе, 34 пациента (средний возраст 47±6,8 лет) с АГ 1-2 степени (длительность АГ 12,6±6,2 года), которые в течение года принимали ФК А/Л. Средний исходный уровень САД составил 171,1±1,8 мм рт. ст., ДАД – 98,2±2,3 мм рт. ст. У большинства имелись те или иные дополнительные факторы риска сердечно-сосудистых осложнений и/или ассоциированные клинические состояния: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения I-II функционального класса, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия, курение. Через 6 мес регулярной терапии ФК А/Л было отмечено статистически значимое снижение среднесуточного, среднедневного и средненочного САД и ДАД. Среди прочих результатов работы было показано положительное влияние ФК А/Л на суточный профиль АД: уже через 3 мес от начала лечения ФК А/Л отсутствовали пациенты с суточным профилем АД по типу night-picker и over-dipper. Достоверно 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).

В другом исследовании А.А. Донская и соавт. [13] оценивали влияние терапии ФК А/Л на гемодинамические показатели. Были обследованы 69 больных от 18 до 55 лет (средний возраст мужчин 34,3±1,5 лет, средний возраст женщин 38,4±1,1 года) с АГ 1-2 степени. Период наблюдения составил 180±10 дней. На фоне терапии ФК А/Л произошло достоверное снижение САД и ДАД по данным рутинного измерения, как у мужчин, так и у женщин, а также отмечено статистически значимое снижение величины и скорости утреннего подъема АД. Кроме того, существенно улучшились показатели суточного профиля АД за счет увеличения количества пациентов с dipper-типом и снижения числа больных с non-dipper и over-dipper типами суточного индекса САД и ДАД.

В нашем клиническом наблюдении на фоне терапии ФК А/Л произошло улучшение упруго-эластических свойств миокарда ЛЖ и ЛЖ, для оценки которых нами применялась Speckle Tracking эхокардиография с определением продольного систолического стрейна и расчет ряда других параметров, основанных на трансмитральном кровотоке, скорости движения митрального кольца, объемах камер сердца и уровне АД.

Эхокардиография позволяет провести непрямую оценку выраженности миокардиального фиброза, и тем самым косвенно оценить жесткость ткани сердца путем расчета ряда параметров, в первую очередь, де-

формации миокарда или его стрейна [14]. Подчеркивая клиническую значимость определения этого показателя, следует отметить, что, как установлено, снижение сократимости и деформационных свойств ЛЖ на фоне его ремоделирования и гипертрофии при АГ ассоциируется с повышением риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, в частности, внезапной сердечно-сосудистой смерти, инсульта, впервые возникшей стенокардии и застойной ХСН [15-17].

Наибольший интерес представляет глобальный продольный систолический 2D-стрейн ЛЖ (ГПС ЛЖ), поскольку, как показано ранее [18-22], при тех или иных сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе, при АГ, нарушение сократимости миокарда изначально возникает именно в продольном направлении за счет субэндокардиально расположенных и продольно ориентированных мышечных волокон, которые вследствие особенностей кровоснабжения первыми реагируют на влияние различных негативных факторов. С клинической точки зрения важно, что ремоделирование и перестройка кардиального интерстиция возникают раньше, чем начинает формироваться ГЛЖ, и заключается это, в первую очередь, в фиброзе миокарда. Последний является следствием избыточного накопления коллагеновых волокон на фоне активного деления фибробластов, дифференцировки фибробластов в миофибробласты, а также связан с гибелью кардиомиоцитов и снижением плотности капиллярной сети миокарда [23]. Необходимо отметить, что повышение жесткости миокарда в настоящее время относят к наиболее ранним маркерам поражения сердца, и само по себе такое нарушение его упруго-эластических свойств ведет к электрической нестабильности сердечной мышцы, потенцирует ишемию и снижение коронарного резерва, и в конечном счете создает предпосылки для развития сердечной недостаточности [24].

Значимость расчета 2D-стрейна ЛЖ именно в продольном направлении обусловлена тем, что согласно данным клинических и экспериментальных исследований [25-27] этот показатель достоверно взаимосвязан с выраженностью фиброза в субэндокардиальных слоях миокарда, а также с уровнем в сыворотке крови тканевого ингибитора металлопротеиназы (ТИМП) 1 типа – маркера миокардиального фиброза.

Нами было выполнено исследование, одной из целей которого стала оценка антигипертензивных и органопротективных свойств ФК А/Л, в частности, влияние ее на показатели жесткости миокарда левого предсердия (ЛП) и ЛЖ у нелеченных пациентов среднего возраста с АГ II стадии 1-2 степени без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний [28-32]. Согласно полученным результатам 12-ти недельная терапия ФК А/Л позволяет достичь целевого АД у 100% пациентов, обладает хорошей переносимостью, а также уменьшает выраженность гипертрофии ЛЖ и снижает жесткость миокарда ЛП и ЛЖ. Кроме того, на фоне приема ФК А/Л улучшаются упруго-эластические свойства общих сонных артерий. В подгруппе пациентов с АГ с избыточной массой тела и ожирением ФК А/Л приводит к статистически значимому снижению пульсового давления, вариабельности САД и ДАД в ночное время и сходным образом способствует улучшению упруго-эластических свойств миокарда ЛП и ЛЖ и уменьшению выраженности гипертрофии миокарда ЛЖ.

Улучшение деформационных характеристик миокарда на фоне терапии А/Л согласуются с рядом предшествующих данных [33-35] о положительном влиянии иАПФ на показатели растяжимости ЛП, регресс интерстициального фиброза миокарда и электрофизиологические процессы в сердечной мышце.

Так, C.G. Brilla с соавт. [33] проводили сравнительный анализ эффектов лизиноприла и гидрохлоротиазида на регресс фиброза в миокарде ЛЖ у 35 пациентов с АГ на фоне 6-месячного периода терапии указанными препаратами. Степень фиброза определяли с помощью эндомиокардиальной биопсии и оценки общего объема фракции коллагеновых волокон, а также концентрации гидроксипролина в ткани сердца. Через 6 мес лечения в группе лизиноприла было отмечено статистически значимое уменьшение фиброза миокарда и улучшение диастолической функции ЛЖ, чего не наблюдалось у пациентов, принимавших гидрохлоротиазид.

В исследовании J. Diez с соавт. [35] оценивали влияние терапии лизиноприлом в течение полугода у 50 нелеченных пациентов с АГ на содержание в сыворотке крови предшественников коллагена III и I типов – N-концевого пептида проколлагена III типа и С-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. Было обнаружено, что у пациентов с АГ сывороточная концентрация С-концевого пептида проколлагена I типа ассоциировалась с величиной иММЛЖ, а терапия лизиноприлом снижала гиперпродукцию коллагена I и III типа.

Согласно литературным данным при терапии АГ параллельно уменьшению выраженности гипертрофии ЛЖ происходит сдвиг баланса синтеза/распада коллагена в сторону регресса фиброза миокарда, о чем косвенно свидетельствует снижение концентрации С-концевого фрагмента предшественника коллагена в плазме крови [36, 37]. Способность блокаторов РААС уменьшать выраженность фиброза была под-

тверждена в ряде экспериментальных исследований. В частности, у взрослых крыс со спонтанной АГ развитие ГЛЖ и фиброза миокарда ассоциировалось с повышением экспрессии гена ТИМП и снижением коллагеназной активности [38], тогда как применение ингибиторов РААС нормализовало соотношение матриксные металлопротеиназы/ТИМП и вело к регрессу фиброза [38,39].

В настоящее время в литературе имеются единичные сведения о влиянии. Эффектах НА процессы говорить нельзя антагонистов кальция на процессы фиброобразования в миокарде и его жесткость. Так, S.-S. Xing с соавт. [40] на модели крыс с индуцированным метаболическим синдромом установили, что повышенная концентрация провоспалительного интерлейкина-18 в миокарде ассоциирована с развитием периваскулярного фиброза в нем, и дигидропиридиновые АК способны 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 [41], интерлейкин-18 опосредует свое влияние на фибробласты, в том числе, через активацию нуклеарного фактора κB. В этой связи интересны данные исследований последних лет, в которых предполагается, что АК [42-44] могут ингибировать ядерную транслокацию и связывание с ДНК нуклеарного фактора κB, участвующего в каскаде процессов, приводящих к миграции фибробластов в миокард. Этим, вероятно, можно объяснить уменьшение образования внеклеточного соединительнотканного матрикса в сердечной мышце под влиянием АК, и как следствие, снижение жесткости миокарда.

По нашему мнению, все вышеуказанные патофизиологические пути опосредуют влияние составных компонентов ФК А/Л на жесткость миокарда, предотвращая развитие ГЛЖ.

Заключение

Таким образом, приведенный клинический пример демонстрирует, что ФК А/Л (препарат Экватор, Гедеон Рихтер) обладает высокой антигипертензивной эффективностью, что выражается в достижении целевого уровня АД как по рутинным офисным измерениям, так и по данным суточного мониторирования, нормализует суточный профиль АД, снижает ригидность миокарда ЛЖ и ЛЖ согласно динамике эхокардиографических маркеров фиброза, имеет хороший профиль переносимости, и, тем самым, отвечает всем требованиям обновленных Европейских и Российских рекомендаций по диагностике и лечению АГ [1, 2], являясь ФК первой линии для лечения пациентов с АГ.

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана компанией Гедеон Рихтер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. The publication of the article is supported by Gedeon Richter, but it did not affect own opinion of the authors.

References / Литература

1. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Eur Heart J. 2018;39(33):3021-3104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
2. Chazova I.E., Zhernakova Y.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019;16(1):6-31 (In Russ.) [Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6-31. DOI:10.26442/2075082X.2019.1.190179].
3. Pavlopoulos H., Nihoyannopoulos P. The constellation of hypertensive heart disease. Hellenic J Cardiol. 2008;49(2):92-9.
4. 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.
5. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L., et al; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus Amlodipine or hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. N Engl J Med. 2008;359(23):2417-28. DOI:10.1056/NEJMoa0806182.
6. 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.
7. Kahan T. The importance of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. J Hypertens. 2012;30(4):685-687. DOI:10.1097/HJH.0b013e328350e5db.
8. Jellis C., Martin J., Narula J., Marwick T.H. Assessment of nonischemic myocardial fibrosis. J Am Coll Cardiol. 2010;56(2):89-97. DOI:10.1016/j.jacc.2010.02.047.
9. Biering-Sørensen T., Biering-Sørensen S.R., Olsen F.J., et al. Global Longitudinal Strain by Echocardiography Predicts Long-Term Risk of Cardiovascular Morbidity and Mortality in a Low-Risk General Population: The Copenhagen City Heart Study. Circ Cardiovasc Imaging. 2017;10(3): pii: e005521. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.116.005521.
10. Monaster S., Ahmad M., Braik A. Comparison between strain and strain rate in hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy: a speckle-tracking study. Menoufia Medical Journal. 2014;27(2):322.
11. Parati G., Stergiou G., O'Brien E., et al; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens. 2014;32(7):1359-66. DOI:10.1097/HJH.0000000000000221.
12. 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].
13. 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. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika 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 гипертонией. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2008;6(4)Приложение 2:37].
14. Maceira A.M., Mohiaddin R.H. Cardiovascular magnetic resonance in systemic hypertension. J Cardiovasc Magn Reson. 2012;14:28. DOI:10.1186/1532-429X-14-28.
15. de Simone G., Devereux R.B., Koren M.J., et al. Midwall left ventricular mechanics. An independent predictor of cardiovascular risk in arterial hypertension. Circulation. 1996;93:259-65. DOI:10.1161/01.cir.93.2.259.

16. Melenovsky V., Borlaug B.A., Rosen B., et al. Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus nonfailing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community: the role of atrial remodeling/dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2007;49:198-207. DOI:10.1016/j.jacc.2006.08.050
17. 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.
18. Mizuguchi Y., Oishi Y., Miyoshi H., et al. The functional role of longitudinal, circumferential, and radial myocardial deformation for regulating the early impairment of left ventricular contraction and relaxation in patients with cardiovascular risk factors: a study with two-dimensional strain imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2008;21:1138-44. DOI:10.1016/j.echo.2008.07.016.
19. Oishi Y., Miyoshi H., Iuchi A., et al. Negative impact of cardiovascular risk factors on left atrial and left ventricular function related to aortic stiffness-new application of 2-dimensional speckle-tracking echocardiography. Circ J. 2013;77:1490-8. DOI:10.1253/circj.CJ-12-1260.
20. Morris D.A., Gailani M., Vaz Pérez A., et al. Left atrial systolic and diastolic dysfunction in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. J Am Soc Echocardiogr. 2011;24:651-62. DOI:10.1016/j.echo.2011.02.004.
21. Mondillo S., Cameli M., Caputo M.L., et al. Early detection of left atrial strain abnormalities by speckle-tracking in hypertensive and diabetic patients with normal left atrial size. J Am Soc Echocardiogr. 2011;24:898-908. DOI:10.1016/j.echo.2011.04.014.
22. Manaka M., Tanaka N., Takei Y., et al. Assessment of regional myocardial systolic function in hypertensive left ventricular hypertrophy using harmonic myocardial strain imaging. J Cardiol. 2005;45:53-60.
23. Santos M., Shah A.M. Alterations in cardiac structure and function in hypertension. Curr Hypertens Rep. 2014;16(5):428. DOI:10.1007/s11906-014-0428-x.
24. Gosse P. Left ventricular hypertrophy-the problem and possible solutions. J Int Med Res. 2005;33 Suppl 1:3A-11A. DOI:10.1177/14732300050330S102.
25. Kang S.J., Lim H.S., Choi B.J., et al. Longitudinal strain and torsion assessed by two-dimensional speckle tracking correlate with the serum level of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, a marker of myocardial fibrosis, in patients with hypertension. J Am Soc Echocardiogr. 2008;21(8):907-11. DOI:10.1016/j.echo.2008.01.015.
26. Krämer J, Niemann M, Liu D et al. Two-dimensional speckle tracking as a non-invasive tool for identification of myocardial fibrosis in Fabry disease. Eur Heart J. 2013;34(21):1587-96. DOI:10.1093/eurheartj/eht098.
27. Ishizu T., Seo Y., Kameda Y., et al. Left ventricular strain and transmural distribution of structural remodeling in hypertensive heart disease. Hypertension. 2014;63(3):500-6. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02149.
28. Ostroumova O.D., Kochetkov A.I. Effects of Amlodipine/Lisinopril Fixed-Dose Combination on Severity of Left Ventricular Hypertrophy and Parameters of Myocardial Stiffness in Patients With Hypertension Kardiologiia. 2016;56(11):27-37 (In Russ.) [Остроумова О.Д., Кочетков А.И. Влияние фиксированной комбинации амлодипин/лизиноприл на выраженность гипертрофии и показатели жесткости миокарда у пациентов с гипертонической болезнью. Кардиология. 2016;56(11):27-37]. DOI:10.18565/cardio.2016.11.27-37.
29. Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Lopukhina M.V. Comparative Analysis of the Efficacy of Fixed-Dose Combinations of Amlodipine/Lisinopril and Bisoprolol/Hydrochlorthiazide in Patients with Essential Arterial Hypertension Combined with Obesity and Overweight. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(4):443-53 (In Russ.) [Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Лопухина М.В. Сравнительный анализ эффективности фиксированных комбинаций амлодипин/лизиноприл и бисопролол/гидрохлоротиазид 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.
30. 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 1. Features of the Daily profile of Blood Pressure and Heart Damage as a Target Organ in Patients with Arterial Hypertension in Combination with Overweight and Obesity. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(5):693-8 (In Russ.) [Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Копченов И.И., Фомина В.М. Артериальная гипертония в сочетании с избыточной массой тела и ожирением. Возможности комбинации амлодипина и лизиноприла. Часть 1. Особенности суточного профиля артериального давления и поражения сердца как органа-мишени у больных с артериальной гипертонией в сочетании с избыточной массой тела и ожирением. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(5):693-8]. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-5-693-698.
31. 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):841-50 (In Russ.) [Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Копченов И.И., Фомина В.М. Артериальная гипертония 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 гипертонией в сочетании с избыточной массой тела и ожирением. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(6):841-50]. DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-6-841-850.
32. Ostroumova O.D., Kochetkov A.I. Fixed combination of amlodipine and lisinopril effectiveness in hypertensive smokers. Systemic Hypertension. 2018;15(1):23-31 (In Russ.) [Остроумова О.Д., Кочетков А.И. Эффективность фиксированной комбинации амлодипин/лизиноприл у курящих пациентов с артериальной гипертонией. Системные Гипертензии. 2018;15(1):23-31]. DOI:10.26442/2075-082X_15.1.23-31.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Querejeta R., Varo N., Lopez B., et al. Serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. Circulation. 2000;101(14):1729-35. DOI:10.1161/01.cir.101.14.1729.
37. Lopez B., Querejeta R., Varo N. Usefulness of serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I in assessment of the cardioreparative ability of antuhypertensive treatment in hypertensive patients. Circulation 2001;104:286-91. DOI:10.1161/01.CIR.104.3.286.
38. Varo N., Iraburu M., Varela M., et al. Chronic AT (1) blockade stimulates extracellular collagen type I degradation and reverses myocardial fibrosis in spontaneously hypertensive rats. Hypertension. 2000;35(6):1197-202. DOI:10.1161/01.hyp.35.6.1197.
39. Li H., Simon H., Bocan T., Peterson J. MMP/TIMP expression in spontaneously hypertensive heart failure rats: the effect of ACE- and MMP-I inhibition. Cardiovasc Res. 2000;46:298-306. DOI:10.1016/s0008-6363(00)00028-6.
40. 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.
41. 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.
42. Matsumori A., Nunokawa Y., Sasayama S. Nifedipine inhibits activation of transcription factor NF-kappaB. Life Sci. 2000;67:2655-61. DOI:10.1016/s0024-3205(00)00849-3.
43. Iwasaki Y., Asai M., Yoshida M., et al. Nilvadipine inhibits nuclear factor-kappaB-dependent transcription in hepatic cells. Clin. Chim. Acta. 2004;350:151-7. DOI:10.1016/j.cccn.2004.07.012.
44. Matsubara M., Hasegawa K. Effects of benidipine, a dihydropyridine-Ca2+ channel blocker, on expression of cytokine-induced adhesion molecules and chemoattractants in human aortic endothelial cells. Eur J Pharmacol. 2004;498:303-14. DOI:10.1016/j.ejphar.2004.07.086.

About the Author:

Alexey I. Kochetkov *– MD, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education*

Mariya V. Lopukhina *– MD, PhD, Head of Department of Functional Diagnostics, E.O. Mukhin Municipal Clinical Hospital*

Elena A. Kotaeva *– MD, PhD, Head of Cardiology Department №5, S.P. Botkin Municipal Clinical Hospital*

Andrey A. Kirichenko *– MD, PhD, Professor, Chair of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education*

Olga D. Ostroumova *– MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine, Sechenov University*

Сведения об авторах:

Кочетков Алексей Иванович *– к.м.н., доцент, кафедра терапии и полиморбидной патологии, РМАНПО*

Лопухина Мария Вадимовна *– к.м.н., зав. отделением функциональной диагностики, ГКБ им. Е.О. Мухина*

Котаева Елена Александровна *– к.м.н., зав. кардиологическим отделением №5, ГКБ им. С.П. Боткина*

Кириченко Андрей Аполлонович *– д.м.н., профессор, кафедра терапии и полиморбидной патологии, РМАНПО*

Остроумова Ольга Дмитриевна *– д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии, РМАНПО; профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский университет*