DOI: 10.18087/cardio.2018.3.10100

Остроумова О. Д.[1, 2], Кочетков А. И.[1], Гусева Т. Ф.[1], Зыкова А. А.[1]

[1] ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава РФ, Москва

[2] ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский Университет), Москва

Гиперсимпатикотония в патогенезе развития артериальной гипертонии и поражения сердца у лиц молодого и среднего возраста: возможности бисопролола в кардиопротекции

Ключевые слова: артериальная гипертония, гиперсимпатикотония, молодой возраст, поражение органов-мишеней, гипертрофия миокарда левого желудочка, жесткость миокарда, продольный 2D-стрейн, бисопролол.

Ссылка для цитирования: Остроумова О. Д., Кочетков А. И., Гусева Т. Ф., Зыкова А. А. Гиперсимпатикотония в патогенезе развития артериальной гипертонии и поражения сердца у лиц молодого и среднего возраста: возможности бисопролола в кардиопротекции. Кардиология. 2018;58(3):63–72.

Резюме

В статье обсуждаются механизмы развития и прогрессирования артериальной гипертонии у лиц молодого и среднего возраста. Подчеркивается главенствующая роль гиперсимпатикотонии в развитии заболевания у пациентов данной категории. Рассматриваются механизмы, посредством которых повышение активности симпатической части вегетативной нервной системы приводит к росту артериального давления и потенцирует раннее поражение органов-мишеней, в первую очередь, сердца. Представлены данные многочисленных исследований, показывающие выраженные кардиопротективные эффекты высокоселективного представителя класса β-блокаторов бисопролола у пациентов молодого и среднего возраста с гипертонической болезнью.

Ostroumova O. D.[1, 2], Kochetkov A. I.[1], Guseva T. F.[1], Zykova A. A.[1]

[1] A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry Moscow, Russia

[2] Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Sympathetic Nervous System Activation in Pathogenesis of Development of Essential Hypertension and Its Role in Target-Organs Damage in Young and Middle Aged Adults: the Cardioprotective Capabilities of Bisoprolol

Keywords: arterial hypertension, sympathetic nervous system activation, young adults, heart, target-organ damage, left ventricular hypertrophy, myocardial stiffness, longitudinal 2D-strain, bisoprolol.

For citation: Ostroumova O. D., Kochetkov A. I., Guseva T. F., Zykova A. A. Sympathetic Nervous System Activation in Pathogenesis of Development of Essential Hypertension and Its Role in Target-Organs Damage in Young and Middle Aged Adults: the Cardioprotective Capabilities of Bisoprolol. Kardiologiia. 2018;58(3):63–72.

Summary

The article discusses various mechanisms of developmentt and progression of arterial hypertension in young and middle aged adults. It emphasizes the predominant role of hypersympathicotonia in the development of the disease in this category of patients. Various mechanisms are considered, by means of which the increase of activity of the sympathetic nervous system leads to elevation of arterial pressure and potentiates early damage of target organs, first of all, damage of the heart. The data of numerous studies demonstrating pronounced cardioprotective effects of a highly selective representative of the class of β-blockers bisoprolol in young and middle aged hypertensive patients are presented.

Артериальная гипертония (АГ) является одной из актуальнейших проблем современного здравоохранения, поскольку она ассоциируется с повышенным риском развития осложнений – мозгового инсульта, инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и хронической болезни почек. Данные состояния служат причиной приблизительно 9,4 млн смертей во всем мире ежегодно, причем среди всех смертей от сердечно-сосудистых заболеваний на долю осложнений гипертонической болезни (ГБ) приходится 45%, а в структуре общей смертности от мозгового инсульта доля инсультов на фоне ГБ составляет 51% [1]. Согласно последнему отчету Всемирной организации здравоохранения, по состоянию на 2008 г. распространенность АГ среди лиц старше 25 лет находилась на уровне 40%, причем число людей, страдающих данным заболеванием, стремительно возросло с 600 млн в 1980 г. до 1 млрд в 2008 г., и по прогнозам, эта цифра будет только увеличиваться [2].

Несмотря на то что в целом ГБ превалирует у лиц старшей возрастной группы, в последние годы во всем мире, и в том числе в Российской Федерации, наблюдается неблагоприятная тенденция к существенному увеличению распространенности данного заболевания среди людей молодого и среднего возраста [3, 4]. По данным исследования ЭССЕ, распространенность АГ в России среди населения данной возрастной группы составляет 44% [5].

Кроме того, выделяют так называемую АГ на рабочем месте [6] – состояние, при котором у человека при нахождении на работе уровень артериального давления (АД) выше, чем в нерабочее время. «АГ на рабочем месте» встречается довольно часто, распространенность ее среди населения варьирует в пределах 15–24% [6, 7], и в большинстве случаев данное заболевание обнаруживается у лиц молодого и среднего возраста [8].

Одной из важных особенностей патогенеза АГ у молодых пациентов служит гиперактивация симпато-адреналовой нервной системы, одним из симптомов которой является повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС) [9, 10]. У лиц данной возрастной группы с отягощенным по АГ анамнезом отмечаются высокая ЧСС, увеличенный сердечный выброс, нарушения в регуляции АД при переходе в ортостаз, изменения в работе барорецепторного аппарата сосудов, продемонстрирована гиперчувствительность сосудистой сети предплечья к норадреналину и вазоренального аппарата к физиологическим стимулам, выявлена тесная взаимосвязь выраженного повышения АД и существенного увеличения концентрации катехоламинов в крови на фоне эмоционального стресса [10]. Гиперактивация симпатической части вегетативной нервной системы (С-ВНС) возникает на самых ранних стадиях ГБ, и степень такого перевозбуждения напрямую коррелирует с уровнем повышения АД. Адренергическая гиперстимуляция усугубляет поражение органов-мишеней АГ и способствует росту сердечно-сосудистой смертности [10] (рис. 1 по [11]).

Согласно эпидемиологическим данным [12], в целом среди общей популяции пациентов с АГ гиперсимпатикотония наблюдается более чем у 50%. В частности, у таких больных наблюдается увеличенная продукция норадреналина в нервных окончаниях сердца и почек, а также в сосудистом русле (в 2–3 раза по сравнению с таковой при нормальном АД).

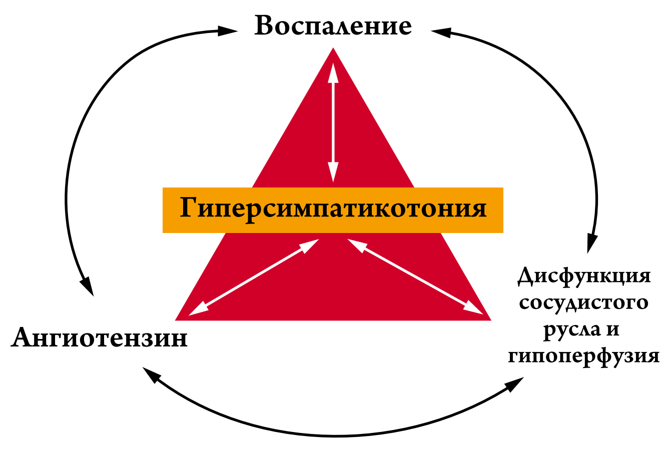

Рис. 1. «Порочный круг» развития АГ на фоне гиперактивации С-ВНС.

АГ – артериальная гипертония; С-ВНС – симпатическая часть вегетативной нервной системы.

Следует отметить, что у пациентов молодого возраста с умеренно повышенным АД очень часто наблюдается гиперрениновый патогенетический вариант АГ [12, 13]. Причиной этого является рост активности С-ВНС, иннервирующей почечный аппарат, причем такая индукция С-ВНС достаточна для запуска синтеза ренина в юкстагломерулярном аппарате, но не влияет на общий почечный кровоток [14]. В подтверждение влияния гиперсимпатикотонии на уровень АД через модуляцию активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) следует привести данные о том, что у больных с резистентными формами АГ, не поддающимися лечению антигипертензивными препаратами (АГП) различных классов, в том числе ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторами рецепторов ангиотензина II, радиочастотная абляция почечных симпатических нервов приводит к существенному снижению АД [15].

В целом у пациентов молодого и среднего возраста, как правило, имеется недостаточная информированность о том, чтó такое АГ и каковы ее негативные последствия, очень часто у больных этой категории отмечаются низкая приверженность к регулярной антигипертензивной терапии и отсутствие адекватного контроля АД [16]. Все эти факторы в итоге ведут к более раннему и тяжелому поражению органов-мишеней, резистентному течению заболевания, увеличению числа сердечно-сосудистых осложнений (ССО), инвалидизации и росту смертности. Указанные факты диктуют необходимость мониторинга распространенности АГ среди населения молодого и среднего возраста и как можно более раннего выявления лиц с повышенным АД с целью его оптимальной коррекции для минимизации поражения органов-мишеней, а в идеале –

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2018;58(3).

для их превентивной защиты на этапе, когда структурно-функциональные изменения в них еще не возникли.

Одними из ведущих и наиболее ранних поражений органов-мишеней при АГ являются структурно-функциональные нарушения, развивающиеся в сердце. Они заключаются в прогрессивном ремоделировании камер, увеличении в размерах кардиомиоцитов и накоплении соединительнотканных элементов в экстрацеллюлярном матриксе сердечной мышцы. Возникают гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ), увеличение левого предсердия (ЛП), снижается коронарный резерв, удлиняется время реполяризации желудочков [17] (рис. 2 по [11]). Особое внимание уделяется ГЛЖ, поскольку показано, что она служит предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, в частности, на фоне нее риск развития ишемической болезни сердца и мозгового инсульта возрастает в 3 раза, ХСН – в 7 раз [18].

Результаты последних исследований [12, 19] доказали, что помимо повышенного АД, на увеличение массы миокарда (ММ) оказывает прямое стимулирующее действие повышение активности симпатических окончаний, иннервирующих сердце. Так, в работе M. Schlaich и соавт. [19] выявлена четкая взаимосвязь между увеличением ММ левого желудочка (ЛЖ) и интенсивностью высвобождения норадреналина из симпатических нервных волокон сердца («noradrenaline spillover», метод количественной оценки выделения норадреналина из синаптических щелей, основанный на изотопном разбавлении меченного тритием норадреналина) [20].

Важно подчеркнуть, что ГЛЖ нередко встречается уже на ранних стадиях АГ и часто обнаруживается у пациентов молодого и среднего возраста с ГБ и даже с предгипертензией (преАГ) [21]. В частности, получены данные исследования The Strong Heart Study [21], в котором изучались клинические характеристики, а также гемодинамические показатели и структурно-функциональные параметры ЛЖ у 1940 лиц в возрасте от 19 до 40 лет, причем у 50% из них имелась либо АГ (n=294, среднее офисное систолическое АД – САД 134,9±14,7 мм рт. ст., диастолическое АД – ДАД 86,6±10,8 мм рт. ст.) либо преАГ (n=675, среднее офисное САД/ДАД 123,2±7,5/78,7±7,7 мм рт. ст.); у остальных АГ отсутствовала (n=971, САД/ДАД 108,0±7,0/68,1±7,2 мм рт. ст.). Среди прочих результатов в этой работе выявлено, что как в группе пациентов с АГ, так и в группе лиц с преАГ имелась достоверно бóльшая толщина стенок ЛЖ, бóльшая ММЛЖ, а распространенность ГЛЖ была в 3 и 2 раза выше, соответственно, чем у лиц с нормальным АД (для всех перечисленных показателей p<0,001). Кроме того, АГ и преАГ ассоциировались с достоверно бóльшими ЧСС, ударным объемом и индексом общего периферического сосудистого сопротивления (p<0,001 также для всех параметров по сравнению с контрольной группой), что свидетельствует о вкладе гипертонуса С-ВНС в развитие АГ у молодых лиц.

Рис. 2. Негативные последствия повышения активности С-ВНС при развитии АГ.

С-ВНС – симпатическая часть вегетативной нервной системы; ГМК – гладкие мышечные клетки; ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; АГ – артериальная гипертония; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка.

Кроме того, в исследовании CARDIA [22] в течение 10 лет наблюдения показано, что САД вносит главный вклад в повышение ММЛЖ у здоровых молодых лиц с низкой распространенностью АГ.

При ГЛЖ вследствие повышенного АД нарушается однородность структуры миокарда, он становится гетерогенным, увеличивается объемная фракция интерстициального коллагена. Важно отметить, что, согласно данным гистологических исследований материала, полученного при аутопсии, соединительнотканная перестройка миокарда в виде образования фокальных рубцов и интерстициального фиброза с накоплением коллагена I и III типа развивается уже на ранних стадиях АГ и при умеренной выраженности ГЛЖ. Следствием фиброза миокарда служит повышение его жесткости, ведущее к диастолической дисфункции, возникает электрическая нестабильность сердечной мышцы, служащая субстратом для развития желудочковых нарушений ритма, и все это в итоге приводит к систолической дисфункции и дебюту ХСН [17]. Таким образом, соединительнотканная перестройка миокарда и увеличение его жесткости при повышенном АД могут рассматриваться как дополнительные факторы риска, негативно влияющие на прогноз и исходы у пациентов с АГ [23–25].

Вывить поражения сердца как органа-мишени АГ возможно с помощью различных исследований. В настоящее время наиболее доступной, неинвазивной высокоинформативной и недорогой методикой является ультразвуковое визуализирующее исследование сердца – эхокардиография (ЭхоКГ). Этот метод позволяет выявить ГЛЖ с помощью расчета индекса ММЛЖ [26]. Кроме того, в настоящее время в клиническую практику внедряются новые технологии оценки состояния миокарда ЛЖ, базирующиеся на ультразвуковом методе исследования сердца. Одним из таких методов является speckle-tracking-ЭхоКГ, с помощью которой оценивают деформацию (двухмерный стрейн) миокарда ЛЖ в различных направлениях. Особого внимания с точки зрения поражения сердца как органа-мишени АГ заслуживает глобальный продольный систолический 2D-стрейн ЛЖ (ГПС ЛЖ), поскольку он, согласно данным клинических и экспериментальных исследований [27, 28], достоверно взаимосвязан с выраженностью фиброза в субэндокардиальных слоях миокарда, а также с уровнем в сыворотке крови тканевого ингибитора металлопротеиназы 1-го типа – маркера миокардиального фиброза. В дополнение к этому ГПС ЛЖ одним из первых изменяется при субклиническом поражении сердца, поскольку 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 быстрее реагируют на влияние различных негативных факторов [29].

В исследованиях показано, что изменение деформационных параметров ЛЖ на фоне его ремоделирования и ГЛЖ при АГ взаимосвязано с повышением риска развития ССО, например, внезапной сердечно-сосудистой смерти, впервые возникшей стенокардии, застойной ХСН и мозгового инсульта [30–32].

Недавние исследования [29, 33] показали, что дисфункция субэндокардиально расположенных волокон миокарда ЛП во многом сходна с дисфункцией аналогичных слоев миокарда ЛЖ и, возможно, с теми же процессами, которые негативно влияют на его миокард, а также с повышенным давлением в полости ЛЖ у пациентов с ХСН. В дополнение к этому предполагается, что снижение эластичности миокарда ЛП может быть следствием диастолической дисфункции ЛЖ.

Для миокарда ЛП также возможно рассчитать параметры деформации, в частности одномерный продольный стрейн, основанный на допплеровской визуализации движения тканей относительно датчика в каждом пикселе изображения [34]. Иными показателями ригидности миокарда ЛП, которые позволяет определить ЭхоКГ, являются индекс жесткости и индекс растяжимости ЛП [35, 36].

Прогностическая значимость этих упруго-эластических параметров ЛП изучалась в ряде исследований. Было показано, что стрейн ЛП служит сильным и независимым предиктором фатальных и нефатальных ССО, причем его значимость выше, чем у обычных эхокардиографических показателей, характеризующих работу ЛП, таких как объем и фракция выброса ЛП [37]. Кроме того, установлено, что стрейн ЛП служит прогностическим маркером возникновения фибрилляции предсердий после шунтирования коронарных артерий [38], на фоне перенесенного ишемического мозгового инсульта [39] и катетерной абляции [40], а у пациентов с фибрилляцией предсердий коррелирует с риском, рассчитанным по шкале $CHADS_2$, и обладает прогностической значимостью с точки зрения развития у них мозгового инсульта и других ССО [41]. Кроме того, данный показатель имеет предиктивную ценность в отношении результатов электрической кардиоверсии и риска тробмообразования в сердце у пациентов с фибрилляций и трепетанием предсердий [42], а также поражения сердца при хронической почечной недостаточности [43].

Таким образом, принимая во внимание, что ГЛЖ, а также нарушение деформационных свойств и повышение жесткости миокарда ЛЖ и ЛП увеличивают риск развития осложнений, при выборе АГП следует учитывать их влияние на данные параметры с целью снижения общего риска у пациентов с АГ.

Группы АГП различаются по своему влиянию на регресс ГЛЖ. В частности, в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ [44] приводятся данные о наиболее выраженном уменьшении толщины стенок миокарда ЛЖ на фоне приема АГП, нивелирующих эффекты РААС – ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II. В ранних мета-анализах [45–48] показано разное влияние АГП на регресс ГЛЖ – для β-адреноблокаторов снижение индекса ММЛЖ составляло 4,5–8%, для диуретиков – 7–11,3%, для антагонистов кальция – 8,5–14,3%, для ингибиторов АПФ – 11,8–15%. Вместе с тем все эти мета-анализы имели ряд недостатков. В частности, различался дизайн исследований, в которых изучали изменение ММЛЖ на фоне терапии АГ, а также имелась различная исходная степень выраженности ГЛЖ. Новые результаты, полученные при изучении влияния АГП на регресс ГЛЖ, обобщены в мета-анализе R.H. Fagard и соавт. [49]: уменьшение индекса ММЛЖ на фоне лечения β-адреноблокаторами составило 8,8% против 12,6% для блокаторов рецепторов ангиотензина II, 12,8% для антагонистов кальция, 11,4% для ингибиторов АПФ.

Следует отметить, что препараты внутри группы β-адреноблокаторов различаются по своей способности вести к регрессу ГЛЖ, и у эталонного представителя этого класса АГП – бисопролола такой эффект выражен в должной мере. Так, P. Gosse и соавт. [50] сравнивали эффективность бисопролола в дозе 10–20 мг и эналаприла в дозе 20–40 мг у 56 пациентов с АГ (группу бисопролола составили 26 пациентов, группу эналаприла – 30). Через 6 мес лечения, по данным ЭхоКГ, индекс ММЛЖ достоверно уменьшился в обеих группах: в группе бисопролола на 11,4%, а в группе эналаприла – на 7%. В другой работе изучали эффективность бисопролола в дозах 5–10 мг у 30 больных АГ, имевших ГЛЖ по данным ЭхоКГ [51]. Через 6 мес лечения индекс ММЛЖ достоверно снизился со 165 до 141 г/м^2 (на 14,6%); толщина задней стенки (ТЗС) ЛЖ и толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) достоверно уменьшилась на 8 и 9% соответственно без изменения объема полости и фракции выброса.

Следует привести данные и нашего исследования, в котором бисопролол (в комбинации с гидрохлоротиазидом) достоверно уменьшал выраженность ГЛЖ, снижая индекс ММЛЖ и толщину стенок ЛЖ, несмотря на то что период наблюдения был относительно небольшим – 12 нед с момента достижения целевого АД [52]. Примечательно, что изменения таких параметров ГЛЖ, как индекс ММЛЖ, ТМЖП и ТЗС ЛЖ лишь в единичных случаях коррелировали с динамикой показателей суточного мониторирования АД: изменение ТМЖП было ассоциировано с изменениями офисного САД и пульсового давления, иные взаимосвязи между приведенными показателями отсутствовали. Исходя из этого, можно предположить, что в основе уменьшения выраженности ГЛЖ на фоне терапии бисопрололом лежат не только механизмы, опосредованные гипотензивным действием препаратов.

В целом для понимания патофизиологической основы положительного эффекта β-адреноблокаторов на регресс ГЛЖ необходимо привести механизмы, активируя которые, β-адренорецепторы запускают процессы ремоделирования и гипертрофии миокарда. К основным пяти из них относятся следующие [53, 54] сигнальные пути:

1. Опосредованные митоген-активируемыми протеинкиназами и регулирующие пролиферацию, метаболизм, апоптоз и подвижность клеток, а также транскрипцию генов;
2. цАМФ-путь, в котором протеин Gs (стимулирующий гуанозинтрифосфатсвязывающий белок) активирует аденилатциклазу, в результате чего запускается синтез циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Таким образом передаются сигналы (в том числе инициирующие ГЛЖ) от рецепторов мембраны внутрь клетки;
3. Путь Ca^{2+}-кальциневрин-ядерный фактор активированных Т-лимфоцитов/Ca. Этот путь запускает гипертрофию миокарда через изменения в генной экспрессии, которые обусловлены ремоделированием хроматина, возникающим, в частности, при деацетилировании гистонов. Следует также отметить, что кальциневрин, представляющий по своей структуре кальцийзависимую серинтреонинпротеинфосфатазу, рассматривается как центральная молекула, стимулирующая гипертрофию миокарда [55];
4. Фосфоинозитид-3-киназный, или фосфатидилинозитол-3-киназный, путь (англ. phosphoinositide 3-kinases, PI 3-kinases, PI3Ks pathway). Данный фермент является гетеродимером, который состоит из регуляторной субъединицы p85 и каталитической субъединицы p110 (α, β или δ). Экспрессия конститутивно активной p110α в сердце продуцирует форму физиологической гипертрофии миокарда с сохранением функции желудочков. В то же время, как показано в экспериментальных исследованиях, миокардиальная экспрессия доминантно-негативной формы p110α ингибирует физиологическую гипертрофию, однако реакция патологической гипертрофии на повышенное АД остается неизменной. Активация PI3Ks также способствует рекрутированию в сарколемму прочих ферментов, избыточная экспрессия которых может потенцировать гипертрофию миокарда;
5. Особое место занимает путь, связанный с активацией $β_3$-адренорецепторов, которые экспрессируются в том числе в миокарде и эндотелиоцитах. В противоположность $β_1$-рецепторам, стимуляция $β_3$-рецепторов

приводит к отрицательному инотропному эффекту катехоламинов на сердце. В сосудистой стенке через β_3-адренорецепторы реализуется сосудорасширяющее действие катехоламинов, опосредованное высвобождаемым из эндотелия оксидом азота и циклическим гуанозинмонофосфатом в гладких мышечных клетках [56]. Согласно данным исследований [57], в миокарде через стимуляцию β_3-рецепторов также происходит посттрансляционная модификация (фосфорилирование) нейрональной NO-синтазы, способствующая существенному повышению активности этого фермента. В результате, с одной стороны, образуется NO, дающий многочисленные вазо- и кардиопротективные эффекты, а с другой – включаются механизмы, противодействующие гипертрофии миокарда, поскольку нейрональная NO (экспрессируемая также в кардиомиоцитах) занимает важное место в транспорте ионов кальция в миокарде, а также участвует в процессах его сократимости [57]. Помимо этого β_3-адренорецепторные сигнальные пути подавляют образование в сердце активных форм кислорода. Следует отметить, что у некоторых представителей β-адреноблокаторов доказано [58, 59] наличие активности агониста β_3-адренорецепторов и дополнительного эффекта, препятствующего развитию гипертрофии миокарда.

Возможно, также отчасти активация β-рецепторов потенцирует развитие кардиальной гипертрофии путем повышения в сарколемме кардиомиоцитов количества нуклеозид-дифосфаткиназ [55], однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

К другим механизмам, с помощью которых β-адреноблокаторы замедляют развитие гипертрофии миокарда, относят прямое снижение активности С-ВНС и нагрузки на миокард [60]. Так, исходя из имеющихся данных литературы, можно сделать вывод, что ГЛЖ на фоне АГ является следствием последовательной активации различных отделов периферической С-ВНС – сначала повышается активность симпатических окончаний, иннервирующих сердце, затем почки и, наконец, скелетную мускулатуру; особенно часто эти феномены наблюдаются у молодых лиц [61]. Результатом данного патофизиологического каскада служит перестройка гемодинамики у больных АГ, заключающаяся в увеличении ЧСС, сердечного выброса, сопротивления в почечных сосудах и в итоге в развитии АГ. Рост нагрузки на сердце в свою очередь запускает в нем возникновение компенсаторных структурных изменений, которые в условиях повышенной концентрации норадреналина в нервных волокнах миокарда и ангиотензина II в крови на фоне стимуляции симпатическими нервными окончаниями юкстагломерулярного аппарата становятся чрезмерно выраженными, что и ведет к развитию ГЛЖ. β-Адреноблокаторы, в первую очередь высокоселективный бисопролол, блокируя β_1-рецепторы, локализованные как в сердце, так и в почках, разрывают данный порочный круг, тем самым способствуя уменьшению выраженности ГЛЖ.

Помимо ГЛЖ, негативное влияние повышенного АД на сердце, как отмечено ранее, заключается в соединительнотканной перестройке миокарда с накоплением в его интерстициальной ткани коллагеновых волокон и повышении ригидности сердечной мышцы. Согласно данным исследований, β-адреноблокаторы способны уменьшать жесткость миокарда посредством влияния на метаболизм коллагена [62]. В частности, S. Xiang и соавт. [60] на модели грызунов с индуцированной ГЛЖ показали, что бисопролол интенсифицирует деградацию коллагеновых волокон в миокарде и угнетает их синтез. Кроме того, авторами обнаружена способность бисопролола ингибировать образование тканевого фактора роста β_1 – одного из главных медиаторов активации фибробластов миокарда [63], который рассматривается как профиброгенный цитокин, потенцирующий различные типы избыточной соединительнотканной перестройки в тканях, в том числе кардиальный фиброз, ассоциированный с ХСН [64]. Кроме того, в данной работе бисопролол снижал образование коллагена Ia типа и фактора роста соединительной ткани – веществ, занимающих центральное положение в процессах синтеза белков внеклеточного матрикса и активации пролиферации фибробластов в миокарде. Сходные результаты получены M. Fukui и соавт. [62], которые изучали влияние бисопролола на обмен коллагена у 62 пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса. Авторы пришли к выводу, что функциональное восстановление ЛЖ на фоне лечения данным β-адреноблокатором, помимо снижения ЧСС, тесно связано со способностью бисопролола изменять метаболизм коллагена в сердце. Можно также предположить, что бисопролол влияет на обмен коллагена в сердце путем модуляции активности РААС, поскольку симпатические нервные окончания иннервируют юкстагломерулярный аппарат почек, являясь одним из центральных звеньев в регуляции высвобождения ренина и, помимо этого, влияют на скорость клубочковой фильтрации и реабсорбцию натрия в почках [12, 13]. Воздействие на эти процессы с помощью β-адреноблокаторов служит, вероятно, аддитивным механизмом гипотензивного действия данной группы препаратов.

Нами также получены данные, указывающие на улучшение упруго-эластических свойств миокарда как ЛЖ, так и ЛП на фоне терапии бисопрололом (в комбинации с гидрохлоротиазидом) – в конце периода наблюдения достоверно возросли индекс растяжимости ЛП и одномерный стрейн. Кроме того, отмечалась тенденция к нормализации ГПС ЛЖ – у 20% больных в конце лечения данный параметр достиг нормы [26]. Помимо

Конкор®
бисопролол 2,5 - 5 - 10 мг

Конкор® АМ
Бисопролол + Амлодипин

КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОЕ РЕШЕНИЕ Merck

Конкор®

для пациентов с артериальной гипертонией – АД 140–160 мм рт.ст. (снижает АД и ЧСС)[1–3]

Оригинальный
бисопролол[4]

Эффективнее дженериков
в снижении АД и ЧСС[5]

272 руб в месяц
(5 мг №50)[6]

Конкор® АМ

для пациентов с артериальной гипертонией – выше 160 мм рт.ст. (снижает АД и ЧСС)[7-8]

Гибкая линейка
дозировок Конкор® АМ

Фиксированная комбинация
оригинального бисопролола и амлодипина с тройным механизмом действия: на гиперсимпатикотонию, на РААС и на периферические сосуды[7]

1. Hiltunen TP et al. AM J Hypertens 2007;20(3):311-313
2. Deary AJ et AL J Hypertens 2002;2-(4):771-777
3. Cruickshank J M Int J Cardiol 2007; 120(1):10-27
4. Инструкция по медицинкому применению препарата Конкор® П N012963/01
5. Тарловская Е.И., Чудиновских Т.И. Терапевтическая эффективность и безопасност оригинального и генерического бисопролола у пациентов с ишемической болезнью сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015;14(6):29-35
6. IMS, ноябрь 2017
7. Инструкция по медицинкому применению препарата Конкор® АМ ЛП-001137.
8. Клинические рекомендации РМОАГ по диагностике и лечение артериальной гипертонии, 2013

Конкор® (бисопролол). Регистрационное удостоверение: П N012963/01.
ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: бета1-адреноблокатор селективный. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И ДОЗИРОВКА:** таблетки покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** артериальная гипертензия; ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия; хроническая сердечная недостаточность. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к бисопрололу или к любому из вспомогательных веществ (см. раздел «Состав»), острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии, кардиогенный шок, атриовентрикулярная (AV) блокада II и III степени, без электрокардиостимулятора, синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, выраженная брадикардия (ЧСС менее 60 уд./мин), выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 100 мм рт.ст.), тяжелые формы бронхиальной астмы, выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно, феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов), метаболический ацидоз, возраст до 18 лет (недостаточно данных по эффективности и безопасности у данной возрастной группы). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** один раз в сутки с небольшим количеством жидкости, утром до завтрака, во время или после него. Не разжевывать; не растирать в порошок. Артериальная гипертензия и стабильная стенокардия Режим приема и дозу подбирает врач каждому пациенту индивидуально. Обычно начальная доза составляет 5 мг 1 раз в день. При необходимости дозу можно увеличить до 10 мг 1 раз в сутки. Максимально рекомендованная доза составляет 20 мг 1 раз в день. Хроническая сердечная недостаточность Рекомендуемая начальная доза составляет 1,25 мг 1 раз в день. В зависимости от индивидуальной переносимости дозу следует постепенно повышать до 2,5 мг, 3,75 мг, 5 мг, 7,5 мг и 10 мг 1 раз в день. Максимально рекомендованная доза при лечении ХСН составляет 10 мг препарата Конкор® 1 раз в день. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ*:** Со стороны сердечно-сосудистой системы – очень часто: брадикардия (у пациентов с ХСН). Со стороны пищеварительной системы – часто: тошнота, рвота, диарея, запор. Со стороны пищеварительной системы - часто: тошнота, рвота, диарея, запор. Общие нарушения – часто: астения (у пациентов с ХСН), повышенная утомляемость*. Центральная нервная система – часто: головокружение*, головная боль*. * У пациентов с артериальной гипертензией или стенокардией особенно часто данные симптомы появляются в начале курса лечения. Обычно эти явления носят легкий характер и проходят, как правило, в течение 1-2 недель после начала лечения. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ*:** Не прерывайте лечение препаратом Конкор® резко и не меняйте рекомендованную дозу без предварительной консультации с врачом, так как это может привести к временному ухудшению деятельности сердца. Лечение не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ИБС. Если прекращение лечения необходимо, то дозу следует снижать постепенно. На начальных этапах лечения препаратом Конкор® пациенты нуждаются в постоянном наблюдении. Препарат следует применять с осторожностью в следующих случаях: тяжелые формы ХОБЛ и нетяжелые формы бронхиальной астмы; сахарный диабет со значительными колебаниями концентрации глюкозы в крови: симптомы выраженного снижения концентрации глюкозы (гипогликемии) такие как тахикардия, сердцебиение или повышенная потливость могут маскироваться, строгая диета, проведение десенсибилизирующей терапии, AV блокада I степени, стенокардия Принцметала, нарушения периферического артериального кровообращения легкой и умеренной степени (в начале терапии может возникнуть усиление симптомов), псориаз (в т.ч. в анамнезе). Условия хранения: хранить при температуре не выше 30 С. Хранить в недоступном для детей месте. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** по рецепту. СРОК ГОДНОСТИ: 3 года. **Претензии потребителей и информацию о нежелательных явлениях следует направлять по адресу:** ООО «Мерк», 115054 Москва, ул. Валовая, д. 35, Тел.: +7 495 937 33 04; факс: +7 495 937 33 05, e-mail: safety@merck.ru. ***Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.** Данная версия инструкции по медицинскому применению действительна с 05 сентября 2017. Соответствует MDS Bisoprolol V10.0 2014May23

Конкор®АМ (бисопролол+амлодипин). Регистрационное удостоверение: ЛП-001137.
ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: гипотензивное средство комбинированное (бета1-адреноблокатор селективный + блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК)). **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И ДОЗИРОВКА:** таблетки 5 мг + 5 мг, таблетки 5 мг + 10 мг, таблетки 10 мг + 5 мг, таблетки 10 мг + 10 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Артериальная гипертензия: замещение терапии монокомпонентными препаратами амлодипина и бисопролола в тех же дозах.Противопоказания: по амлодипину: тяжелая артериальная гипотензия; шок (в т.ч. кардиогенный); нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала); гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда; обструкция выходного отдела левого желудочка (например, клинически значимый аортальный стеноз). По бисопрололу: острая сердечная недостаточность или хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии; кардиогенный шок; атриовентрикулярная (AV) блокада II и III степени, без электрокардиостимулятора; синдром слабости синусового узла (СССУ); синоатриальная блокада; выраженная брадикардия (ЧСС менее 60 ударов/мин); симптоматическая артериальная гипотензия; тяжелые формы бронхиальной астмы; выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно; феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов); метаболический ацидоз; По комбинации амлодипин / бисопролол: повышенная чувствительность к амлодипину, другим производным дигидропиридина, бисопрололу и/или любому из вспомогательных веществ; детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** внутрь. Принимать утром, независимо от приема пищи, не разжевывая. Продолжительность лечения. Долговременная терапия. Рекомендуется постепенное снижение дозы. Нарушение функции печени. У пациентов с нарушением функции печени выведение амлодипина может быть замедлено. Для пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени максимальная суточная доза бисопролола составляет 10 мг. Нарушение функции почек Пациентам с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести коррекции режима дозирования, как правило, не требуется. Амлодипин не выводится с помощью диализа. Пациентам, подвергающимся диализу, следует назначать амлодипин с особой осторожностью. Для пациентов с выраженными нарушениями функции почек (клиренс креатинина (КК) менее 20 мл/мин) максимальная суточная доза бисопролола составляет 10 мг. Пожилые пациенты Пожилым пациентам могут назначаться обычные дозы препарата. Осторожность требуется только при увеличении дозы. Дети Препарат не рекомендован к применению у детей в возрасте до 18 лет в виду отсутствия данных по эффективности и безопасности. Рекомендуемая суточная доза – 1 таблетка определенной дозировки в день. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ*:** По амлодипину: Нарушения со стороны нервной системы – часто: сонливость, головокружение, головная боль (особенно в начале лечения); нарушения со стороны органа зрения – часто: нарушение зрения (в т.ч. диплопия); Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта – часто: тошнота, боль в животе, диспепсия, изменение режима дефекации (в т.ч. запор или диарея); нарушения со стороны сердца – часто: ощущение сердцебиения; нарушения со стороны сосудов – часто: "приливы"; нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения – часто: одышка; общие расстройства и нарушения в месте введения – очень часто: периферические отеки; нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани – часто: отеки лодыжек, судороги мышц. По бисопрололу: нарушения со стороны нервной системы – часто: головная боль**, головокружение**; нарушения со стороны сосудов – часто: ощущение похолодания или онемения в конечностях; нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта – часто: тошнота, рвота, диарея, запор; общие расстройства и нарушения в месте введения – часто: повышенная утомляемость**. ** Особенно часто данные симптомы появляются в начале курса лечения. Обычно эти явления носят легкий характер и проходят, как правило, в течение 1-2 недель после начала лечения. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ*:** Не прерывайте лечение препаратом Конкор® АМ резко и не меняйте рекомендованную дозу без предварительной консультации с врачом, так как это может привести к временному ухудшению деятельности сердца. Лечение не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ИБС. Если прекращение лечение необходимо, то дозу следует снижать постепенно. По амлодипину: В период приема препарата необходимо контролировать массу тела и потребление натрия, назначение соответствующей диеты. У пациентов с сердечной недостаточностью III-IV стадии по классификации NYHA неишемического генеза амлодипин повышает риск возникновения отека легких, что не связано с усугублением симптомов течения ХСН. У пациентов с сердечной недостаточностью блокаторы кальциевых каналов, включая амлодипин, следует применять с осторожностью, поскольку они могут увеличить риск сердечно-сосудистых осложнений и летальных случаев у этих пациентов. У пациентов с нарушением функции печени период полувыведения амлодипина и показатели AUC могут быть увеличены, рекомендации по дозированию препарата не установлены. Поэтому применение амлодипина следует начинать с нижней границы диапазона терапевтических доз, и соблюдать осторожность, как в начале лечения, так и при повышении дозы. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени может возникнуть необходимость в постепенном подборе дозы и тщательном мониторинге состояния пациента. Пациентам с почечной недостаточностью амлодипин назначают в обычных дозах, так как изменения его концентрации в плазме не коррелируются со степенью почечной недостаточности, и амлодипин не диализируется. У пациентов пожилого возраста может увеличиваться $T_{1/2}$ и снижаться клиренс амлодипина. По бисопрололу: Внезапная отмена бисопролола может привести к временному ухудшению деятельности сердца. Бисопролол должен назначаться с особой осторожностью пациентам с артериальной гипертензией или стенокардией в сочетании с сердечной недостаточностью. У пациентов с феохромоцитомой бисопролол должен назначаться только после блокады альфа-адренорецепторов (на фоне применения α-адреноблокаторов). Пациенты с псориазом или псориазом в анамнезе бисопролол должен назначаться только после тщательной оценки ожидаемой пользы и риска. У пациентов, подвергающихся общей анестезии, блокада бета1-адренорецепторов снижает частоту возникновения аритмии и ишемии миокарда во время проведения анестезии и интубации, а также в послеоперационный период. Рекомендуют сохранять блокаду бета1-адренорецепторов периоперационно. Перед проведением общей анестезии анестезиолог должен быть информирован о приеме пациентом бета-адреноблокаторов из-за риска взаимодействия с другими препаратами, что может привести к брадиаритмии, подавлению рефлекторной тахикардии и снижению рефлекса для компенсации потери крови. Если необходимо отменить бета-адреноблокатор перед хирургическим вмешательством, это должно быть выполнено постепенно и завершено примерно за 48 часов до анестезии. При бронхиальной астме или ХОБЛ показано одновременное применение бронходилатирующих средств. У пациентов с бронхиальной астмой возможно увеличение сопротивления дыхательных путей, что требует более высокой дозы бета2-адреномиметиков. У пациентов с ХОБЛ применение бисопролола следует начинать с наименьшей возможной дозы, а пациентов тщательно наблюдать на появление новых симптомов (например, одышки, непереносимости физических нагрузок, кашля). Условия хранения: Хранить при температуре не выше 30 °C. Хранить препарат в недоступном для детей месте! УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК: по рецепту. СРОК ГОДНОСТИ: 3 года. **Претензии потребителей и информацию о нежелательных явлениях следует направлять по адресу:** ООО «Мерк», 115054 Москва, ул. Валовая, д. 35, Тел.: +7 495 937 33 04; факс: +7 495 937 33 05, e-mail: safety@merck.ru. ***Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.** Данная версия инструкции по медицинскому применению действительна с 29 декабря 2016. Соответствует CCDS Bisoprolol+Amlodipine V5.0 2015Oct12

RUS-CIS/MULC/0218/0004

этого, на фоне терапии достоверно возросли средние ГПС ЛЖ и достоверно уменьшилась конечная диастолическая жесткость ЛЖ.

Таким образом, АГ широко распространена среди лиц молодого и среднего возраста, особенно в последние годы. Отличительной чертой патогенеза АГ в этой возрастной группе является главная роль гиперсимпатикотонии. Для указанной категории больных характерно раннее формирование поражения сердца как органа-мишени, заключающееся в развитии ГЛЖ на начальных стадиях ГБ и еще более раннее изменение упруго-эластических свойств миокарда ЛЖ и ЛП, что влечет за собой увеличение риска развития ССО. В патогенезе структурно-функциональной перестройки сердца на фоне АГ у молодых пациентов одно из центральных мест также занимает повышенный тонус С-ВНС, воздействие которого на миокард опосредуется широким спектром многообразных механизмов. Исходя из важнейшей роли гиперсимпатикотонии в возникновении АГ и поражении сердца, можно констатировать, что для контроля АД у данного контингента больных требуется применение АГП, модулирующих активность С-ВНС. Различные группы АГП неодинаково влияют на сердце, кроме того, представители группы β-блокаторов неоднородны по своим свойствам. Однако представители группы β-адреноблокаторов неоднородны по своим свойствам. При этом бисопролол, по праву являясь эталонным высокоселективным представителем данного класса АГП, обладает выраженными кардиопротективными свойствами, заключающимися в его способности уменьшать ГЛЖ, улучшать упруго-эластические свойства миокарда и снижать риск развития ССО, поэтому он показан для широкого применения у пациентов с АГ, особенно при наличии гиперсимпатикотонии.

Сведения об авторах:

Остроумова О. Д. – д. м. н., проф., проф. кафедры факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава РФ, Москва; проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский Университет), Москва.

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава РФ, Москва

Кафедра факультетской терапии и профболезней

Кочетков А. И. – ассистент кафедры.

Гусева Т. Ф. – к. м. н., доцент кафедры.

Зыкова А. А. – к. м. н., доцент кафедры.

E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Information about the author:

A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry Moscow, Russia

Olga D. Ostroumova – MD, professor.

E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gottwald-Hostalek U., Sun N., Barho C., Hildemann S. Management of Hypertension With a Fixed-Dose (Single-Pill) Combination of Bisoprolol and Amlodipine. Clin Pharmacol Drug Dev 2017;6 (1):9–18.
2. WHO. A global brief on hypertension. 2013. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/en/
3. Liu X., Xiang Z., Shi X. et al. The Risk Factors of High Blood Pressure among Young Adults in the Tujia-Nationality Settlement of China. Biomed Res Int. 2017;8315603: Epub 2017 Aug 28.
4. Nechaeva G. I., Loginova E. N., Tereschenko Yu. V., Shupina M. I. To the question of the treatment of young patients with arterial hypertension and overweight/obesity (according to the results of Camellia's study) Trudnyj pacient 2010;8 (5):15–20. Russian (Нечаева Г. И., Логинова Е. Н., Терещенко Ю. В., Шупина М. И. К вопросу о лечении молодых пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела/ожирением (по результатам исследования Камелия). Трудный пациент 2010;8 (5):15–20).
5. Boytsov S. A., Balanova Y. A., Shalnova S. A. et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. Cardiovascular Therapy and Prevention 2014;13 (4):4–14. Russian (Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014;13 (4):4–14).
6. Zinchenko Yu. P., Pervichko E. I., Ostroumova O. D. Factors influencing the formation of burnout syndrome in patients with workplace hypertension. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2017;13 (2):213–220. Russian (Зинченко Ю. П., Первичко Е. И., Остроумова О. Д. Факторы, влияющие на формирование синдрома выгорания у пациентов с артериальной гипертензией на рабочем месте. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2017;13 (2):213–220).
7. Landsbergis P. A., Travis A., Schnall P. L. High Blood Pressure. Cardiovasc Prev 2013;20 (2):69–76.

8. Ostroumova O.D., Pervichko E.I., Zinchenko Yu.P. Psychological characteristics of patients with stress-induced arterial hypertension: a violation of the regulation of emotions as a central link of pathogenesis. Consilium Medicum 2016;10:98–105. Russian (Остроумова О.Д., Первичко Е.И., Зинченко Ю.П. Психологические особенности больных со стресс-индуцированной артериальной гипертонией: нарушение регуляции эмоций как центральное звено патогенеза. Consilium Medicum 2016;10:98–105).
9. Rathi P., Agarwal V., Kumar A. Sympathetic hyperactivity in children of hypertensive parents. Ann Neurosci 2013;20 (1):4–6.
10. Santi M., Simonetti B.G., Leoni-Foglia C.F. et al. Arterial hypertension in children. Curr Opin Cardiol 2015;30 (4):403–410.
11. Fisher J.P., Paton J.F. The sympathetic nervous system and blood pressure in humans: implications for hypertension. J Hum Hypertens 2012;26 (8):463–475.
12. Parati G., Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. Eur Heart J 2012;33 (9):1058–1066.
13. DiBona G.F., Kopp U.C. Neural control of renal function. Physiol Rev 1997;77:75–197.
14. Esler M. Looking at the sympathetic nervous system as a primary source. In: Zanchetti A., Robertson J.I.S., Birkenhager W.H., eds, Handbook of Hypertension: Hypertension Research in the Twentieth Century. Amsterdam: Elsevier 2004;81–103.
15. Krum H., Schlaich M.P., Whitbourn R. et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. Lancet 2009;373:1275–1281.
16. Zhang Y., Moran A.E. Trends in the Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension Among Young Adults in the United States, 1999 to 2014. Hypertension 2017;70 (4):736–742.
17. Weber K.T., Brilla C.G., Janicki J.S. Myocardial fibrosis: functional significance and regulatory factors. Cardiovasc Res 1993;27:341–348.
18. Kannel W.B. Left ventricular hypertrophy as a risk factor in arterial hypertension. Eur Heart J 1992;13 (Suppl D): 82–88.
19. Schlaich M.P., Kaye D.M., Lambert E. et al. Relation between cardiac sympathetic activity and hypertensive left ventricular hypertrophy. Circulation 2003;108:560–565.
20. Grigin V.A., Danilov N.M., Sagajdak O.V. et al. Methods of sympathetic activity evaluation in patients with systemic refractory hypertension. Sistemnye gipertenzii 2014;4:21–26. Russian (Григин В.А., Данилов Н.М., Сагайдак О.В. и др. Методы оценки симпатической активности у пациентов с рефрактерными к лечению системными гипертензиями. Системные гипертензии 2014;4:21–26).
21. Drukteinis J.S., Roman M.J., Fabsitz R.R. et al. Cardiac and systemic hemodynamic characteristics of hypertension and prehypertension in adolescents and young adults: the Strong Heart Study. Circulation 2007;115 (2):221–227.
22. Lorber R., Gidding S.S., Daviglus M.L. et al. Influence of systolic blood pressure and body mass index on left ventricular structure in healthy African-American and white young adults: the CARDIA study. J Am Coll Cardiol 2003;41:955–960.
23. Cuspidi C., Ciulla M., Zanchetti A. Hypertensive myocardial fibrosis. Nephrol Dial Transplant 2006;21 (1):20–23.
24. Díez M. Mechanisms of cardiac fibrosis in hypertension. J Clin Hypertens 2007; 9:546–550.
25. Maceira A.M., Mohiaddin R.H. Cardiovascular magnetic resonance in systemic hypertension. J Cardiovasc Magn Reson 2012;14:28.
26. 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.
27. 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;21:907–911.
28. 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):500–506.
29. 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;77:1490–1498.
30. 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;93:259–265.
31. 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.
32. 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;54:410–418.
33. 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;24:651–662.
34. Alyohin M.N. Ultrasonic methods of myocardial strain assessment and their clinical significance. Moscow: Viadar 2012;88 p. Russian (Алехин М.Н. Ультразвуковые методы оценки деформации миокарда и их клиническое значение. Москва: Виадар 2012;88 с).
35. Boyd A.C., Lo Q., Devine K. et al. Left atrial enlargement and reduced atrial compliance occurs early in Fabry cardiomyopathy. J Am Soc Echocardiogr 2013;26:1415–1423.
36. Kurt M., Wang J., Torre-Amione G., Nagueh S.F. Left atrial function in diastolic heart failure. Circ Cardiovasc Imaging 2009;2:10–15.
37. Cameli M., Lisi M., Focardi M. et al. Left atrial deformation analysis by speckle tracking echocardiography for prediction of cardiovascular outcomes. Am J Cardiol 2012;110 (2):264–269.
38. Her A.Y., Kim J.Y., Kim Y.H. et al. Left atrial strain assessed by speckle tracking imaging is related to new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. Can J Cardiol 2013;29 (3):377–383.
39. Kim D., Shim C.Y., Cho I.J. et al. Incremental value of left atrial global longitudinal strain for prediction of post stroke atrial fibrillation in patients with acute ischemic stroke. J Cardiovasc Ultrasound 2016;24 (1):20–27.
40. Hwang H.J., Choi E.Y., Rhee S.J. et al. Left atrial strain as predictor of successful outcomes in catheter ablation for atrial fibrillation: a two-dimensional myocardial imaging study. J Interv Card Electrophysiol 2009;26 (2):127–132.
41. Saha S.K., Anderson P.L., Caracciolo G. et al. Global left atrial strain correlates with CHADS2 risk score in patients with atrial fibrillation. J Am Soc Echocardiogr 2011;24 (5):506–512.
42. Costa C., González-Alujas T., Valente F. et al. Left atrial strain: a new predictor of thrombotic risk and successful electrical cardioversion. Echo Res Pract 2016;3 (2):45–52.
43. Kadappu K.K., Abhayaratna K., Boyd A. et al. Independent echocardiographic markers of cardiovascular involvement in chronic kidney disease: the value of left atrial function and volume. J Am Soc Echocardiogr 2016;29 (4):359–367.
44. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013;31:1281–1357.

45. Dahlöf B., Pennert K., Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: a metaanalysis of 109 treatment studies. Am J Hypertens 1992;5 (2):95–110.
46. Jennings G., Wong J. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertension: changing patterns with successive meta-analyses. J Hypertens Suppl 1998;16 (6):S29–34.
47. Schmieder R. E., Martus P., Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: a meta-analysis of randomized double-blind studies. JAMA 1996;275 (19):1507–1513.
48. Schmieder R. E., Schlaich M. P., Klingbeil A. U., Martus P. Update on reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension (a meta-analysis of all randomized double-blind studies until December 1996). Nephrology, dialysis, transplantation 1998;13 (3):564–569.
49. Fagard R. H., Celis H., Thijs L., Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment. Hypertension 2009;54 (5):1084–1091.
50. Gosse P., Roudaut R., Herrero G., Dallocchio M. [beta]-Blockers vs. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertension: Effects on Left Ventricular Hypertrophy. J Cardiovasc Pharmacol 1990;16: S145 – S150.
51. de Teresa E., González M., Camacho-Vázquez C., Tabuenca M. J. Effects of bisoprolol on left ventricular hypertrophy in essential hypertension. Cardiovasc Drugs Ther 1994;8 (6):837–843.
52. 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):443–453. Russian (Остроумова О. Д., Кочетков А. И., Лопухина М. В. Сравнительный анализ эффективности фиксированных комбинаций амлодипин/лизиноприл и бисопролол/гидрохлортиазид у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с ожирением и избыточной массой тела. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2017;13 (4):443–453).
53. Yang J., Liu Y., Fan X. et al. A pathway and network review on beta-adrenoceptor signaling and beta blockers in cardiac remodeling. Heart Fail Rev 2014;19 (6):799–814.
54. Heineke J., Molkentin J. D. Regulation of cardiac hypertrophy by intracellular signalling pathways. Nature reviews. Mol Cell Biol 2006;7 (8):589–600.
55. MacDonnell S. M., Weisser-Thomas J., Kubo H. et al. CaMKII negatively regulates calcineurin-NFAT signaling in cardiac myocytes. Circ Res 2009;105 (4):316–325.
56. Preobrazhenskiy D. V., Sidorenko B. A., Pataraya S. A., Nekrasova N. I. Nebivolol – the third generation β-adrenoblocker in the treatment of cardiovascular diseases. RMZh 2008;16 (5):277–284. Russian (Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А., Патарая С. А., Некрасова Н. И. Небиволол – β-адреноблокатор третьего поколения в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. РМЖ 2008;16 (5):277–284).
57. Watts V. L., Sepulveda F. M., Cingolani O. H. et al. Anti-hypertrophic and anti-oxidant effect of beta$_3$-adrenergic stimulation in myocytes requires differential neuronal NOS phosphorylation. J Mol Cell Cardiol 2013;62:8–17.
58. Gauthier C., Trochu J. N. Nebivolol: the first vasodilatory beta-blocker with a beta$_3$-adrenergic agonist activity. Annales de cardiologie et d'angeiologie 2010;59 (3) 155–159.
59. Ozakca I., Arioglu-Inan E., Esfahani H. et al. Nebivolol prevents desensitization of β-adrenoceptor signaling and induction of cardiac hypertrophy in response to isoprenaline beyond β$_1$-adrenoceptor blockage. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2013;304 (9):H1267–H1276.
60. Xiang S., Zhang N., Yang Z. et al. Achievement of a target dose of bisoprolol may not be a preferred option for attenuating pressure overload-induced cardiac hypertrophy and fibrosis. Exper Ther Med 2016;12 (4):2027–2038.
61. Schlaich M. P., Kaye D. M., Lambert E. et al. Relation between cardiac sympathetic activity and hypertensive left ventricular hypertrophy. Circulation 2003;108 (5):560–565.
62. Fukui M., Goda A., Komamura K. et al. Changes in collagen metabolism account for ventricular functional recovery following beta-blocker therapy in patients with chronic heart failure. Heart and vessels 2016;31 (2):173–182.
63. Porter K. E., Turner N. A. Cardiac fibroblasts: at the heart of myocardial remodeling. Pharmacol Ther 2009;123 (2):255–278.
64. Bujak M., Frangogiannis N. G. The role of TGF-beta signaling in myocardial infarction and cardiac remodeling. Cardiovasc Res 2007;74 (2):184–195.

Поступила 01.11.17 (Received 01.11.17)