

Влияние фиксированной комбинации амлодипин/валсартан на гипертрофию и деформационные характеристики миокарда у пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертонией 1-2 степени

Алексей Иванович Кочетков¹, Екатерина Викторовна Борисова²,
Ольга Дмитриевна Остроумова^{1,3*}, Мария Вадимовна Лопухина²,
Галина Федоровна Пиксина²

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

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

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Цель. Изучить влияние фиксированной комбинации амлодипин/валсартан (ФК А/В) на выраженность гипертрофии миокарда (ГЛЖ) и деформационные характеристики миокарда левого желудочка (ЛЖ) у пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертонией (АГ) II стадии 1-2 степени, не получавших ранее медикаментозной антигипертензивной терапии (АГТ).

Материал и методы. Ретроспективно была сформирована группа пациентов с АГ II стадии 1-2 степени, ранее не получавших регулярную антигипертензивную терапию (n=38; возраст 49,7±7,0 лет), у которых на фоне терапии ФК А/В был достигнут целевой уровень артериального давления (АД) по рутинному измерению (менее 140/90 мм рт.ст.), и у которых через 12 нед после достижения целевого АД была проведена оценка эффективности АГТ и ее влияния на ГЛЖ и деформационные характеристики миокарда ЛЖ (общеклинические данные, суточное мониторирование АД, рутинная и 2D-Speckle Tracking трансторакальная эхокардиография).

Результаты. Исходно ГЛЖ выявлена у 25 больных (65,8%), в конце периода наблюдения их количество статистически значимо (p=0,039) уменьшилось до 15 пациентов (39,5%). Среди пациентов с исходным наличием ГЛЖ на фоне терапии ФК А/В статистически значимо (p<0,001) снизились толщина межжелудочковой перегородки (с 1,36±0,19 до 1,28±0,18 см), толщина задней стенки ЛЖ (с 1,08±0,09 до 0,97±0,11 см) и индекс массы миокарда ЛЖ (с 123,3±19,3 до 110,8±20,8 г/м²). В конце периода наблюдения статистически значимо снизилась конечно-систолическая эластичность ЛЖ (с 4,01±1,12 до 3,46±0,88 мм рт.ст./мл; p<0,001). В подгруппе пациентов со сниженным исходно продольным 2D-стрейном ЛЖ (n=27) произошло статистически значимое (p=0,005) увеличение абсолютного значения данного показателя с -16,14±2,21%, до -17,30±2,13% (Δ%=8,45±13,35).

Заключение. У нелеченных пациентов 40-65 лет с АГ II стадии 1-2 степени терапия ФК А/В обеспечивает эффективный контроль АД, снижает выраженность ГЛЖ и улучшает деформационные характеристики миокарда ЛЖ, что указывает на снижение его жесткости.

Ключевые слова: артериальная гипертония, средний возраст, гипертрофия миокарда левого желудочка, жесткость, стрейн, speckle tracking, антигипертензивная терапия, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, амлодипин, валсартан.

Для цитирования: Кочетков А.И., Борисова Е.В., Остроумова О.Д., Лопухина М.В., Пиксина Г.Ф. Влияние фиксированной комбинации амлодипин/валсартан на гипертрофию и деформационные характеристики миокарда у пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертонией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(3):305-314. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-305-314

Effect of the Single-Pill Amlodipine/Valsartan Combination on Hypertrophy and Myocardial Deformation Characteristics in Middle-Aged Patients with Essential Arterial Hypertension

Alexey I. Kochetkov¹, Ekaterina V. Borisova², Olga D. Ostroumova^{1,3*}, Mariya V. Lopukhina², Galina F. Piksina²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University. Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

² E.O. Mukhin Municipal Clinical Hospital. Federativnii prospect, 17, Moscow, 111399 Russia

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Aim. To investigate the impact of amlodipine/valsartan single-pill combination (A/V SPC) on left ventricular hypertrophy (LVH) and left ventricular (LV) myocardial strain and stiffness parameters in naive middle-aged patients with stage II grade 1-2 essential arterial hypertension (EAH).

Material and methods. A group of patients with stage II grade 1-2 EAH who had not previously received regular antihypertensive treatment (AHT) [n=38; mean age 49.7±7.0 years] was retrospectively formed. All the patients were treated with A/V SPC and all of them achieved target office blood pressure (BP) (less than 140/90 mm Hg). And after 12 weeks follow-up (since the time of reaching the target BP) the AHT effectiveness assessment, its impact on LVH and LV myocardial strain and stiffness parameters (general clinical data, ambulatory blood pressure monitoring, conventional and 2D-speckle tracking echocardiography) were performed in all included patients.

Results. The number of patients with LVH significantly (p=0.039) decreased from 25 individuals (65.8%) at baseline to 15 patients (39.5%) at the end of follow-up. Among patients with LVH at baseline after the treatment with A/V SPC significantly decreased (p<0.001 for all) interventricular septum thickness (from 1.36±0.19 to 1.28±0.18 cm), LV posterior wall thickness (from 1.08±0.09 to 0.97±0.11 cm) and the LV myocardial mass index (from 123.3±19.3 to 110.8±20.8 g/m²). At the end of follow-up end-systolic elastance significantly (p<0.001) decreased from 4.01±1.12 to 3.46±0.88 mm Hg/ml. In the subgroup of patients with reduced (in absolute value) LV longitudinal 2D-strain (n=27) at baseline, there was a significantly (p=0.005) increasing in this parameter at the end of the study (from -16.14±2.21% to -17.30±2.13%, Δ%=8.45±13.35).

Conclusion. In naive patients 40-65 years old with stage II grade 1-2 EAH AHT with A/V SPC provides effective 24 hours BP control, significantly reduced LVH and improves LV strain parameters, which indicates decreasing of LV myocardial stiffness.

Keywords: arterial hypertension, middle age, left ventricular hypertrophy, stiffness, strain, speckle tracking, antihypertensive therapy, single-pill combinations of antihypertensive drugs, amlodipine, valsartan.

For citation: Kochetkov A.I., Borisova E.V., Ostroumova O.D., Lopukhina M.V., Piksina G.F. Effect of the Fixed Dose Amlodipine/Valsartan Combination on Hypertrophy and Myocardial Deformation Characteristics in Middle-Aged Patients with Essential Arterial Hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(3):305-314. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-3-305-314

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

Received / Поступила: 16.04.2019

Accepted / Принята в печать: 23.04.2019

Введение

В 2018 г. произошел пересмотр Европейских рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ) [1]. Ключевой позицией обновленных рекомендаций [1] явилась «стратегия одной таблетки», заключающаяся в назначении фиксированных комбинаций (ФК) антигипертензивных препаратов подавляющему большинству пациентов. Еще одним важным аспектом данного документа [1] служит четко сформулированный пошаговый алгоритм антигипертензивной терапии (АГТ) с указанием конкретных классов антигипертензивных препаратов. Так, согласно новым рекомендациям [1] при отсутствии особых клинических ситуаций на старте лечения в виде ФК наиболее предпочтительно использовать блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента или блокатор рецепторов ангиотензина II) в сочетании с дигидропиридиновым антагонистом кальция (АК) или диуретиком.

АГ влечет за собой целый каскад негативных изменений, которые дебютируют поражением органов, обусловленным гипертензией (синоним ранее использовавшегося термина «поражение органов-мишеней») и в дальнейшем, при отсутствии контроля артериального давления (АД), могут проградитьно трансформироваться в симптомные заболевания.

Одной из центральных мишеней повышенного АД служит сердце. В нем на фоне АГ происходит формирование гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ), состояния, характеризующегося структурно-функциональной перестройкой сердечной мышцы, увеличением длины, толщины и объема кардиомиоцитов и ростом общей массы миокарда. Следует подчеркнуть, что поражение органов, обусловленное гипертензией, в целом, и поражение сердца, в частности, существенно повышают сердечно-сосудистый риск [1-9]. Наличие ГЛЖ, как показано в исследованиях, является независимым предиктором возникновения фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных осложнений [1-9]. Так, на фоне ГЛЖ риск ишемической болезни сердца и инсульта возрастает в 3 раза, хронической сердечной недостаточности – в 7 раз [2].

С клинической точки зрения важно, что ремоделирование и перестройка кардиального интерстиция возникают раньше, чем начинает формироваться ГЛЖ, и заключается это, прежде всего, в фиброзе миокарда. Последний является следствием избыточного накопления коллагеновых волокон на фоне активного деления фибробластов, дифференцировки фибробластов в миофибробласты, а также связан с апоптозом кардиомиоцитов и снижением плотности капиллярной сети, кровоснабжающей миокард [10, 11]. Следует 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 способствует диастолической дисфункции, ведет к электрической нестабильности сердечной мышцы, потенцирует ишемию и снижение коронарного резерва и, в конечном счете, создает предпосылки для развития сердечной недостаточности [10, 11].

Известно, что АГТ позволяет снизить сердечно-сосудистый риск и уменьшить выраженность поражения органов, обусловленного гипертензией, как за счет непосредственного снижения АД, так и посредством дополнительных механизмов, непосредственно не связанных с гипотензивным эффектом. Вместе с тем, к настоящему времени данные о способности АГТ улучшать прогноз получены в исследованиях, где основным контингентом обследованных лиц были больные старших возрастных групп, имевшие высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Это подчеркивается в обновленных рекомендациях по АГ [1], и европейские эксперты указывают на необходимость изучения влияния АГТ на профиль сердечно-сосудистого риска у пациентов молодого и среднего возраста.

В этой связи важным являются результаты Кокрейновского систематического обзора 2017 г. [12]. В нем анализировалось влияние АГТ на общую смертность и риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ 1-2 степени в возрасте 18-59 лет. В данный обзор вошли 7 плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований, объединивших 17327 пациентов с неосложненной АГ (средний возраст 50 лет; 84% больных с АГ 1 степени). Средний

период наблюдения в исследованиях составлял около пяти лет. В результате было установлено, что у пациентов, находящихся на АГТ, наблюдалось статистически значимое снижение сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости в течение 5 лет – с 4,1% до 3,2% [относительный риск (ОР) 0,78, 95% доверительный интервал (95%ДИ) 0,67-0,91], причем, за счет уменьшения риска цереброваскулярных осложнений, в том числе – фатальных (1,3% в группе контроля против 0,6% в группе АГТ; ОР 0,46, 95%ДИ 0,34-0,64). В заключении авторы обзора [12] также акцентировали внимание на недостаточном количестве работ, посвященных оценке влияния АГТ на риск сердечно-сосудистых, в т.ч. цереброваскулярных осложнений у пациентов среднего и молодого возраста с АГ. Этот вопрос требует дальнейшего изучения и актуализации.

Нами было проведено исследование, целью которого стало изучение влияния ФК амлодипин/валсартан (ФК А/В) [препарат Вамлосет®, ООО «КРКА-РУС»] на выраженность ГЛЖ и деформационные характеристики миокарда левого желудочка (ЛЖ) у пациентов среднего возраста с эссенциальной АГ II стадии 1-2-й степени, не получавших ранее медикаментозной АГТ.

Материал и методы

Этические аспекты

Протокол исследования был утвержден Межвузовским комитетом по этике Московского государственного стоматологического университета (МГМСУ) им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, протокол №04-18 от 19.04.2018 г. Все исследования были проведены в соответствии с утвержденными руководящими принципами проведения клинических исследований МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Пациенты

Ретроспективно были проанализированы данные историй болезни пациентов, проходивших обследование на кафедре факультетской терапии и профболезней МГМСУ им А.И. Евдокимова за период с 1 января 2017 г. по 31 декабря 2017 г. С учетом ретроспективных данных была сформирована группа больных АГ (n=38), у которых на фоне медикаментозной АГТ ФК А/В (Вамлосет®, ООО «КРКА-РУС») был достигнут целевой уровень АД по рутинному измерению (менее 140/90 мм рт.ст.), и у которых исходно и через 12 нед после достижения целевого АД была проведена оценка эффективности АГТ (общеклинические данные, результаты рутинного суточного мониторинга АД (СМАД), и была выполнена эхокардиография с оценкой параметров жесткости миокарда.

Критерии включения: пациенты с эссенциальной АГ II стадии, обоего пола, в возрасте 40-65 лет; офис-

ное систолическое АД (САД) 140-179 мм рт.ст. и/или офисное диастолическое АД (ДАД) 90-109 мм рт.ст. на момент первого визита; отсутствие регулярной медикаментозной АГТ. Основные критерии не включения в исследование: ожирение III степени; беременность, лактация; клинически значимое заболевание сердца (в том числе, стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда любых сроков давности, хроническая сердечная недостаточность), печени, почек (в том числе, хроническая болезнь почек 4-5 стадии), органов дыхания; клинически значимое эндокринное заболевание, включая сахарный диабет; психические заболевания и расстройства, деменция, зависимость от лекарственных препаратов или алкоголя; клинически значимые неврологические заболевания (в том числе, острое нарушение мозгового кровообращения и транзиторная ишемическая атака в анамнезе любой давности, стеноз одной или обеих сонных артерий 50% и более); нарушение пациентом процедур плана обследования и лечения; не достигнуто целевое АД по данным рутинного измерения и/или отсутствие результатов наблюдения (через 12 нед после достижения целевого АД) – данных СМАД, результатов эхокардиографии с оценкой параметров жесткости миокарда.

Характеристика больных представлена в табл. 1.

Методы исследования

Всем включенным в исследование лицам был проведен клинический осмотр и СМАД (монитор БиПи-Лаб Н ВР2005-01.04.00.2540, производитель «Петр Телегин», Россия) согласно Европейским рекомендациям по проведению СМАД [13].

Трансторакальное ультразвуковое исследование сердца выполняли на аппарате Vivid 7 Dimension (GE Vingmed Ultrasound A/S, Horten, Норвегия) с помощью матричного секторного фазированного датчика M4S (диапазон рабочих частот 1,5-4,3 МГц). Линейные, объемные и функциональные параметры сердца регистрировались в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации [14] и рекомендаций по использованию эхокардиографии у взрослых больных АГ [15].

Оценка продольной деформации левого желудочка по методике отслеживания движения пятен серой шкалы (2D Speckle Tracking эхокардиография). 2D Speckle Tracking эхокардиографию проводили в соответствии с Консенсусом Американского, Японского эхокардиографического общества и Европейской эхокардиографической ассоциации (в настоящее время – Европейская ассоциация сердечно-сосудистой визуализации) по применению существующих и разрабатываемых методик количе-

Table 1. Characteristics of the examined patients (n=38)
Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов (n=38)

Параметр	Значение
Мужчины/женщины, n (%)	19 (50)/19 (50)
Курильщики, n (%)	10 (26,3)
Возраст, лет	49,7±7,0
ИМТ, кг/м ²	30,3±4,7
Окружность талии у мужчин, см	107,6±10,6
Окружность талии у женщин, см	96,7±12,1
Длительность АГ, лет	5,2±4,6
Впервые выявленная АГ, n (%)	10 (26,4)
Степень 1 АГ, n (%)	29 (76,3)
Степень 2 АГ, n (%)	9 (23,7)
Офисное САД, мм рт.ст.	150,7±11,7
Офисное ДАД, мм рт.ст.	86,1±9,5
Частота сердечных сокращений, уд/мин	69,3±9,8
Общий холестерин, ммоль/л	5,6±1,1
ХС-ЛПНП, ммоль/л	4,3±1,0
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,5±0,4
Триглицериды, ммоль/л	2,1±1,5
Глюкоза, ммоль/л	5,6±0,6
Креатинин, мкмоль/л	88,7±14,3
СКФ (СКД-EPI), мл/мин/1,73 м ²	76,3±14,5
СКФ 59-30 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	6 (15,8)
Пациенты с атеросклеротическими бляшками во внечерепных отделах брахиоцефальных артерий, n (%)	16 (42,1)
Количественные показатели представлены в виде M±SD	
АГ – артериальная гипертония, ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СКД-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration	

ственной оценки механики сердца [16]. Для характеристики упруго-эластических свойств миокарда ЛЖ использовали следующие показатели: глобальный пиковый продольный систолический 2D-стрейн левого желудочка (ГПС ЛЖ), конечно-систолическую эластичность ЛЖ (КСЭ ЛЖ) [17], коэффициент диастолической эластичности ЛЖ (ДЭ ЛЖ) [17], конечно-диастолическую жесткость ЛЖ (КДЖ ЛЖ) [18].

Статистическая обработка данных

Статистический анализ проводили с использованием статистических пакетов Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США) и SPSS v.17.0 (SPSS Inc., США). Нулевая гипотеза о соответствии распределения нормальному закону проверялась с использованием теста Шапиро-Уилка. Для непрерывных переменных, имеющих нор-

мальное распределение, рассчитывалось среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение среднего значения (SD). Статистическая значимость различий нормально распределенных количественных данных определялась на основании однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Для ненормально распределенных показателей применялся непараметрический критерий Манна-Уитни и критерий знаковых рангов Вилкоксона. Качественные данные представлены в виде абсолютных чисел и относительных частот. Для проверки гипотез о качественных данных применялся критерий хи-квадрат Пирсона. Корреляционный анализ между переменными представлен коэффициентом корреляции Пирсона. Линейный регрессионный анализ использовался для выявления линейной зависимости между непрерывными показателями. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

По данным рутинного измерения, согласно критериям включения в исследование, все 38 пациентов достигли целевых значений АД ($< 140/90$ мм рт.ст.): 42,1% (n=16) пациентов принимали ФК А/В в дозе 5/80 мг, 39,5% (n=15) – в дозе 5/160 мг, 18,4% (n=7) – в дозе 10/160 мг. По данным СМАД на фоне лечения ФК А/В отмечено статистически значимое снижение САД, ДАД и пульсового АД в периоды бодрствования и сна, а также в целом за 24 ч [19]. В конце периода наблюдения на фоне лечения ФК А/В целевые цифры САД в период бодрствования (< 135 мм рт.ст.) отмечены в 78,9% случаев, САД в период сна (< 120 мм рт.ст.) – в 65,8% случаев, ДАД в период бодрствования (< 85 мм рт.ст.) и в период сна (< 70 мм рт.ст.) – в 76,3% и в 47,4% случаев, соответственно.

Динамика толщины стенок и индекса массы миокарда левого желудочка. Исходно ГЛЖ выявлена у 25 больных (65,8%), в конце периода наблюдения их количество статистически значимо ($p=0,039$) уменьшилось до 15 пациентов (39,5%). Среди пациентов с исходным наличием ГЛЖ на фоне терапии ФК А/В статистически значимо ($p < 0,001$) снизились толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки (ТЗС) ЛЖ и индекс массы миокарда ЛЖ (иММЛЖ) (табл. 2).

В конце периода наблюдения на фоне приема ФК А/В статистически значимо снизилась КСЭ ЛЖ (табл. 3).

Исходно количество пациентов, у которых ГПС ЛЖ выходил за пределы нормы [14], составляло 71,1%, в конце периода наблюдения их количество уменьшилось до 60,5%. Норма ГПС ЛЖ составляет менее -19,7% или, соответственно, более 19,7% по абсо-

Table 2. Dynamics of wall thickness and left ventricular myocardial mass index during the observation period among patients with initial presence of left ventricular hypertrophy (n=25)

Таблица 2. Динамика толщины стенок ЛЖ и иММЛЖ за время наблюдения среди пациентов с исходным наличием ГЛЖ (n=25)

Параметр	Исходно	Через 12 нед	Δ%	р
ТМЖП, см	1,36±0,19	1,28±0,18	-5,8±5,2	<0,001
ТЗС, см	1,08±0,09	0,97±0,11	-10,2±8,8	<0,001
иММЛЖ (ASE), г/м ²	123,3±19,3	110,8±20,8	-10,3±7,2	<0,001

Данные представлены в виде М±SD
 р – по сравнению с исходными данными
 ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗС – толщина задней стенки, иММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

лютному значению (модулю). Снижение абсолютного значения ГПС ЛЖ менее 19,7% указывает на нарушение деформируемости миокарда ЛЖ в продольном направлении в систолу, и, согласно результатам ряда работ [20-23], может свидетельствовать также о повышении его жесткости на фоне фиброза. В подгруппе пациентов со сниженным исходно ГПС ЛЖ (n=27) данный показатель изначально составлял -16,14±2,21%, в конце периода наблюдения -17,30±2,13% (Δ%=8,45±13,35), эти изменения были статистически значимыми (p=0,005). На фоне терапии ФК А/В у 4 пациентов ГПС ЛЖ нормализовался.

Обсуждение

АГ представляет собой важнейший фактор риска сердечно-сосудистых осложнений [1]. Длительно существующая АГ при отсутствии контроля АД ведет к патологической структурно-функциональной перестройке миокарда, наиболее характерной чертой которой является развитие ГЛЖ, диастолической и, в финале – систолической дисфункции ЛЖ. В настоящее время доказано, что субклиническое поражение сердца как органа-мишени происходит на самых ран-

них стадиях АГ и заключается в развитии интерстициального фиброза миокарда и повышения его жесткости, которые служат прогностически неблагоприятными факторами, поскольку ухудшают клинические исходы у пациентов, потенцируют нарушения механики сердца, ведут к электрическому дисбалансу и снижают перфузию миокарда [10, 11]. В связи с этим нами было проведено исследование, целью которого стало изучение влияния ФК А/В (Вамлосет®, «КРКА-РУС») на ГЛЖ и деформационные характеристики миокарда ЛЖ у пациентов среднего возраста с эссенциальной АГ II стадии 1-2-й степени, не получавших ранее медикаментозной АГТ.

Влияние компонентов ФК А/В на регресс ГЛЖ

В нашем исследовании на фоне приема ФК А/В в конце периода наблюдения произошло статистически значимое снижение ТМЖП, ТЗС ЛЖ и иММЛЖ. Это соотносится с рядом данных литературы [23-26], указывающих на высокий потенциал компонентов изучаемой ФК – валсартана и амлодипина в способности вызывать обратное развитие ГЛЖ.

Говоря о валсартане с позиций влияния на толщину стенок миокарда ЛЖ, следует привести результаты ряда исследований. Так, N. Kucukler и соавт. [23] изучали влияние терапии валсартаном в дозе 80-160 мг на иММЛЖ и механику ЛЖ в целом у ранее не получавших АГТ пациентов с АГ (n=38; возраст 55,1±10 лет). Все 100% больных исходно имели ГЛЖ. Период наблюдения составил 6 мес. В результате авторами было выявлено статистически значимое снижение иММЛЖ со 135±15 до 114±14 г/м², ТМЖП с 1,34±0,15 до 1,21±0,11 см, ТЗС с 1,34±0,17 до 1,19±0,12 см (во всех случаях p<0,001). Кроме того, в конце периода наблюдения произошло статистически значимое снижение циркулярного конечно-систолического стресса стенок ЛЖ и соотношения E/e', косвенно характеризующего давление наполнения ЛЖ (p<0,05 для обоих показателей), а также увеличение пиковой систолической скорости движения миокарда боковой стенки

Table 3 Changes in the parameters of the rigidity of the myocardium of the left ventricle during the study (n=38)

Таблица 3. Динамика параметров жесткости миокарда ЛЖ за время исследования (n=38)

Параметр	Исходно	Через 12 нед	Δ	Δ%	р
Продольный систолический 2D-стрейн ЛЖ по технологии SpeckleTracking, -%	17,54±2,92	17,78±2,06	0,23±2,44	3,03±14,60	0,562
Коэффициент диастолической эластичности ЛЖ, ×10 ⁻²	8,62±2,72	9,78±4,30	0,01±0,04	14,08±41,38	0,091
Конечно-систолическая эластичность ЛЖ, мм рт.ст./мл	4,01±1,12	3,46±0,88	-0,55±0,66	-11,97±15,34	<0,001
Конечно-диастолическая жесткость ЛЖ, мм рт.ст./мл	0,16±0,03	0,17±0,03	0,01±0,03	7,79±21,11	0,127

Данные представлены в виде М±SD
 р – по сравнению с исходными данными
 ЛЖ – левый желудочек

ЛЖ ($p < 0,001$). Авторы пришли к выводу, что, помимо антигипертензивного эффекта, терапия валсартаном способствует регрессу ГЛЖ, улучшает сократимость миокарда и благоприятно влияет на процессы релаксации и диастолическую функцию ЛЖ.

В другой работе [24] изучалось влияние терапией валсартаном в дозе 40 мг/сут на иММЛЖ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа ($n=38$; возраст $57,7 \pm 2$ лет; 14 человек из них исходно имели ГЛЖ), 57% из которых ранее принимали антигипертензивные препараты. Период наблюдения в исследовании равнялся 12 мес. Положительное влияние валсартана на регресс ГЛЖ был отмечен уже через 6 мес лечения – иММЛЖ снизился со $126,5 \pm 27,8$ до $119,0 \pm 23,5$ г/м² ($p < 0,01$), а через год после начала лечения валсартаном – до $116,5 \pm 30,9$ г/м² ($p < 0,05$ по сравнению с исходным значением). В исследовании подчеркивается, что наблюдаемый регресс ГЛЖ был связан не только с антигипертензивным действием валсартана, поскольку, во-первых, авторам не удалось выявить корреляций между динамикой иММЛЖ и изменением АД, а, во-вторых, сама доза препарата была сравнительно небольшой, что не позволяло развиваться выраженному антигипертензивному эффекту. Можно предположить, что у валсартана имеются дополнительные механизмы, обеспечивающие регресс ГЛЖ.

Заслуживает также внимания экспериментальная работа Н. Zhi-Bin и соавт. [25], в которой на модели спонтанно-гипертензивных грызунов изучали влияние валсартана на электрофизиологию миокарда в условиях ГЛЖ. Период наблюдения в исследовании составил 8 нед. На фоне терапии валсартаном произошло статистически значимое снижение иММЛЖ ($p < 0,05$), а также улучшение электрического состояния миокарда в виде увеличения порога чувствительности к навязанной электростимуляции, вызывающей фибрилляцию желудочков ($p < 0,01$). В дополнение к этому было установлено, что в конце периода наблюдения в кардиомиоцитах произошло увеличение ($p < 0,01$) экспрессии потенциал-зависимых калиевых каналов (тип Kv4.2), а также возрос ток ионов калия из клетки ($p < 0,05$), и, наоборот, снизился поток ионов кальция в клетку ($p < 0,05$). Описанные результаты по положительному влиянию валсартана на электрическую стабильность миокарда представляются крайне важными, поскольку, как уже упоминалось в начале статьи, развитие ГЛЖ, помимо непосредственного увеличения массы миокарда, сопровождается целым каскадом неблагоприятных структурно-функциональных перестроек в кардиомиоцитах и интерстиции миокарда, одним из следствий которых является потенцирование «злокачественных» желудочковых аритмий, нередко приводящих к внезапной сердечной смерти [10, 11, 29].

Еще в одной экспериментальной работе [26] анализировалось влияние валсартана на ГЛЖ и ремоделирование ЛЖ у крыс с АГ. Период наблюдения в работе составил 8 нед. Авторы выявили, что на фоне терапии валсартаном имело место статистически значимое снижение САД и выраженности ГЛЖ, а также произошло обратное развитие ремоделирования ЛЖ, которое, по крайней мере, отчасти было связано с подавлением апоптоза и повреждения кардиомиоцитов и супрессией ферментов каспаз 3, 8 и 9 типов. На гистологическом уровне на фоне приема данного блокатора рецепторов ангиотензина II происходило снижение дезорганизации клеток элементов миокарда, уменьшение выраженности гиперхромии ядер, набухания интерстициального пространства и капиллярной гиперемии. Кроме того, в миокарде грызунов с АГ в сравнении с животными с нормальным АД отмечалось статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение индекса апоптоза кардиомиоцитов (использовался TUNEL [Terminal Deoxynucleotidyl Transferase Nick End Labeling] – метод детекции апоптозных клеток *in situ* посредством меченая их фрагментированной ДНК), который снижался на фоне применения валсартана ($p < 0,05$). Сходным образом у грызунов с АГ было выявлено повышение активности каспаз 3, 8 и 9 типов, функционирование которых статистически значимо подавлялось валсартаном ($p < 0,05$). Следует отметить, что в исследованиях последних лет [26-28] доказано, что АГ ассоциируется с апоптозом кардиомиоцитов, на фоне которого в последующем развивается фиброз миокарда и повышение его жесткости. Каспазы же играют ключевую роль в апоптозе и процессах воспаления, и, тем самым, являются их маркерами.

Валсартан также реализует свои кардиопротективные эффекты, воздействуя и на другие клеточные механизмы. Так, в экспериментальной работе X. Zhang и соавт. [29] на модели индуцированной реноваскулярной гипертензии было продемонстрировано, что описываемый блокатор рецепторов ангиотензина II способен подавлять аутофагию кардиомиоцитов и повышать интенсивность обновления митохондрий в клетках миокарда, равно как и вызывать регресс ГЛЖ, причем, независимо от своего антигипертензивного эффекта.

Говоря о путях, посредством которых валсартан подавляет развитие ГЛЖ, необходимо напомнить, что при АГ рост массы миокарда во многом объясняется трофическими эффектами ангиотензина II [30]. При связывании последнего со своими рецепторами первого типа в клетке стимулируется протеинкиназа C, которая, в свою очередь, передает сигнал митоген-активируемым протеинкиназам, а они, взаимодействуя с ядерным аппаратом, растормаживают протоонкогены, в результате чего запускается синтез структурных бел-

ков кардиомиоцитов. Помимо этого, ангиотензин II способен оказывать ростовое действие на клеточные элементы миокарда и через ядерный фактор κB [30]. Следует отметить, что митоген-активируемые протеинкиназы передают сигнал не только о росте кардиомиоцитов, но и об их гибели посредством запуска апоптоза. В механизмах последнего посредниками выступают протеинкиназа $\text{p38}\alpha$, семейство Янус-киназ, а также транскрипционные факторы STAT [30]. Вероятно, именно двойственным влиянием ангиотензина II на сердечную мышцу (ростовыми и проапоптотическими) объясняется отчасти «компенсированный» характер ГЛЖ у пациентов с АГ до определенного времени, прогрессирующий характер изменений, сопутствующих «гипертоническому сердцу», а также наличие соединительно-тканной перестройки кардиального интерстиция в связи с заместительным фиброзом.

Другой компонент изучаемой ФК – амлодипин, который, согласно литературным данным, также обладает высоким потенциалом в регрессе ГЛЖ [31, 32]. Данный факт обусловлен тем, что внутриклеточная концентрация ионов Ca^{2+} играет одну из важных ролей в увеличении массы миокарда. Кальциевый каскад влияет на активность внутриклеточных ферментных систем (киназ, фосфотаз) и стимулирует транскрипцию и экспрессию ряда генов [31]. Важно отметить, что повышение содержания внутриклеточного кальция может происходить в ответ на механическое растяжение миокарда, а также под действием ангиотензина II, эндотелина, нейрогормонов и факторов роста [32]. Уменьшение ГЛЖ на фоне лечения АК может быть также опосредовано снижением концентрации внутриклеточного Ca^{2+} и ингибированием фосфорилиции рецепторов эпидермального ростового фактора [32]. Помимо этого, повышение концентрации Ca^{2+} внутри кардиомиоцитов стимулирует кальциневрин, а он, в свою очередь, через транскрипционный фактор активированных Т-клеток (NF-AT, nuclear factor of activated T cells) способствует экспрессии ряда фетальных генов (скелетного L-актина, тяжелых цепей β -миозина, генов раннего ответа *c-fos* и *c-myc*), которые ведут к синтезу измененных функционально неполноценных белков саркомеров [32].

Влияние компонентов ФК А/В на снижение жесткости миокарда ЛЖ

Нами также изучалось влияние ФК А/В на упруго-эластические параметры миокарда ЛП и ЛЖ. На фоне лечения ФК А/В в конце периода наблюдения в подгруппе больных с исходно сниженным абсолютным значением ГПС ЛЖ произошло его статистически значимое увеличение ($p=0,005$). Кроме того, в конце периода наблюдения статистически значимо снизилась КСЭ ЛЖ. Такая динамика описанных показателей

свидетельствует об улучшении деформационных свойств миокарда ЛЖ и косвенно указывает на снижение его жесткости.

ГПС ЛЖ представляет собой пиковую систолическую 2D-деформацию (стрейн) миокарда ЛЖ в продольном направлении. Клиническая значимость именно продольно ориентированного стрейна связана с тем, что его изменение служит наиболее ранним маркером бессимптомного поражения сердечной мышцы, и дебютирует еще до возникновения ГЛЖ [33-35]. Как известно, при тех или иных сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе, при АГ нарушение сократимости миокарда изначально развивается именно в продольном направлении за счет продольно ориентированных мышечных волокон, залегающих в субэндокардиальных слоях миокарда, которые вследствие особенностей кровоснабжения первыми реагируют на воздействие различных негативных факторов [36, 37]. С другой стороны, значимость расчета 2D-стрейна ЛЖ именно в продольном направлении объясняется тем, что, согласно данным клинических и экспериментальных исследований [20-23], данный параметр значимо взаимосвязан с выраженностью фиброза в субэндокардиальных волокнах миокарда, а также с уровнем в крови тканевого ингибитора металлопротеиназы 1 типа – маркера фиброза сердечной мышцы. Важно также подчеркнуть прогностическую значимость ГПС ЛЖ: согласно исследованиям последних лет этот показатель является независимым дополнительным прогностическим фактором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в общей популяции [38], а также может использоваться для стратификации риска развития сердечной недостаточности при АГ [22], расчета риска неблагоприятных исходов у больных с уже имеющейся недостаточностью кровообращения [39] и ишемической кардиомиопатией [40].

В литературе нам удалось найти данные о влиянии амлодипина на ГПС ЛЖ [41], в то время как исследования, посвященные влиянию на данный параметр комбинированной терапии валсартаном и амлодипином, равно как и монотерапии валсартаном в доступных источниках отсутствовали.

Н. Motoki и соавт. [41] сравнивали влияние азенидипина 16 мг и амлодипина 5 мг у 32 пациентов с АГ и наличием ГЛЖ (средний возраст 57-60 лет) на структурно-морфологические параметры ЛЖ, в том числе, на ГПС ЛЖ. Период наблюдения составлял до 12 мес. В обеих группах произошло статистически значимое снижение иММЛЖ уже на 6-й мес от начала приема препаратов, которое стало еще более выраженным в конце периода наблюдения. Среди прочих результатов – уже после 3 мес терапии в обеих группах было вы-

явлено статистически значимое увеличение абсолютного значения ГПС ЛЖ, которое своей наивысшей степени достигло к 12 мес.

Говоря о способности валсартана положительно влиять на регресс фиброза миокарда, необходимо привести результаты открытого проспективного исследования S. Carugo и соавт. [42], в котором у ранее не получавших АГТ пациентов с впервые выявленной АГ ($n=20$; возраст $48,05 \pm 7,29$ лет) оценивалось влияние валсартана в дозе 160 мг/сут на уровень АД, выраженность ГЛЖ, а также на концентрацию С-концевого пропептида проколлагена I типа (PICP, procollagen type I carboxy-terminal propeptide) – маркера миокардиального фиброза, и на уровень N-концевого предшественника мозгового натрий-уретического пептида (NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide) – маркера стресса стенок ЛЖ и параметра, взаимосвязанного с выраженностью ГЛЖ. Группу контроля составили 20 здоровых лиц с нормальным уровнем АД (возраст $49,6 \pm 6,95$ лет). Период наблюдения равнялся 12 мес. На фоне терапии валсартаном произошло статистически значимое снижение офисного САД и ДАД ($p < 0,001$), регресс ГЛЖ в виде уменьшения иММЛЖ (с $119,88 \pm 22,86$ до $87,31 \pm 15,77$ г/м², $p=0,004$), NT-proBNP (с $50,00 \pm 32,01$ до $25,47 \pm 9,69$ пг/дл, $p=0,001$) и PICP (с $46,10 \pm 15,69$ до $37,50 \pm 7,20$ мкг/л, $p < 0,008$).

Что касается другого параметра (КСЭ ЛЖ), изучавшегося в нашем исследовании, то здесь данные о влиянии на него антигипертензивных препаратов в литературе отсутствуют в принципе. Говоря о КСЭ ЛЖ, следует указать, что данный параметр является мерой жесткости камеры ЛЖ в целом, причем, в большей степени пассивной жесткости [17, 18].

Существует ряд потенциальных механизмов, посредством которых компоненты ФК А/В могут вызывать снижение выраженности фиброза миокарда. Так, валсартан, как уже отмечалось выше, способен тормозить процессы апоптоза кардиомиоцитов через супрессию каспаз и, непосредственно, через блокаду рецепторов ангиотензина II первого типа, что может получать отражение в снижении степени заместительного фиброза. Подавление активности каспаз несет за собой уменьшение выраженности субклинических воспалительных изменений в сердечной мышце, а это потенциально препятствует возникновению реактивного фиброза миокарда. С другой стороны, ангиотензин II оказывает стимулирующее действие на миокардиальные фибробласты, побуждая их к синтезу избыточного количества компонентов экстрацеллюлярного матрикса, в первую очередь, коллагена I и III типов, наличием которых и обусловлена повышенная жесткость ткани сердца [30]. Кроме того, ангиотензин II показывает и непрямые профибротические эффекты

посредством потенцирования экспрессии ряда ростовых факторов (трансформирующего ростового фактора- β , фактора роста фибробластов и альдостерона) [30]. На фоне блокады рецепторов ангиотензина II первого типа с помощью валсартана указанные выше механизмы могут «выключаться». В литературе описан также еще один патофизиологический путь, благодаря которому блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в том числе, блокаторы рецепторов ангиотензина II способствуют обратному развитию фиброза миокарда – на фоне их применения происходит нормализация соотношения матриксных металлопротеиназ и их тканевого ингибитора, вследствие чего происходит деградация коллагеновых волокон в кардиальном интерстиции и регресс фиброза [30]. Наконец, необходимо принимать во внимание, что при приеме блокаторов рецепторов ангиотензина II и последующей блокаде рецепторов первого типа к ангиотензину II для действия последнего остаются доступными рецепторы второго типа, стимуляция которых ведет к антифибротическому и антигипертрофическому эффектам [30].

В настоящее время в литературе имеются единичные сведения о способности АК влиять на процессы фиброобразования в миокарде и его жесткость. В частности, на модели крыс с индуцированным метаболическим синдромом установлено [43], что повышенное содержание провоспалительного интерлейкина-18 в миокарде взаимосвязано с развитием периваскулярного фиброза, и дигидропиридиновые АК способны снижать концентрацию данного цитокина в ткани сердца, а также уменьшать выраженность периваскулярного фиброза. Механизм, благодаря которому интерлейкин-18 запускает процессы соединительно-тканной перестройки миокарда, связаны с активацией фибробластов и запуском ими синтеза экстрацеллюлярного матрикса. Интерлейкин-18 опосредует свое влияние на фибробласты, в том числе, через активацию нуклеарного фактора κB [44]. В этой связи интересны данные исследований последних лет, в которых предполагается, что дигидропиридиновые АК могут подавлять ядерную транслокацию и связывание с ДНК нуклеарного фактора κB , участвующего в каскаде процессов, приводящих к миграции фибробластов в ткань сердца [45-47]. Этим, вероятно, можно объяснить уменьшение фиброза в сердечной мышце под влиянием АК, и как следствие, снижение жесткости миокарда.

Заключение

Таким образом, на основании проведенного нами исследования можно сделать вывод, что ФК А/В (Вамлосет®, ООО «КРКА-РУС») обладает кардиопротективными свойствами, заключающимися в регрессе

ГЛЖ и снижении жесткости миокарда у пациентов среднего возраста, что имеет большое значение для улучшения прогноза и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений в будущем.

References / Литература

- 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):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Kannel W.B. Left ventricular hypertrophy as a risk factor in arterial hypertension. *Eur Heart J* 1992;13(Suppl D):82-8. DOI:10.1093/eurheartj/13.suppl_D.82.
- Stevens S.M., Reinier K., Chugh S.S. Increased left ventricular mass as a predictor of sudden cardiac death: is it time to put it to the test? *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2013;6(1):212-7. DOI:10.1161/CIRCEP.112.974931.
- Bombelli M., Facchetti R., Carugo S., et al. Left ventricular hypertrophy increases cardiovascular risk independently of in-office and out-of-office blood pressure values. *J Hypertens*. 2009;27(12):2458-64. DOI:10.1097/HJH.0b013e328330b845.
- Bouzas-Mosquera A., Broullo'n F.J., A'lvarez-Garc'a N., et al. Association of Left Ventricular Mass with All-Cause Mortality, Myocardial Infarction and Stroke. *PLoS ONE*. 2012;7(9):e45570. DOI:10.1371/journal.pone.0045570.
- de Simone G., Gottdiener J.S., Chinali M., et al. Left ventricular mass predicts heart failure not related to previous myocardial infarction: The Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J*. 2008;29(6):741-7. DOI:10.1093/eurheartj/ehm605.
- Chrispin J., Jain A., Soliman E.Z., et al. Association of electrocardiographic and imaging surrogates of left ventricular hypertrophy with incident atrial fibrillation: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(19):2007-13. DOI:10.1016/j.jacc.2014.01.066.
- Paoletti E., De Nicola L., Gabbai F.B., et al. Associations of Left Ventricular Hypertrophy and Geometry with Adverse Outcomes in Patients with CKD and Hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(2):271-9. DOI:10.2215/CJN.06980615.
- Shi H.T., Wang X.J., Li J., et al. Association of Left Ventricular Hypertrophy with a Faster Rate of Renal Function Decline in Elderly Patients with Non-End-Stage Renal Disease. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4(11):e002213. DOI:10.1161/JAHA.115.002213.
- 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.
- Gosse P. Left ventricular hypertrophy-the problem and possible solutions. *J Int Med Res*. 2005;33 Suppl 1:3A-11A. DOI:10.1177/14732300050330S102.
- Musini V.M., Gueyffier F., Pui L., et al. Pharmacotherapy for hypertension in adults aged 18 to 59 years. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8:CD008276. DOI:10.1002/14651858.CD008276.pub2.
- O'Brien E., Parati G., Stergiou G., et al., on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Guidelines European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Journal of Hypertension*. 2013;31:1731-68. DOI:10.1097/HJH.0b013e3283363e964.
- 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.
- Marwick T.H., Gillebert T.C., Aurigemma G., et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(6):577-605. DOI:10.1093/ehjci/jev076.
- Mor-Avi V., Lang R.M., Badano L.P., et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(3):277-313. DOI:10.1016/j.echo.2011.01.015.
- Shang Q., Tam L.S., Sanderson J.E., et al. Increase in ventricular-arterial stiffness in patients with psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(12):2215-23. DOI:10.1093/rheumatology/kes213.
- Borlaug B.A., Redfield M.M., Melenovsky V., et al. Longitudinal changes in left ventricular stiffness: a community-based study. *Circ Heart Fail*. 2013;6(5):944-52. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000383.
- Ostromova O.D., Borisova E.V., Kochetkov A.I., et al. Improving the cognitive functions in the middle-aged patients with essential arterial hypertension after the treatment with amlodipine/valsartan single-pill combination. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(1):54-62. (In Russ.) [Остроумова О.Д., Борисова Е.В., Кочетков А.И., и др. Улучшение когнитивных функций пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией в результате лечения фиксированной комбинацией аmlодипин/валсартан. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(1):54-62]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-1-54-62.
- 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.
- 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/ehy098.
- 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.
- Kucukler N., Kurt I.H., Topaloglu C., et al. The effect of valsartan on left ventricular myocardial functions in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2012;13(3):181-6. DOI:10.2459/JCM.0b013e3283511f00.
- Suzuki K., Kato K., Soda S., et al. The effect of valsartan on regression of left ventricular hypertrophy in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab*. 2004;6(3):195-9. DOI:10.1111/j.1462-8902.2004.00331.x.
- Zhi-Bin H., Chang F., Mao-Huan L., et al. Valsartan improves the electrophysiological characteristics of left ventricular hypertrophic myocardium in spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res*. 2014;37(9):824-9. DOI:10.1038/hr.2014.85.
- Deng X.U., Xia K.E., Chen P.O., et al. Reversion of left ventricle remodeling in spontaneously hypertensive rats by valsartan is associated with the inhibition of caspase-3, -8 and -9 activities. *Biomed Rep*. 2015;3(4):533-6. DOI:10.3892/br.2015.458.
- Li W., Sun N., Liu W., et al. Influence of Valsartan on myocardial apoptosis in spontaneously hypertensive rats. *Chin Med J (Engl)*. 2002;115(3):364-6.
- Correia-Pinto J., Henriques-Coelho T., Roncon-Albuquerque R. Jr., et al. Time course and mechanisms of left ventricular systolic and diastolic dysfunction in monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Basic Res Cardiol*. 2009;104(5):535-45. DOI:10.1007/s00395-009-0017-3.
- Zhang X., Li Z.L., Crane J.A., et al. Valsartan regulates myocardial autophagy and mitochondrial turnover in experimental hypertension. *Hypertension*. 2014;64(1):87-93. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02151.
- Ageev E.T., Ovchinnikov A.G., Serbul V.M., Belenkov Yu.N. Left ventricle hypertrophy: the role of the renin-angiotensin system. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2008;7(2):98-108. (In Russ.) [Ареев Э.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].
- Hunter J.J., Chien K.R. Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. *N Engl J Med*. 1999;341(17):1276-83. DOI:10.1056/NEJM199910213411706.
- 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*. 2004;7:11-16. (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. 2004;7:11-16].
- Kahan T. The importance of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Journal of Hypertension*. 2012;30(4):685-7. DOI:10.1097/HJH.0b013e328350e5db.
- 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.
- Imbalzano E., Zito C., Carerj S., et al. Left ventricular function in hypertension: new insight by speckle tracking echocardiography. *Echocardiography*. 2011;28(6):649-57. DOI:10.1111/j.1540-8175.2011.01410.x.
- 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.
- 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.
- 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):e005521. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.116.005521.

39. Nahum J., Bensaïd A., Dussault C., et al. Impact of longitudinal myocardial deformation on the prognosis of chronic heart failure patients. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3(3):249-56. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.109.910893.
40. Bertini M., Ng A.C., Antoni M.L., et al. Global longitudinal strain predicts long-term survival in patients with chronic ischemic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(3):383-91. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.111.970434.
41. Motoki H., Koyama J., Izawa A., et al. Impact of azelnidipine and amlodipine on left ventricular mass and longitudinal function in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Echocardiography*. 2014;31(10):1230-8. DOI:10.1111/echo.12548.
42. Carugo S., Bolla G. B., Farniani R., et al. Effects of valsartan treatment on indicators of cardiovascular damage in newly diagnosed hypertensive patients: A prospective, twelve-month, open-label, pilot study. *Current Therapeutic Research*. 2010;71(5):309-21. DOI:10.1016/j.curtheres.2010.10.002.
43. 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.
44. 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.
45. 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(1-3):303-14. DOI:10.1016/j.ejphar.2004.07.086.
46. Matsumori A., Nunokawa Y., Sasayama S. Nifedipine inhibits activation of transcription factor NF-kappaB. *Life Sci*. 2000;67(21):2655-61. DOI:10.1016/S0024-3205(00)00849-3.
47. Iwasaki Y., Asai M., Yoshida M., et al. Nilvadipine inhibits nuclear factor-kappaB-dependent transcription in hepatic cells. *Clin Chim Acta*. 2004;350(1-2):151-7. DOI:10.1016/j.cccn.2004.07.012.

About the Authors:

Alexey I. Kochetkov – MD, PhD, Researcher, Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Russian Gerontology Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University; Assistant, Chair of Aging Diseases, Pirogov Russian National Research Medical University

Ekaterina V. Borisova – MD, Cardiologist, Cardiology Department No1, E.O. Mukhin Municipal Clinical Hospital

Olga D. Ostroumova – MD, PhD, Head of Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Russian Gerontology Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University; Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine, Sechenov University

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

Galina F. Piksina – MD, PhD, Cardiologist, Head of Cardiology Department No1, E.O. Mukhin Municipal Clinical Hospital

Сведения об авторах

Кочетков Алексей Иванович – к.м.н., н.с., лаборатория клинической фармакологии и фармакотерапии, Российский геронтологический научно-клинический центр, РНИМУ им. Н. И. Пирогова; ассистент, кафедра болезней старения, факультет дополнительного профессионального образования, РНИМУ им. Н. И. Пирогова

Борисова Екатерина Викторовна – врач-кардиолог, первое кардиологическое отделение, ГКБ им. Е.О. Мухина

Остроумова Ольга Дмитриевна – д.м.н., профессор, зав. лабораторией клинической фармакологии и фармакотерапии, Российский геронтологический научно-клинический центр, РНИМУ им. Н. И. Пирогова; профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет

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

Пиксина Галина Федоровна – к.м.н., зав. первого кардиологического отделения, ГКБ им. Е.О. Мухина