

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»
Научно-исследовательский институт кардиологии

На правах рукописи

Саркисова Ольга Леонидовна

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРОМ
АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И БЛОКАТОРОМ
КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТОНИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

14.01.04 - внутренние болезни
14.01.05 - кардиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН
Карпов Ростислав Сергеевич

кандидат медицинских наук
Реброва Наталья Васильевна

Томск – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1 Эпидемиология артериальной гипертонии у больных ревматоидным артритом по данным международных и отечественных регистров.....	14
1.2 Вклад системного иммунного воспаления в развитие атеросклероза и артериальной гипертонии при ревматоидном артрите.....	17
1.3 Вклад традиционных факторов сердечно-сосудистого риска в развитие атеросклероза и артериальной гипертонии при ревматоидном артрите.....	23
1.4 Влияние противоревматической терапии на развитие артериальной гипертонии при ревматоидном артрите.....	26
1.5 Патогенетические механизмы формирования артериальной гипертонии при ревматоидном артрите.....	30
1.6 Цереброваскулярная реактивность как предиктор мозгового инсульта. Методы ее изучения.....	36
1.7 Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Перспективы применения у больных АГ в сочетании с РА.....	39
1.8 Блокаторы кальциевых каналов. Перспективы применения у больных АГ в сочетании с РА.....	45
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	53
2.1 Общая характеристика пациентов и дизайн исследования.....	53
2.2 Методы исследования.....	60
2.2.1 Клинические методы исследования.....	60
2.2.2 Лабораторные методы исследования.....	61
2.2.3 Инструментальные методы исследования.....	62
2.2.3.1 Измерение офисного артериального давления.....	62
2.2.3.2 Суточное мониторирование артериального давления.....	62

2.2.3.3	Изучение жесткости сосудистой стенки.....	64
2.2.3.4	Изучение функции эндотелия.....	65
2.2.3.5	Исследование сонных артерий.....	67
2.2.3.6	Изучение цереброваскулярной реактивности	68
2.2.4	Статистическая обработка результатов.....	71
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....		72
3.1	Антигипертензивная эффективность и переносимость терапии лизиноприлом и верапамилом продленного действия у больных АГ в сочетании с РА.....	72
3.1.1	Изучение динамики офисного артериального давления и показателей суточного мониторирования артериального давления у больных АГ в сочетании с РА на фоне терапии лизиноприлом.....	72
3.1.2	Переносимость антигипертензивной терапии лизиноприлом у больных АГ в сочетании с РА.....	81
3.1.3	Изучение динамики офисного артериального давления и показателей суточного мониторирования артериального давления у больных АГ в сочетании с РА на фоне терапии верапамилом продленного действия.....	82
3.1.4	Переносимость антигипертензивной терапии верапамилом продленного действия у больных АГ в сочетании с РА.....	90
3.1.5	Сравнительный анализ динамики показателей офисного артериального давления и суточного мониторирования артериального давления на фоне монотерапии лизиноприлом и верапамилом продленного действия у пациентов с АГ в сочетании с РА.....	90
3.2	Динамика показателей сосудистой жесткости у пациентов с АГ в сочетании с РА через 24 недели терапии лизиноприлом и верапамилом продленного действия.....	94

3.3	Динамика показателей функции эндотелия через 24 недели терапии лизиноприлом и верапамилом продленного действия у пациентов с АГ в сочетании с РА.....	98
3.4	Влияние длительной терапии лизиноприлом и верапамилом продленного действия на кровоток и толщину комплекса интима-медиа сонных артерий у пациентов с АГ в сочетании с РА.....	101
3.4.1	Динамика показателей кровотока и толщины комплекса интима-медиа сонных артерий на фоне терапии лизиноприлом у больных АГ в сочетании с РА.....	101
3.4.2	Динамика показателей кровотока и толщины комплекса интима-медиа сонных артерий на фоне терапии верапамилом продленного действия у больных АГ в сочетании с РА.....	102
3.5	Исследование цереброваскулярной реактивности до лечения и на фоне антигипертензивной терапии лизиноприлом и верапамилом продленного действия у больных АГ в сочетании с РА.....	103
3.5.1	Изучение особенностей цереброваскулярной реактивности у больных АГ в сочетании с РА до лечения.....	103
3.5.2	Динамика линейных скоростей кровотока в СМА и расчетных показателей ЦВР у больных АГ в сочетании с РА на фоне терапии лизиноприлом.....	114
3.5.3	Динамика линейных скоростей кровотока в СМА и расчетных показателей ЦВР у больных АГ в сочетании с РА на фоне терапии верапамилом продленного действия.....	123
	ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	133
	ВЫВОДЫ.....	155
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	156
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	157
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	159

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой иммуновоспалительное ревматическое заболевание, характеризующееся хроническим прогрессирующим течением, которое приводит к утрате профессиональных навыков, инвалидизации больных трудоспособного возраста, сокращению продолжительности жизни пациентов. Частота встречаемости РА составляет 0,5–5% в различных популяциях [68]. В период с 2010 по 2014 годы эпидемиологи наблюдали рост показателя заболеваемости РА в России на 5%, то есть с 238,2 до 251,0 случаев на 100 тыс. взрослого населения [4]. Следует отметить, что в танатогенезе пациентов с ревматическими заболеваниями ведущая роль принадлежит патологии сердечно-сосудистой системы. Согласно данным ФГБНУ Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, именно сердечно-сосудистая патология стала причиной смерти 40,3% пациентов с РА [52]. Высокий сердечно-сосудистый риск обусловлен помимо традиционных факторов вмешательством системного аутоиммунного воспалительного процесса, сопряженного с гиперпродукцией аутоантител и провоспалительных цитокинов, гиперактивацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), гиперсимпатикотонией, хроническим болевым синдромом. С другой стороны, увеличению сердечно-сосудистого риска может способствовать противоревматическая терапия – прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикоидов и др. [44].

Артериальная гипертензия (АГ) и атеросклероз занимают лидирующие позиции среди коморбидных заболеваний у пациентов с РА, что подтверждается данными как отечественных, так и зарубежных исследований (OPERA, ARAD, COMORA) [17, 58, 67, 202, 207]. Доказанным фактом является ключевая роль АГ в патогенезе нарушений мозгового кровообращения. Общность иммунопатогенеза РА и атеросклероза вносит существенный вклад в развитие сердечно-сосудистых катастроф при РА [125]. В этой связи, на заседании пленума Ассоциации ревматологов России от 30.11.2007 г. в

классификационных рубриках атеросклероз зафиксирован как осложнение РА [35]. С другой стороны, по данным EULAR 2014 РА является независимым фактором риска возникновения мозгового инсульта [118]. Результаты систематического обзора, опубликованного в 2016 г., продемонстрировали увеличение риска ишемического инсульта в 1,64 (95% ДИ, 1,23-2,05) раза и геморрагического инсульта в 1,68 (95% ДИ, 1,11-2,53) раза у больных РА в возрасте до 50 лет по сравнению с общей популяцией [254]. С этой точки зрения, своевременная, ранняя диагностика функциональных, потенциально обратимых нарушений регуляции мозгового кровотока является одной из приоритетных задач в профилактике острых церебральных событий. Стоит подчеркнуть, что данные литературы о состоянии реактивности сосудов головного мозга у больных АГ в сочетании с РА являются единичными [57].

РА ассоциирован с высоким сердечно-сосудистым риском, что, безусловно, сопровождается необходимостью своевременной коррекции модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска и рационального, патогенетически обоснованного назначения антигипертензивной терапии.

Высокая эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) у пациентов с АГ подтверждена многочисленными исследованиями (ALLHAT, APOL, HOT-Study, HYVET, STOP-2, TROPHY) и не вызывает сомнений. Гиперактивация РААС при РА делает применение этого класса препаратов весьма перспективным у больных АГ в сочетании с РА. В настоящее время нет однозначного мнения о сохранении эффектов ИАПФ при одновременном использовании с НПВП [16, 19, 248]. Блокаторы кальциевых каналов (БКК) представляют собою единственный класс антигипертензивных средств, эффективность которых по данным метаанализа плацебо-контролируемых исследований (n=1324), не уменьшается под влиянием НПВП, что позволяет считать их препаратами выбора при лечении больных АГ в сочетании с РА [32]. Кроме того, среди эффектов недигидропиридиновых БКК можно выделить уменьшение активности симпатической нервной системы, что немаловажно для пациентов с АГ в сочетании с РА [18].

Степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день данные литературы, касающиеся антигипертензивной эффективности ИАПФ и БКК недигидропиридинового ряда, влияния обсуждаемых классов препаратов на структурно-функциональное состояние магистральных артерий у больных АГ в сочетании с РА, являются единичными [123, 65]. В работах Н.В. Ребровой, Е.А. Анисимовой [57] была показана высокая частота нарушения реактивности сосудов головного мозга у больных с сочетанием АГ и РА, тем не менее вопрос об особенностях нарушения мозгового кровообращения и степени влияния РА-ассоциированных факторов на выраженность нарушений цереброваскулярной реактивности (ЦВР) у данной категории больных остается открытым, так же как и возможность коррекции потенциально обратимых нарушений ЦВР на фоне современной антигипертензивной терапии ИАПФ и БКК недигидропиридинового ряда у данной категории больных.

Цель работы

Изучить в сравнительном аспекте влияние монотерапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента лизиноприлом и блокатором кальциевых каналов верапамилом продленного действия на суточный профиль артериального давления, цереброваскулярную реактивность, артериальную ригидность, эндотелиальную функцию и толщину комплекса интима-медиа в сонных артериях у больных АГ в сочетании с РА. Разработать научно-обоснованные рекомендации по рациональному применению антигипертензивной терапии данными препаратами у больных РА.

Задачи исследования

1. В рамках открытого, контролируемого, рандомизированного исследования в параллельных группах провести комплексную сравнительную оценку эффективности и переносимости монотерапии лизиноприлом и верапамилом продленного действия общей продолжительностью 24 недели у больных АГ в сочетании с РА.

2. Изучить динамику показателей суточного мониторинга артериального давления (СМАД), артериальной ригидности, функции эндотелия, структурно-функционального состояния сонных артерий у больных АГ в сочетании с РА на фоне 24-недельной монотерапии лизиноприлом и верапамилом продленного действия.

3. Изучить состояние реактивности сосудов головного мозга у больных АГ в сочетании с РА методом транскраниального цветового дуплексного сканирования средних мозговых артерий (СМА) в условиях гипероксического и гиперкапнического нагрузочных тестов в зависимости от особенностей течения РА.

4. Изучить влияние длительной монотерапии лизиноприлом и верапамилом продленного действия на показатели цереброваскулярного резерва и ауторегуляции артерий головного мозга у больных АГ в сочетании с РА.

5. Оценить ангиопротективный потенциал монотерапии ИАПФ лизиноприлом и БКК верапамилом продленного действия и разработать практические рекомендации по их применению у пациентов с сочетанием АГ и РА.

Научная новизна

Впервые изучена в сравнительном аспекте антигипертензивная эффективность и переносимость терапии лизиноприлом и верапамилом продленного действия у больных АГ в сочетании с РА, в том числе в зависимости от приема селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и низких доз глюкокортикоидов.

Впервые изучено влияние 24-недельной терапии ИАПФ лизиноприлом и БКК верапамилом продленного действия на структурно-функциональное состояние магистральных и периферических артерий у больных АГ в сочетании с РА. Доказано ангиопротективное действие монотерапии лизиноприлом и верапамилом продленного действия в виде улучшения показателей артериальной ригидности у пациентов с сочетанием АГ и РА с исходно повышенной сосудистой жесткостью. Указанная терапия не оказывала влияния на функцию эндотелия и толщину комплекса интима-медиа (КИМ) общих сонных артерий у пациентов с АГ и РА.

Впервые изучена реактивность сосудов головного мозга у больных АГ в сочетании с РА в зависимости от клинического течения РА. Установлена взаимосвязь между серопозитивностью по ревматоидному фактору (РФ), антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), применением системных глюкокортикоидов в низких дозах до 10 мг/сут в пересчете на преднизолон и нарушением регуляции мозгового кровообращения у больных АГ в сочетании с РА.

Впервые изучено влияние 24-недельной терапии ИАПФ лизиноприлом и БКК верапамилом продленного действия на показатели ЦВР у больных АГ в сочетании с РА. Получены новые данные о преимуществе монотерапии лизиноприлом перед применением верапамила продленного действия у больных с сочетанием АГ и РА вследствие эффективной коррекции нарушений реактивности сосудов головного мозга. Терапия верапамилом продленного действия не улучшала показатели ЦВР у данной категории пациентов.

Научно-практическая значимость

Разработаны рекомендации по применению ИАПФ лизиноприла и БКК верапамила продленного действия у больных АГ в сочетании с РА.

Установлено, что терапия лизиноприлом и верапамилом продленного действия общей продолжительностью 24 недели в среднетерапевтических дозах обладает высокой и сопоставимой антигипертензивной эффективностью у больных АГ в сочетании с РА, благоприятно влияет на суточный профиль артериального давления (АД) и хорошо переносится. Доказана возможность применения лизиноприла и верапамила продленного действия у больных РА, принимающих селективные ингибиторы ЦОГ-2 и низкие дозы глюкокортикоидов до 10 мг/сут в пересчете на преднизолон, без ослабления антигипертензивного действия препаратов.

Коррекция повышенной сосудистой жесткости у больных АГ в сочетании с РА может эффективно осуществляться как лизиноприлом, так и верапамилом продленного действия.

У больных с сочетанием АГ и РА, серопозитивных по РФ и/или АЦЦП или принимающих системные глюкокортикоиды в низких дозах до 10 мг/сут в пересчете на преднизолон, следует ожидать нарушения ЦВР, в связи с чем им рекомендовано изучение реактивности сосудов головного мозга с помощью транскраниальной доплерографии средних мозговых артерий с учетом высокого риска развития острых церебральных событий у данной категории пациентов.

Терапия лизиноприлом может быть рекомендована больным АГ в сочетании с РА с целью коррекции нарушений приспособительных реакций ЦВР.

Методология и методы исследования

В основе методологии проведенного диссертационного исследования – труды отечественных и зарубежных авторов в области изучения коморбидной патологии АГ и РА, ее влияния на увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них, а также в области изучения реактивности магистральных и периферических артерий с целью диагностики функциональных нарушений и их коррекции для снижения сердечно-сосудистого риска.

Для решения поставленных в работе задач было сформировано 2 группы больных, сопоставимых по клиническим характеристикам. Всем пациентам проводили стандартный объем клинико-лабораторных исследований, в том числе измерение офисного АД, СМАД, изучение артериальной ригидности, эндотелиальной функции, параметров кровотока и толщины КИМ в общих сонных артериях, ЦВР до лечения и через 24 недели терапии исследуемыми препаратами. Изучение ЦВР проводили посредством транскраниальной доплерографии СМА с проведением гипероксической (ингаляция 100% кислорода, фаза вазоконстрикции) и гиперкапнической (ингаляция 4 % смеси углекислого газа с воздухом, фаза вазодилатации) проб. Исследование эндотелиальной функции проводили по методике D. Celermajer и соавт. Обработку полученных данных проводили в соответствии с правилами вариационной статистики, позволяющей оценить достоверность полученных результатов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Монотерапия лизиноприлом и верапамилом продленного действия продолжительностью 24 недели у больных АГ в сочетании с РА характеризуется высоким антигипертензивным эффектом, который сохраняется при применении селективных ингибиторов ЦОГ-2 и системных глюкокортикоидов в дозе до 10 мг/сут в пересчете на преднизолон, улучшает эластические свойства сосудистой стенки, но не оказывает влияния на вазомоторную функцию эндотелия, параметры кровотока и толщину КИМ в общих сонных артериях.

2. У больных с сочетанием АГ и РА нарушения регуляции мозгового кровообращения как в гипероксической, так и в гиперкапнической пробах обусловлены несостоятельностью фазы цереброваскулярного резерва. Серопозитивность по РФ и/или АЦЦП, применение системных глюкокортикоидов в низких дозах до 10 мг/сут в пересчете на преднизолон ассоциируются с более выраженными нарушениями ЦВР у больных с сочетанием АГ и РА.

3. Терапию лизиноприлом следует считать более предпочтительной перед терапией верапамилом продленного действия у больных АГ в сочетании с РА с нарушением реактивности сосудов головного мозга.

Внедрение в практику

Результаты работы по рациональному применению лизиноприла и верапамила продленного действия у больных АГ в сочетании с РА внедрены в учебный процесс кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России), применяются при проведении лечебных мероприятий в терапевтической клинике ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и в отделении артериальных гипертензий Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Научно-исследовательский институт кардиологии (НИИ кардиологии Томского НИМЦ).

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, использованием современных количественных методов исследования, доказательным дизайном диссертационного исследования. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, полностью основаны на фактических данных, полученных в исследовании. Статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Апробация работы

Основные положения диссертации представлены на: 25th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection (Milan, Italy, 2015), Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2015), V международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2016), всероссийской мемориальной конференции памяти академика В.В. Пекарского совместно с XVII ежегодным научно-практическим семинаром молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической кардиологии» (Томск, 2017), VIII международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» совместно с XII международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXIV ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии», доклад удостоен диплома I степени (Тюмень, 2017), 27th ESH Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection (Milan, Italy, 2017).

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 19 научных работ, в том числе 5 статей – в ведущих рецензируемых научных журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации.

Личный вклад автора

Отбор, клиническое обследование пациентов, постпроцессинговая обработка данных ультразвуковых методов исследования, статистическая обработка результатов, анализ, интерпретация, описание полученных научных данных, анализ данных литературы по теме диссертационной работы, подготовка части публикаций по материалам диссертационного исследования проведены автором.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 187 листах машинописного текста, содержит 32 таблицы, иллюстрирована 17 рисунками и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего в себя 261 источник, из них 72 отечественных источника, 189 иностранных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология артериальной гипертензии у больных ревматоидным артритом по данным международных и отечественных регистров

В настоящее время ревматические болезни (РБ) характеризуются широкой распространенностью и социальной значимостью. Об этом свидетельствует провозглашение первого десятилетия XXI века по инициативе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «Декадой костей и суставов» [6]. Данные государственной статистики [52] свидетельствуют об увеличении численности зарегистрированных больных с ревматическими болезнями (РБ) в период с 1990 г. по 2000 г. с 8,6 млн до 12,7 млн человек. Число больных с заболеваниями костно-мышечной системы в Российской Федерации в 2014 г. составило 17111898 человек [4]. Одним из наиболее распространенных ревматических заболеваний является ревматоидный артрит (РА). РА – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся развитием хронического эрозивного артрита и системным воспалительным поражением внутренних органов. Частота встречаемости РА составляет 0,5–5% в различных популяциях [68]. В период с 2010 по 2014 годы эпидемиологи наблюдали рост показателя заболеваемости РА в России на 5%, то есть с 238,2 до 251,0 случаев на 100 тыс. взрослого населения [4]. Следует отметить, что в танатогенезе пациентов с ревматическими заболеваниями ведущая роль принадлежит патологии сердечно-сосудистой системы. Данные метаанализа 17 исследований, включавшего 91916 пациентов с РА, свидетельствуют об увеличении уровня сердечно-сосудистой смертности при РА на 60% по сравнению с общей популяцией [180]. У больных РА увеличивается риск развития мозгового инсульта в 1,7–2,7 раза, риск ИБС и инфаркта миокарда повышен в 1,4–4 раза, ХСН – в 1,5–2,6 раза по сравнению с общей популяцией, продолжительность жизни сокращается на 5–10 лет [51, 149, 243].

В 2011 г. на территории Российской Федерации начал развиваться Российский регистр больных ревматоидным артритом (ОРЕЛ) [58], в который на март 2015 года было включено 3276 пациентов с достоверным диагнозом РА. Средний возраст пациентов составил $56,6 \pm 13,7$ лет, из них 83,4% были женского пола (соотношение женщин и мужчин 5:1). Наиболее частым коморбидным заболеванием была патология сердечно-сосудистой системы, связанная с атеросклеротическим поражением сосудов: АГ и ИБС. АГ зарегистрирована у 913 человек (27,9%).

В рамках регистра австралийской ассоциации ревматологов ARAD (Australian Rheumatology Association Database) [58, 7, 17] обследованы 624 пациента с РА в возрасте $57,0 \pm 12,5$ лет, женщины составили 72%, АГ была диагностирована у 40,7% больных РА и представляла собой наиболее частую коморбидную патологию в данной выборке. В Великобритании целью регистра BSRBR (The British Society for Rheumatology Biologics Register) [58] был мониторинг пациентов с РА, принимающих генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). В регистр было включено 8670 больных, получавших ингибитор фактора некроза опухоли (TNF- α), и 2170 пациентов, находящихся на стандартной противоревматической терапии. Выявление коморбидной патологии не являлось основной задачей, тем не менее в ходе исследования АГ была диагностирована у 22% пациентов, при этом была наиболее часто встречающимся фактором сердечно-сосудистого риска [207]. В международном кросс-секционном исследовании COMORA (Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring) [202] приняли участие 4586 больных РА из 17 стран, включая Францию, Германию, Испанию, Японию, Уругвай, Марокко, Венгрию. Средний возраст больных составил 56 ± 13 лет, 81,7% испытуемых были женщины. Авторы указывают на большую распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с РА: АГ была зарегистрирована в 40,4% случаев (95% ДИ, 38,9%–41,9%), гиперхолестеринемия – в 31,7% случаев (95% ДИ, 3,3%–33,2%). При более детальном рассмотрении стоит указать, что у представителей Венгрии АГ,

ассоциированная с РА, имела место в 57% наблюдений, в то время как у пациентов из Марокко АГ регистрировалась в 22% случаев. Среди пациентов из Франции, Германии, Испании АГ, ассоциированная с РА, была зафиксирована в 36%, 49% и 41% случаев соответственно. Обращает на себя внимание меньшая частота встречаемости АГ, ассоциированной с РА, среди марокканцев, но при этом средний возраст марокканцев, вошедших в исследование, составил 48 ± 13 лет, а стаж РА – 7 ± 7 лет, в то время как средний возраст пациентов из Венгрии составил 59 ± 13 лет, а стаж РА – 10 ± 9 лет [202].

Таким образом, на основании вышесказанного, можно сделать вывод о взаимосвязи частоты АГ у больных с РА с женским полом, возрастом и стажем РА. Результаты работ других исследователей подтверждают сказанное. По данным Н.М. Никитиной и А.П. Реброва [39] доля больных с сочетанием РА и АГ повышается по мере увеличения возраста больных и стажа РА. Авторами установлено, что у 35,6% больных РА в возрасте 30–49 лет имело место повышение АД, в 50–59 лет частота встречаемости АГ возросла до 67,6%. Среди больных 50–59 лет АГ диагностировали в 56,7% случаев при стаже РА до 5 лет, при длительности РА более 10 лет АГ регистрировали в 69,4%, что согласуется с результатами международного исследования COMORA [202]. Эти же авторы отмечают нарастание числа случаев АГ при высокой активности заболевания. В частности, в сопоставимых по полу и возрасту группах больных РА АГ диагностировали у 61,8% больных при высокой активности заболевания ($DAS28 > 5,1$ усл. ед.) и у 18% пациентов с низкой активностью болезни ($DAS28 < 3,2$ усл. ед.) ($p < 0,01$) [39]. Интересно отметить, что у пациентов из Марокко с частотой АГ 22% индекс активности DAS28 соответствовал высокой степени активности РА – $5,2 \pm 1,6$ усл. ед., в то время как у больных из Уругвая и Венгрии РА контролировался эффективнее (индекс активности DAS28 составил $3,3 \pm 1,9$ и $3,9 \pm 1,3$ усл. ед. соответственно), тем не менее АГ встречалась у 57% больных РА [202], хотя, возможно, имеют влияние этнические факторы. Кроме того, в отношении обсуждаемых параметров в

исследовании COMORA не приведены данные, касающиеся статистической значимости различий между группами.

Возвращаясь к отечественной популяции больных (регистр ОРЕЛ) [58], нужно отметить, что РА в Российской Федерации характеризуется преобладанием пациентов женского пола (средний возраст – $56,6 \pm 13,7$ лет, стаж РА – $9,9 \pm 9,3$ лет), и наличием высокой активности РА ($DAS28 > 5,1$ усл. ед.) у 42,6% больных. Кроме того, большинство больных РА в России являются серопозитивными по РФ (76,5% пациентов) и АЦЦП (73,1% больных). В литературе отмечено нарастание сердечно-сосудистого риска уже в дебюте РА среди пациентов, позитивных по РФ и АЦЦП [132, 81].

Таким образом, основываясь на результатах международных и национальных регистров, можно утверждать, что проблема сердечно-сосудистых заболеваний при РА весьма актуальна. Отечественная популяция пациентов РА в силу демографических, клинических, лабораторных особенностей болезни нуждается в своевременной коррекции модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска и рациональном, патогенетически обоснованном назначении антигипертензивной терапии.

1.2 Вклад системного иммунного воспаления в развитие атеросклероза и артериальной гипертензии при ревматоидном артрите

Учитывая многообразие клинических и иммунологических проявлений РА, можно сказать, что патология представляет собой не столько «гомогенную» болезнь, сколько клинико-иммунологический синдром. В клинических рекомендациях по ревматологии выделено 2 клинико-генетических субтипа РА: АЦЦП-позитивный субтип и АЦЦП-негативный субтип [20]. АЦЦП-позитивный субтип РА характеризуется более тяжелым течением болезни: прогрессирующим эрозивным процессом в суставах, высоким риском развития внесуставных проявлений. По данным регистра ОРЕЛ [58], АЦЦП-позитивный вариант болезни является наиболее часто встречающимся типом РА в России.

С точки зрения генетики и иммунологии, развитие АЦЦП-позитивного субтипа РА ассоциировано с носительством антигена главного комплекса гистосовместимости класса II (HLA II) HLA-DR1 (и DR4), включающего более 22 аллелей [20]. Было идентифицировано два субтипа HLA-DRB1 локуса, тесно ассоциированных с РА: DRB1*0401 и DRB1*0404 [33]. Носительство HLA-DRB1*0401 выявлено у 50-61% больных с РА, а HLA-DRB1*0404 – у 27-37% пациентов [20]. Согласно данным М.А. Gonzalez-Gay и соавт. [130], носительство антигена главного комплекса гистосовместимости класса II HLA-DRB1*0404 ассоциируется не только с более высоким риском внесуставных проявлений при РА, но и с развитием эндотелиальной дисфункции – ведущим механизмом в структуре поражения сердечно-сосудистой системы [130].

Характерной особенностью указанных аллелей является аминокислотная последовательность (лейцин-глутамин-лизин-аргинин-аланин в положениях соответственно 67, 70, 71, 72, 74) в третьей гипервариабельной области HLA-DR β -цепей, которая называется «общий эпитоп» («shared epitope» – SE). Предполагают, что SE может презентировать артритогенный пептид Т-лимфоцитам, или же, в условиях возникновения молекулярной мимикрии между аминокислотной последовательностью SE и артритогенным антигеном, сам SE может индуцировать активацию Т-клеток [20].

Молекулы гистосовместимости HLA играют решающую роль в иммунном ответе. HLA II экспрессируется на антигенпрезентирующих клетках, в качестве последних могут выступать макрофаги, дендритные клетки, В-лимфоциты, но в условиях гиперпродукции «провоспалительных» цитокинов, например, интерферон- γ (IFN- γ), HLA II может презентироваться на эндотелиоцитах [48]. В иммунопатогенезе РА фундаментальную роль играет поляризация иммунного ответа по Th1-типу, характеризующемуся гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (IL) IL-1, IL-6, IL-12, IL-7, IL-17, IL-18, TNF- α , IFN- γ . В условиях «цитокиновой бури», сопряженной с гиперпродукцией «провоспалительных» медиаторов, в том числе IFN- γ , IL-1, IL-6, TNF- α , при РА активируются клетки эндотелия, что, в свою очередь, приводит к чрезмерной

экспрессии на поверхности эндотелиоцитов молекул межклеточной адгезии ICAM-1, VCAM-1, способствующих миграции активированных моноцитов и взаимодействию с лейкоцитами [111, 211]. Провоспалительные цитокины, молекулы межклеточной адгезии, клетки иммунной системы поддерживают эндотелиальную дисфункцию. Часть проникших в интиму моноцитов, захватывая модифицированные липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), превращаются в макрофаги. При этом под влиянием моноцитарного колониестимулирующего фактора (M-CSF) формируется фенотип макрофагов, которые не превращаются в пенистые клетки, а секретируют провоспалительные цитокины (IL-1, TNF- α). Дальнейшие взаимодействия между активированными клетками эндотелия, экстрацеллюлярным матриксом, моноцитами, лимфоцитами приводят к формированию атеросклеротического поражения. Нерегулируемый пиноцитоз модифицированных ЛПНП эндотелиоцитами и макрофагами, «факторы риска» и эндотелиальная дисфункция способствуют трансформации модифицированных ЛПНП в аутоантиген с запуском аутоиммунной воспалительной реакции по Th1-типу.

Изучая цитологию атеросклеротической бляшки и воспалительного инфильтрата синовиальной оболочки при РА, L.E. Full, C. Ruisanchez, C. Monaco [125] указывают на сходный клеточный состав и профиль активации системного и местного иммунитета при двух патологиях. Возникает ситуация, при которой два заболевания имеют общие черты иммунопатогенеза, что приводит к более неблагоприятному течению сердечно-сосудистой патологии.

Положительный опыт использования статинов в ревматологии подтверждает сказанное. В ряде работ, посвященных изучению плеiotропных эффектов статинов, авторам удалось установить, что статины ингибируют экспрессию молекул межклеточной адгезии ICAM-1, VCAM-1, и, соответственно, подавляют хемотаксис моноцитов [157], ингибируют экспрессию антигенов HLA II на макрофагах, эндотелиоцитах и гладкомышечных клетках сосудистой стенки, стимулированных IFN- γ [194, 227] и, таким образом, подавляют HLA II опосредованную активацию T-лимфоцитов,

подавляют синтез TNF- α , IL-1, IL-6 [80, 135, 212]. С другой стороны, проспективное, популяционное американское исследование продемонстрировало способность метотрексата сокращать смертность от ССЗ у больных с РА на 70% по сравнению с теми больными, которые никогда метотрексат не принимали [97].

Под влиянием IL-6 («провоспалительный» цитокин круга Th1) гепатоциты синтезируют С-реактивный белок (СРБ), который является высокочувствительным маркером воспаления и тканевой деструкции, принимает активное участие в регуляции силы иммунного ответа. Связываясь с модифицированными ЛПНП, СРБ способен активировать систему комплемента, увеличивать активность Т- и В-лимфоцитов, снижать уровень оксида азота, индуцировать экспрессию молекул клеточной адгезии на мембране эндотелиоцитов, запускать процессы перекисного окисления липидов, и, соответственно, увеличивать образование свободных радикалов макрофагами и пенистыми клетками [83, 139, 180], «подбрасывая дров» в печь патологического иммунного ответа.

С другой стороны, гиперпродукция СРБ сопровождается гиперактивацией РААС и повышением АД, за счет увеличения экспрессии AT1-рецепторов ангиотензина II (АТII) [137, 180]. В результате механического повреждения артериальной стенки вследствие повышения АД и неконтролируемого иммунного повреждения развивается эндотелиальная дисфункция.

В рамках исследования Edinburgh Artery Study 1592 мужчин и женщин, выбранных случайным образом из 11 медицинских учреждений города, в возрасте 55-74 лет находились под наблюдением в течение 12 лет [241]. К 12-у году наблюдения СРБ ($p < 0,01$), IL-6 ($p < 0,001$), ICAM-1 ($p < 0,01$) были достоверно связаны с развитием периферического атеросклероза независимо от исходного лодыжечно-плечевого индекса, наличия других факторов сердечно-сосудистого риска и наличия предшествующих ССЗ.

Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о фундаментальной роли В-лимфоцитов в регуляции Т-клеточного иммунного ответа при РА. В-лимфоциты синтезируют РФ, представляющий собой

аутоантитела к аномальному Fc-фрагменту IgG. Иммуные комплексы, содержащие РФ, обладают выраженным иммуногенным потенциалом. В-лимфоциты, взаимодействуя с иммунными комплексами, выполняют функцию специфических антигенпрезентирующих клеток и активируют CD4⁺T-клетки по Th1-типу иммунного ответа.

По данным литературы, серопозитивность по РФ сопровождается увеличением сердечно-сосудистого риска уже в дебюте заболевания [130, 129, 169]. В популяционном проспективном исследовании приняли участие 11872 пациента с РА в период с 1974 по 1984 гг., наблюдение за пациентами осуществлялось вплоть до 2005 г. [237]. На основании результатов проведенного исследования авторы заключили, что позитивность по РФ ассоциировалась с увеличением смертности от ССЗ после коррекции сердечно-сосудистых факторов риска даже у пациентов без суставных симптомов. В работе Д.С. Новиковой и соавт. [44] была выявлена прямая корреляция РФ IgM с уровнем САД и ДАД.

В иммунопатогенезе эндотелиальной дисфункции, прогрессировании атеросклероза при РА особую роль играют антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), которые образуются в результате дезаминирования аргинина в цитруллин. Аргинин представляет собой положительно заряженную аминокислоту, в то время как цитруллин – нейтральная молекула. Последняя приводит к изменению структуры, конформации и увеличению иммуногенности модифицированных белков, при этом возрастает аффинность цитруллинированных белков к HLA-DR4 и, соответственно, способность активировать Т-лимфоциты и, видимо, запускать иммунный ответ. В этой связи представляется интересным исследование, где анализируется взаимосвязь между повышением концентрации АЦЦП и наличием сердечно-сосудистых осложнений [169]. Практически 72% пациентов с РА (672 из 937), принимавших участие в исследовании, были положительными по АЦЦП. Авторы выявили взаимосвязь между позитивностью по АЦЦП и независимым риском развития ИБС (OR 2,8, 95% ДИ 1,19–6,56, p=0,009), хотя не было обнаружено корреляции между уровнем АЦЦП и частотой ИБС [169].

Основываясь на данных 12 европейских когортных исследований, эксперты EULAR выделили в качестве прогностических маркеров ССЗ позитивность по РФ и/или АЦЦП [199]. При оценке сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE у больных РА было предложено учитывать повышающий коэффициент. Риск увеличивается в 1,5 раза при наличии 2-х из 3-х перечисленных факторов: стаж болезни более 10 лет, РФ/АЦЦП-позитивность, наличие внесуставных проявлений [199].

Таким образом, характеризуя иммунопатогенез РА, можно сказать, что значимые генетические дефекты, среди которых важную роль играет носительство определенных аллелей главного комплекса гистосовместимости HLA II (DRB1*0401 и DRB1*0404), молекулярные аномалии (цитруллинирование белков, дефекты гликозилирования) и соответствующие им аутоиммунные нарушения приводят к запуску избыточного, поляризованного, патологического иммунного ответа по Th1-типу, сопровождающегося провоспалительным цитокиновым «штормом». Иммунный ответ представляет собой общебиологический механизм, это приводит к тому, что все процессы, имеющие общие черты иммунологической, генетической реализации, развиваются по неблагоприятным сценариям с более агрессивным течением патологии. В этой связи, на заседании пленума Ассоциации ревматологов России от 30.11.2007 г. в классификационных рубриках атеросклероз зафиксирован как осложнение РА [35].

Ряд авторов регистрировали АГ у больных РА реже чем в популяции: в 16–18%, что послужило мнением об отсутствии патогенетических связей между РА и ССЗ и случайным совпадением двух нозологий [12, 14]. Действительно, анализ литературных данных по эпидемиологии АГ у больных РА показывает, что частота АГ при РА варьирует от 18 до 70,5% [53, 187, 201]. Тем не менее, большой разброс значений определяется часто отсутствием репрезентативности изучаемых выборок, генетической неоднородностью РА, недоучетом половых, возрастных особенностей пациентов, разным контингентом больных по тяжести РА. Большинство же исследователей, как и описано выше,

придерживаются точки зрения, что частота АГ и уровень АД у больных РА зависят от возраста, активности ревматоидного процесса, стажа РА, выраженности внесуставных проявлений [3].

1.3 Вклад традиционных факторов сердечно-сосудистого риска в развитие атеросклероза и артериальной гипертензии при ревматоидном артрите

По данным литературы, хроническое аутоиммунное воспаление и традиционные факторы сердечно-сосудистого риска оказывают взаимное влияние на развитие ССЗ при РА [70, 186, 239].

Важнейшим модифицируемым фактором риска ССЗ и РА является курение. По данным литературы, курение ассоциируется с неблагоприятным течением РА (серопозитивностью по РФ и АЦЦП, быстрым эрозированием суставов, развитием внесуставных проявлений) [92, 93]. Курение вызывает эндотелиальную дисфункцию вследствие повреждения эндотелия токсинами и свободными радикалами табачного дыма [92, 142], сочетается с повышением уровней маркеров воспаления: СРБ, IL-8, TNF- α и межклеточных молекул адгезии [193]. По данным источников, до 30% пациентов РА когда-либо курили [92, 93]. В отечественном регистре исследования РА (ОРЕЛ) курение в анамнезе было зафиксировано у 10,8% больных РА, при этом 7,5% пациентов с РА были активными курильщиками на момент включения в регистр [58].

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о широкой распространенности дислипидемии в популяции больных РА (до 84%) [13, 62, 93, 99, 189, 190, 231, 253]. Связь уровня липидов с сердечно-сосудистыми событиями при РА активно изучается. Существует концепция о вкладе хронического воспаления в развитие дислипидемии при РА. Выявленные ассоциации между СРБ, IL-6, TNF- α , молекулами межклеточной адгезии и показателями липидного спектра крови являются значимым основанием для такого суждения [62, 217]. Провоспалительные цитокины и острофазовые белки способны на фоне высокой активности аутоиммунного

процесса подавлять активность липопротеинлипазы, что сопровождается повышением уровня триглицеридов, свободных жирных кислот, снижением концентрации ЛПВП [155]. В ряде работ показана ассоциация между концентрацией СРБ и сниженными уровнями ЛПВП, апоА1 [116, 166, 170, 256], повышенным уровнем окисленных ЛПНП [147]. IL-6 повышает сердечно-сосудистый риск, нарушая соотношение атерогенных и антиатерогенных липопротеидов и их белковых компонентов (апоВ/апоА1, ОХС/ЛПВП и ЛПНП/ЛПВП) [127, 175].

Согласно данным V.P. VanHalm, M.M. Nielen, M.T. Nurmohamed, за несколько лет до клинической манифестации заболевания для пациентов с РА характерно повышение уровней холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) и снижение концентрации ЛПВП [167, 210]. При активном РА имеет место увеличение индекса атерогенности вследствие снижения концентрации «атерогенных» липидов (ХС, ТГ) и в большей степени «антиатерогенных» липопротеидов – ЛПВП. Противовоспалительная терапия приводит к снижению активности РА, провоспалительных цитокинов, острофазовых показателей (СРБ, IL-6), увеличению концентрации ЛПВП и нормализации ХС и ТГ [96]. Что подтверждают результаты работы A.N. Georgiadis и соавт. [82], где авторы демонстрируют снижение индекса атерогенности (общий ХС/ЛПВП и ЛПНП/ЛПВП), коррелирующего со снижением концентрации острофазовых показателей (СРБ и СОЭ) у больных с ранним РА после 12 месяцев лечения метотрексатом. В противоположность сказанному выше, существуют исследования, в которых терапия метотрексатом в течение 12 месяцев не оказывала значимого влияния на концентрацию липидов и липопротеидов крови у больных с ранним РА (длительность болезни 27 месяцев) [117]. Таким образом, концепция о вкладе хронического воспаления в развитие дислипидемии при РА правомерна. В то же время вопросы, связанные с влиянием метотрексата на патогенетические механизмы развития дислипидемии, требуют дальнейшего изучения.

Значения индекса массы тела (ИМТ) при РА и связь ИМТ с ССЗ у больных РА неоднозначна. Так, существуют исследования, демонстрирующие, что больные РА чаще, чем лица без РА, имеют низкий ИМТ (менее 20 кг/м²) [144], который ассоциирован с более чем трехкратным увеличением риска внезапной сердечной смерти больных РА независимо от стажа курения, наличия сахарного диабета, заболеваний сердечно-сосудистой системы и злокачественных новообразований [204]. Больные РА с нормальным ИМТ могут иметь больший процент содержания жировой ткани по сравнению с общей популяцией лиц с нормальным ИМТ, что связано с потерей мышечной массы и развитием саркопении на фоне воздействия провоспалительных цитокинов [74, 88], и это, возможно, ведет к повышению сердечно-сосудистого риска у пациентов с РА, имеющих нормальный ИМТ [206]. Другие авторы, напротив, отмечают высокую частоту встречаемости абдоминального ожирения в популяции больных РА [1], предполагая, что воздействие воспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6) способствует отложению висцерального жира при РА [126]. При этом, согласно данным С.Р. Chug и соавт. [98], различные адипоцитокينات (лептин, вистафин, адипонектин, резистин) и TNF- α , секретируемые висцеральной жировой тканью, вносят вклад в развитие эндотелиальной дисфункции, инсулинорезистентности и атерогенного липидного профиля [43]. Кроме того, увеличение объема висцеральной жировой ткани приводит к аккумуляции периваскулярного жира, являющегося резервуаром для активированных Т-клеток, способных поддерживать воспаление и провоцировать эндотелиальную дисфункцию и повышение АД [44].

Характерные клинические проявления РА (суставная боль, выраженная утренняя скованность) приводят к ограничению двигательной активности больных. Пациенты, чувствуя ежедневную боль, стараются «щадить» воспаленные суставы, в итоге, ведут малоподвижный образ жизни. Гиподинамия, в свою очередь, является значимым фактором, способствующим развитию сердечно-сосудистой патологии, в том числе АГ [195].

1.4 Влияние противоревматической терапии на развитие артериальной гипертензии при ревматоидном артрите

Большинство лекарственных средств, используемых для лечения РА, могут вызвать АГ или препятствовать ее эффективному контролю.

Применение НПВП нередко ассоциируется с возникновением сердечно-сосудистых осложнений, относящихся в данном случае к класс-специфическим побочным эффектам. Механизм действия НПВП связан с блокадой циклооксигеназы, что сопровождается снижением синтеза вазодилатирующих простагландинов и простациклина, увеличением образования вазопрессина, что, в свою очередь, приводит к задержке жидкости и спазму сосудов [32], начинают доминировать РААС, симпатoadренальная система, повышается АД. Данные метаанализа плацебо-контролируемых рандомизированных исследований, включавшего 1324 пациента, показали, что применение НПВП снижало эффективность всех основных гипотензивных препаратов, кроме БКК, поскольку действие последних не связано напрямую с влиянием на каскад синтеза простациклина и вазодилатирующих пептидов [32, 85, 185]. При длительном непрерывном приеме НПВП (6–12 месяцев) приблизительно у 5–7% больных отмечают развитие или дестабилизацию АГ [15]. По данным исследования, селективные НПВП («коксибы») могут индуцировать увеличение САД на 3,85 мм рт. ст. и ДАД на 1,06 мм рт. ст., а неселективные (н-НПВП) – соответственно на 2,83 и 1,34 мм рт. ст. [3]. Вместе с тем, существуют работы, в которых демонстрируется, что применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 (целекоксиба) сопровождается увеличением вазодилатирующего резерва, а также ростом уровня простациклина в аорте экспериментальных животных, снижением выраженности окислительного стресса [32], что может рассматриваться как антиатерогенное и противовоспалительное действие препарата.

Прием системных глюкокортикоидов ассоциируется с повышением АД и увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений [201, 249].

Гипертензивный побочный эффект глюкокортикоидов обусловлен способностью последних ингибировать экстранейрональный захват катехол-О-метилтрансферазы – фермента, участвующего в расщеплении норадреналина, что приводит к повышению уровня норадреналина в синаптических окончаниях. Кроме того, глюкокортикоиды способны повышать продукцию АТФ жировыми клетками и подавлять синтез простагландинов, что сопровождается задержкой натрия и увеличением циркулирующего объема крови [195]. В работе L.Weі и соавт. [249] доказано дозозависимое повышение вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений под влиянием глюкокортикоидов с 5-кратным увеличением риска в группе больных с артритами, получающих преднизолон в дозе >7,5 мг/сут. В то же время I. Hafstrom и соавт. [136] показали, что низкие дозы глюкокортикоидов (<7,5 мг/сут) не оказывают отрицательного влияния на эндотелиальную функцию у больных РА. Шведские авторы, наблюдавшие в течение 25 лет группу из 211 больных РА, выявили снижение частоты сердечно-сосудистых событий под влиянием глюкокортикоидной терапии продолжительностью более 1 года [255], что, по мнению авторов, связано с уменьшением выраженности воспалительного процесса. Все же длительный прием глюкокортикоидов требует тщательного медицинского мониторинга с целью предупреждения развития нежелательных эффектов терапии.

Первостепенная роль в лечении больных РА отводится базисным противовоспалительным препаратам. Среди данного класса препаратов «золотым стандартом» является метотрексат. С целью оценки влияния метотрексата на развитие АГ было проведено исследование случай–контроль [201], включавшее 400 пациентов с РА, в котором был проведен анализ частоты АГ на фоне приема метотрексата. При сравнении пациентов с АГ 60,2% (n=225) и без АГ 54,6% (n=174), получавших метотрексат, авторы отметили отсутствие влияния последнего на развитие АГ. Более того, терапия метотрексатом может сопровождаться снижением АД, что обусловлено особенностями фармакодинамики низких доз препарата (от 7,5 до 25 мг в неделю),

применяемых в терапии РА. Фармакологические эффекты в этом случае обусловлены действием глютаминированных метаболитов метотрексата, ингибирующих активность 5-аминоимдазол-4-карбоксамидорибонуклеотида, что сопровождается избыточным накоплением аденозина, представляющего собой мощный вазодилататор [38]. Большинство исследований демонстрируют позитивное влияние препарата на риск сердечно-сосудистых осложнений [41, 179, 181], хотя терапия метотрексатом сопровождается гипергомоцистеинемией, что само по себе является фактором риска развития ССЗ. По данным авторов Н.М. Никитиной и А.П. Реброва [40], наблюдавших в течение 1 года 112 больных РА, из которых 32 пациента с РА получали стабильную дозу метотрексата на протяжении указанного периода времени, терапия метотрексатом не сопровождалась улучшением вазорегулирующей функции эндотелия, имело место увеличение жесткости сосудистой стенки артерий, нарастание выраженности эндотелиальной дисфункции. Тем не менее, результаты исследований Д.С. Новиковой, Т. В. Попковой, Е.Л. Насонова [41] свидетельствуют о снижении как общей смертности, так и смертности от ССЗ на фоне терапии метотрексатом. Аналогичные результаты были получены группой американских ученых. На основании проведенного метаанализа авторами было выявлено, что терапия метотрексатом в течение, по крайней мере, 3 месяцев ассоциируется со снижением сердечно-сосудистого риска на 21%, а риска инфаркта миокарда – на 19% [181]. Результаты когортного исследования [179], в котором приняли участие 1240 больных с РА, получавших метотрексат в дозе 13–25 мг в неделю, продемонстрировали снижение сердечно-сосудистой смертности на 70% (ОР=0,3; 95% ДИ 0,2–0,7; $p<0,001$) независимо от дозы препарата.

У 2–4,7% больных РА, диагностируется АГ, ассоциированная с приемом лефлуномида [221]. При этом механизм повышения АД, связанный с лечением лефлуномидом, до конца не ясен. Ряд исследователей связывают обсуждаемый побочный эффект с гиперактивацией симпатической нервной системы, на что указывает увеличение ЧСС при лечении лефлуномидом [161].

Многими авторами предпринимаются попытки оценить влияние антицитокиновой терапии на сердечно-сосудистые риски у больных РА. По данным исследования QUEST-RA [187], длительное применение ингибиторов TNF- α (адалimumаб, инфликсимаб) сопровождается снижением риска ССЗ, что связано с такими эффектами данной группы препаратов, как подавление синтеза провоспалительных и проатерогенных медиаторов, уменьшение инсулинорезистентности, улучшение липидного профиля, нормализация функции эндотелия, замедление прогрессирования атеросклероза сонных артерий, снижение жесткости сосудистой стенки [149, 131]. На основании результатов исследований К. Маки-Ретаја и соавт. [171], А. Суриене и соавт. [104] заключили, что терапия ингибиторами TNF- α (этанерцепт и инфликсимаб) приводит к снижению показателей артериальной ригидности, оцениваемой по динамике скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), у больных с РА и спондилоартритами. В то же время Р. ДиМиссо, Р. Феррацци, Л. Либе [151] в своей работе отмечают нарастание толщины комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий на фоне лечения инфликсимабом. По данным М.Дж. Вассерман и соавт. [247], Т. Лекуерре и соавт. [163] внутривенное введение инфликсимаба в 8,8–11,3% сопровождается так называемыми инфузионными реакциями, из них в 3% случаев отмечают повышение АД или, напротив, гипотонию. Кроме того, в работе Р.Е. Лаззерини и соавт. [160] отмечено проаритмогенное действие инфликсимаба: возникновение атриовентрикулярной блокады III степени, желудочковой тахикардии, синусовой брадикардии, которые развивались в течение суток после инфузии препарата, что не исключает наличия неблагоприятного сердечно-сосудистого эффекта у данного класса препаратов.

Таким образом, в основе высокого риска развития ССЗ при РА лежит кумулятивный эффект и взаимовлияние системного аутоиммунного воспаления, традиционных факторов сердечно-сосудистого риска и медикаментозной терапии РА, что предполагает мультифакториальный характер АГ при РА [34].

1.5 Патогенетические механизмы формирования артериальной гипертонии при ревматоидном артрите

По данным литературы в качестве интегрального показателя для оценки сердечно-сосудистого риска у больных РА рассматривается жесткость артериальной стенки [43, 68]. При этом жесткость сосудистой стенки зависит от наличия функциональных (эндотелиальная дисфункция) и структурных (атеросклеротическое поражение, фиброэластическое утолщение интимы, экстрацеллюлярного матрикса, гиперплазия и гипертрофия гладких миоцитов) изменений сосуда.

С позиции современной фундаментальной науки, эндотелий рассматривается как высокоспециализированная, метаболически активная система организма, продуцирующая значительное количество биологически активных веществ, участвующих в гуморальной и нейрогенной регуляции сосудистого тонуса, обеспечивающих реализацию антитромботической, антипролиферативной, противовоспалительной функций [49]. Другими словами, эндотелий представляет собой ключевое звено в поддержании сосудистого гомеостаза. По этой причине эндотелиальная дисфункция является ведущим механизмом в структуре поражения сердечно-сосудистой системы. В генезе эндотелиальной дисфункции при РА, помимо традиционных факторов риска ССЗ, важную роль играют генетические факторы, системное аутоиммунное воспаление, противоревматическая терапия, что уже обсуждалось выше.

Одним из способов оценки функции эндотелия является тест с определением относительного увеличения диаметра плечевой артерии в ответ на увеличение кровотока в пробе с реактивной гиперемией – эндотелийзависимая вазодилатация плечевой артерии (ЭЗВД). В исследовании G. Kerekes, Z. Szekanecz и соавт. [154] приняли участие 52 пациента с РА. По результатам проведенной пробы авторы выявили снижение ЭЗВД при РА по сравнению с группой здоровых лиц (прирост на 5,3% против 8,3% ($p < 0,05$) в контрольной

группе). Работа Л.А. Князевой и соавт. [21] была посвящена изучению эндотелиальной функции у больных РА без сердечно-сосудистой патологии. Среди 46 обследованных больных было 34 женщины и 12 мужчин, средний возраст – 39,4 [28,5; 46,1] года, средняя длительность болезни – 1,8 [0,7; 3,8] лет. Пациенты были поделены на 2 группы в зависимости от уровня РФ и/или АЦЦП в сыворотке крови: пациенты с РФ/АЦЦП-серонегативным РА составили первую группу (n=26), вторую группу – больные с РФ/АЦЦП-серопозитивным РА (n=20). Изучение функции эндотелия проводили посредством пробы с реактивной гиперемией на аппарате «АнгиоСкан-01» с оценкой прироста величины амплитуды пульсовой волны (постокклюзионной амплитуды сигнала – ПАС) на пальцевых артериях указательных пальцев до и после окклюзии плечевой артерии. Прирост ПАС пульсовой волны с пальцев обеих рук в 1,5-2 раза считали нормальной реакцией пальцевых артерий. По результатам пробы с реактивной гиперемией в обеих группах больных РА установлено снижение ПАС. В 1-й группе снижение ПАС выявлено у 80% (n=21) больных РА, во 2-й группе – у 85% (n = 17). При этом авторы обращают внимание на увеличение доли пациентов с ПАС менее 1,5 в группе РФ/АЦЦП-серопозитивного РА до 45% против 26% у больных с серонегативным по РФ/АЦЦП РА, хотя различия не достигли статистической значимости. В исследовании С.А. Поляковой, Т.А. Раскиной [50] было выявлено нарушение ЭЗВД и эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНВД) в 71% наблюдений у женщин репродуктивного возраста с РА, при этом нарушение функции эндотелия статистически значимо чаще регистрировали при наличии системных проявлений заболевания, положительного РФ, в течение первых 5 лет от начала РА.

Оценивая механизмы повышения артериальной ригидности, S. J. Zieman [261] выделяет наиболее значимые патофизиологические каскады: воспалительный, протеазный и оксидативный сдвиги. Системное воспаление, ассоциированное с продукцией катаболических матриксных металлопротеиназ MMP-1, MMP-8, MMP-13, приводит к изнашиванию эластической матрицы с предрасположением к минерализации кальцием и фосфором, повышению

содержания коллагена в стенке сосуда с неорганизованным и дисфункциональным распределением волокон. Нарушение внутри- и межмолекулярного взаимодействия, слом молекулярных механизмов репарации эластина приводит к потере сосудистой эластичности.

Дисфункциональный эндотелий с нарушенным фенотипом, помимо прочего, экспрессирует в большом количестве ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) и эндотелин-1. Под воздействием ангиотензина II, эндотелина-1, агрессивных продуктов оксидативного стресса в условиях сниженной экспрессии NO повышается тонус гладкомышечных клеток и увеличивается сосудистая жесткость [5, 152, 261].

Устойчивые структурно-анатомические изменения сосудистой стенки, согласно работе S. Laurent и соавт. [159], связаны, главным образом, с нарушением структуры, соотношения и взаимного расположения эластина и коллагена. Таким образом, анатомические особенности крупных сосудов эластического типа, и прежде всего аорты, предрасполагают к патологическому ремоделированию и увеличению сосудистой жесткости под воздействием таких факторов, как системное воспаление. Это объясняет частое (до 46%) и раннее формирование изолированной систолической АГ при РА [3, 108], наиболее неблагоприятной в плане развития сердечно-сосудистых осложнений. Развитие изолированной систолической АГ при РА ассоциируется с наличием системных проявлений (ревматоидных узелков, системного васкулита), числом болезненных и припухших суставов [22].

Повышение артериальной ригидности сопровождается снижением демпфирующей функции крупных артерий, увеличением скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) и преждевременным возвращением отраженной волны, что приводит к повышению систолического АД (САД) и снижению диастолического АД (ДАД), и, соответственно, к увеличению пульсового АД [43]. Органическое ремоделирование резистивных сосудов, функциональное повышение тонуса приводят к увеличению сосудистого сопротивления, что, в свою очередь, способствует повышению и ДАД. Вместе с

тем, напряжение стенки сосуда при высоких цифрах АД обеспечивается реакцией малорастяжимых коллагеновых волокон [31], увеличение АД приводит к механическому повреждению артериальной стенки, порочный круг замыкается. Воспаление вносит весомый вклад в снижение эластичности сосудистой стенки. R. Klocke и соавт. [156] выявили увеличение артериальной ригидности у больных РА без традиционных факторов риска, авторами обнаружена прямая связь между длительностью болезни и увеличением артериальной ригидности.

Согласно рекомендациям европейских экспертов, артериальная ригидность оценивается с помощью измерения СРПВ [234]. В исследовании K. Maki-Petaja и соавт. [171] впервые продемонстрировано увеличение СРПВ у больных РА без традиционных факторов сердечно-сосудистого риска (8,35 м/с против 7,52 м/с ($p=0,005$) группы контроля), выявлена корреляция СРПВ со степенью активности воспалительного процесса, авторами предполагается возможность обратимости изменений при адекватной противовоспалительной терапии.

T.E. Rasmussen и соавт. [148] предположили связь между иммуногенетическими факторами и процессом старения артериальной стенки. В исследовании приняли участие 96 пациентов, которым было проведено оперативное лечение аневризмы брюшного отдела аорты. Авторами была обнаружена ассоциация между выраженностью воспалительной инфильтрации аневризм брюшной аорты и генотипом HLA-DRB1. В свою очередь, P.K. Gregersen и соавт. [134] показали, что 75% больных РА европеоидной расы являются носителями «общего эпитопа» в антигенсвязывающем третьем гипервариабельном регионе молекулы HLA-DRB1. По оценкам других авторов среди больных, позитивных по РФ, доля носителей генотипа HLA-DRB1 с мотивом Q(K/R)RAA («общего эпитопа») составляет 87-96% [158, 176]. S. Turesson и соавт. [240] выявили увеличение ригидности стенки брюшной аорты на 180% у женщин с РА по сравнению с группой контроля. Пациентки, страдающие РА, имели индексы ригидности, значительно превышающие

значения таковых у женщин без РА, при этом показатели были сопоставимы с мужчинами сходного возраста без РА.

В работе F.C. Hall, N. Dalbeth [137] обсуждается вопрос о гиперактивации РААС в качестве одного из механизмов развития АГ при РА. В частности, в моноцитах крови, аорте, ревматоидных узелках, синовиальной жидкости, синовиальной ткани увеличивается экспрессия АТ1-рецепторов к АТII. АТII является одним из основных продуктов РААС, помимо мощного вазоконстрикторного действия, может стимулировать аутоиммунный ответ, и, соответственно, усиливать влияние хронического воспаления на развитие АГ при РА. Так, по данным исследования C. Savoia, E.L. Schiffrin, АТII участвует в активации транскрипционного фактора NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), который, в свою очередь, запускает презентирование молекул клеточной адгезии на эндотелиоцитах, приводя к развитию эндотелиальной дисфункции и иммунного воспаления. Другой механизм влияния АТII на процессы иммунного повреждения сосудистой стенки связан с гиперпродукцией реактивных форм кислорода. Избыток реактивных форм кислорода снижает биодоступность оксида азота, вызывая вазоконстрикцию, запускает процессы перекисного окисления липидов, повышает экспрессию молекул межклеточной адгезии ICAM-1, что приводит к инфильтрации интимы макрофагами. Так же, АТII запускает отложение экстрацеллюлярного коллагенового матрикса, гипертрофию и гиперплазию гладкомышечных клеток сосудов путем модуляции высвобождения цитокинов [218]. Это делает обоснованным применение ингибиторов АПФ (ИАПФ) и блокаторов рецепторов АТ II у больных АГ в сочетании с РА.

С другой стороны, по данным литературы [72], при РА повышается активность АПФ. В этом свете, привлекает внимание ряд генетических особенностей РААС, а именно I/D полиморфизм гена АПФ. АПФ представляет собой ключевое звено в поддержании баланса между факторами вазодилатации и вазоконстрикции. На сегодняшний день известно более 20 полиморфных вариантов гена АПФ. Наиболее значимым является инсерционно-делеционный

полиморфизм в кластере 17q23 в 17 хромосоме, который обусловлен наличием или отсутствием Alu-повтора. Инсерция (I) Alu-повтора приводит к пониженной экспрессии гена АПФ, а генотип I/I характеризуется низким риском развития сердечно-сосудистых катастроф [72]. В отношении функций гена АПФ мнения ученых неоднозначны. Так, в рамках Фремингемского исследования (3145 человек) было выявлено, что наличие D аллеля гена АПФ ассоциируется с более высоким АД у мужчин, в особенности, диастолического АД. Для женщин таких закономерностей обнаружено не было [128]. Японские ученые при обследовании большой популяции (1919 человек) не обнаружили связи гена АПФ с АД, но показали ассоциацию D аллеля гена АПФ с большей массой миокарда левого желудочка у женщин-гипертоников [75]. На основании результатов Роттердамского исследования [69] сделан вывод о более быстром развитии атеросклероза в группе пациентов с D/D генотипом. Аналогичная закономерность отмечается и у больных с сахарным диабетом 2 типа [69]. Как указано выше, хроническое воспаление, свойственное РА, приводит к избыточной активации РААС. В свою очередь АПГ стимулирует Th1-тип иммунного ответа. Исходя из этого, можно ожидать более тяжелое и ранее поражение сердечно-сосудистой системы с развитием АГ и более низкий эффект антигипертензивной терапии у лиц с DD генотипом гена АПФ и носителей аллелей HLA-DRB1*0404, *0401. Безусловно, это предположение требует проведения исследования.

В последние годы большое внимание уделяется изучению роли тревожно-депрессивных расстройств и гиперсимпатикотонии в развитии ССЗ, и АГ в частности, у больных РА. Депрессия является независимым фактором сердечно-сосудистого риска [100]. По данным исследования С. Dickens и соавт. [109] частота распространенности депрессии среди больных РА достигает 80%. Аутоиммунное воспаление, ассоциированное с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, может приводить к дисбалансу автономной нервной системы с преобладанием активности симпатической нервной системы и снижением активности парасимпатической нервной системы.

Гиперсимпатикотония способствует нарушению ритма сердца и развитию АГ при РА [145, 230].

Таким образом, патогенетические механизмы формирования артериальной гипертензии при ревматоидном артрите весьма многообразны, но вместе с тем, оказывая взаимное влияние друг на друга, выстраиваются в единый патологический каскад, который обуславливает высокую частоту сердечно-сосудистых катастроф у данной категории пациентов.

1.6 Цереброваскулярная реактивность как предиктор мозгового инсульта.

Методы ее изучения

Мозговой инсульт (МИ) является второй по частоте причиной смертности от болезней системы кровообращения (после инфаркта миокарда (ИМ)) и основной причиной инвалидизации населения в мире [105, 86]. По данным службы государственной статистики (Росстат) за 2015 г., показатели смертности от МИ в Российской Федерации остаются одними из самых высоких в мире [9]. У больных РА риск развития МИ увеличивается в 1,7–2,7 раза по сравнению с общей популяцией [243], что обусловлено неблагоприятным влиянием хронического иммунного воспаления. По данным литературы, АГ играет ключевую роль в патогенезе нарушений мозгового кровообращения вследствие срыва механизмов цереброваскулярной ауторегуляции. Эффективность мозгового кровообращения с позиции физиологии определяется состоятельностью механизмов регуляции церебрального перфузионного давления и сопротивления мозговых сосудов. В норме колебания АД сопровождаются быстрым реагированием сосудов мозга на изменения церебрального перфузионного давления: снижение церебрального перфузионного давления вызывает вазодилатацию сосудов мозга, его увеличение – вазоконстрикцию. Доказано, что нарушение цереброваскулярной реактивности (ЦВР) значительно повышает риск развития острых церебральных событий. Так, работа M. Liu, L. Zhou [182] была

посвящена изучению в сравнительном аспекте прогностической значимости нарушений ЦВР и степени стеноза внутренней сонной артерии (ВСА) или средней мозговой артерии (СМА) в качестве предикторов инсульта. В исследовании приняли участие 37 больных, из которых 21 пациент перенес транзиторную ишемическую атаку, 16 больных – МИ. На основании результатов исследования авторы заключили, что ЦВР является более точным и надежным предиктором инсульта, чем степень стеноза ВСА или СМА [182]. С этой точки зрения, своевременная, ранняя диагностика функциональных, потенциально обратимых нарушений цереброваскулярной регуляции является одной из приоритетных задач.

Изучение ауторегуляции мозгового кровообращения может осуществляться с применением методов радионуклидной диагностики, магнитно-резонансной томографии, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и др. Все эти методы отличает высокая стоимость, техническая сложность. Ангиографические исследования являются инвазивными, подвергают пациентов и исследователей лучевой нагрузке [29].

Транскраниальная доплерография представляет собой высокоинформативный, безопасный, неинвазивный метод ультразвуковой функциональной диагностики кровотока в средних мозговых артериях, базальных артериях мозга. С целью изучения параметров цереброваскулярного резерва и ауторегуляции применяют функциональные нагрузочные тесты с использованием физиологических раздражителей: кислорода и смеси углекислого газа с воздухом [25]. Т.М. Рипп и соавт. [46, 47, 59, 61] была разработана оригинальная методика изучения ЦВР, критерии ее оценки, прибор с замкнутым контуром, обеспечивающий возможность создания дыхательных смесей с различным парциальным напряжением двуокиси углерода и воздуха. Устройство позволяет предъявлять физиологические ингаляционные нагрузочные тесты, обладающие высокой воспроизводимостью и специфичностью.

В литературе приводятся данные, касающиеся оценки цереброваскулярной реактивности мозгового кровообращения у больных ГБ,

пациентов, перенесших МИ, транзиторную ишемическую атаку, с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна [23, 59, 60, 182]. Л.Е. Кривенко и соавт. (2013) [23] изучали особенности регуляции мозгового кровообращения у 133 больных с ГБ I-II стадий с помощью метода транскраниального цветового дуплексного сканирования с применением функциональных проб. Авторами было показано, что для пациентов с ГБ характерно снижение функционального резерва мозгового кровообращения уже на ранних стадиях заболевания. Это проявлялось в существенно меньшем проценте прироста пиковой систолической скорости кровотока (V_{ps}) в пробах вазодилаторной направленности. Проба с физической нагрузкой выявила нарушение толерантности мозга к повышению перфузионного давления, что отражалось в отсутствии статистически значимого увеличения линейных скоростных показателей в СМА в группе больных с ГБ II стадии с гипертрофией миокарда левого желудочка и атеросклерозом брахиоцефальных артерий.

В исследовании Т.М. Рипп и соавт. (2016) [59] изучалось состояние ЦВР у молодых пациентов с эссенциальной АГ по сравнению со здоровыми добровольцами. Полученные данные свидетельствовали о значимом снижении силы и скорости ответных реакций на предъявляемое раздражение в гипероксической пробе в группе пациентов с АГ по сравнению с группой здоровых добровольцев ($p < 0,05$). Стоит отметить, что авторы не наблюдали статистически значимого нарушения ответной реакции в гиперкапнической пробе в группе пациентов с АГ по сравнению со здоровыми добровольцами.

В литературе приводятся данные о возможности коррекции нарушенной реактивности сосудов головного мозга с помощью антигипертензивных препаратов. В работе Н.С. Черняковой и соавт. (2010) [71] продемонстрировано улучшение показателей, характеризующих состояние ауторегуляции и хеморегуляции мозгового кровообращения на фоне эффективной антигипертензивной монотерапии индапамидом ($p < 0,05$), эналаприлом ($p < 0,01$) и атенололом ($p < 0,01$) у больных с АГ. При исследовании показателя, отражающего состояние коллатерального кровотока (коэффициент

церебрального коллатерального резерва), авторами было обнаружено, что монотерапия эналаприлом и индапамидом при условии нормализации суточного профиля АД приводит к статистически значимому увеличению коэффициента коллатерального резерва церебральных сосудов, в то время как лечение атенололом не оказывает положительного влияния на этот показатель.

Исследование Т.М. Рипп, В.Ф. Мордовина, Р.С. Карпова было посвящено изучению возможности коррекции нарушений ЦВР у пациентов с АГ при использовании антагониста рецепторов к АТII эпросартана [60]. Через 6 месяцев терапии эпросартан в дозе 300-600 мг/сут приводил к улучшению ЦВР. По сравнению с периодом до лечения в гиперкапнической пробе наблюдали значимое увеличение линейной скорости кровотока (ЛСК) с $18,2 \pm 4,2\%$ до $48,0 \pm 2,6\%$ ($p < 0,01$). По данным гипероксической пробы показатели не достигли нормальных значений через 6 месяцев терапии эпросартаном, тем не менее реакция на гипероксию приобрела естественный однонаправленный характер, и в среднем по группе КИСотн составил $-14,2 \pm 2,3\%$.

Данные литературы о состоянии ЦВР у больных АГ в сочетании с РА являются единичными, как и сведения о возможности коррекции параметров ЦВР с помощью антигипертензивных препаратов у данной категории пациентов [57].

1.7 Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Перспективы применения у больных АГ в сочетании с РА

При РА наблюдается нарушение функционирования РААС, повышение активности АПФ [137, 246], участие АТII в потенцировании аутоиммунного ответа. Это делает обоснованным применение ИАПФ у больных АГ в сочетании с РА. Механизм действия ИАПФ основан на блокаде функции АПФ за счет связывания с ионом цинка в активных центрах последнего. Это приводит к снижению синтеза АТII, обладающего прямым выраженным вазоконстрикторным действием. Кроме того, ИАПФ косвенно снижают

активность симпатoadреналовой системы, поскольку АП II повышает пресинаптическое высвобождение норадреналина. ИАПФ оказывают влияние на калликреин-кининовую систему, уменьшая инактивацию брадикинина, калликреина, субстанции P, в результате чего увеличивается синтез сосудорасширяющих простагландинов и оксида азота. Важно отметить, что калликреин является хемоаттрактантом для эндотелиальной клетки-предшественницы и повышает способность последних к ангиогенезу, что является важным механизмом реализации вазопротективного эффекта [2].

Высокая антигипертензивная эффективность ИАПФ у пациентов с АГ подтверждена многочисленными исследованиями (ALLHAT, APH, HOT-Study, HYVET, STOP-2, TROPHY) и не вызывает сомнений [2]. Положительное влияние на прогноз ИАПФ обусловлено не только гипотензивным действием, но и «плейотропными» эффектами. Наличие дополнительных свойств увеличивает привлекательность этой группы препаратов среди пациентов с коморбидной патологией.

ИАПФ обладают способностью замедлять темпы прогрессирования атеросклероза [51], что нашло отражение в исследовании SECURE (Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamine E) [168]. На протяжении 4-х лет 732 пациента, перенесших ранее инсульт, имеющих поражение периферических артерий или сахарный диабет, принимали рамиприл в дозе 10 мг/сут. Результаты исследования продемонстрировали уменьшение толщины КИМ на 37% по сравнению с плацебо [30]. A. Subissi и соавт. [228] оценивали антиатерогенный эффект зофеноприла в дозе 0,5 мг/кг/сут в течение 6 недель, моделируя атеросклероз у кроликов линии Watanabe с наследственной гиперлипидемией. Авторами было показано, что зофеноприл значительно уменьшал размер атеросклеротической бляшки и содержание в ней пенистых клеток, макрофагов.

Наличие сходных черт иммунопатогенеза атеросклероза и РА позволяют предположить эффективность применения ИАПФ в профилактике сердечно-сосудистых осложнений при РА. Существуют единичные работы,

демонстрирующие статистически значимое улучшение эндотелиальной функции при применении ИАПФ у больных РА. В рамках рандомизированного, двойного слепого, контролируемого исследования оценивали влияние 8-недельной терапии рамиприлом на эндотелиальную функцию, маркеры воспаления и оксидативного стресса у пациентов с РА. На основании проведенной работы было установлено, что терапия рамиприлом в дозе 10 мг в сутки сопровождается статистически значимым улучшением ЭЗВД с $2,9 \pm 1,5\%$ до $4,0 \pm 1,8\%$ ($p=0,017$) у пациентов с РА. Кроме того, среди прочих результатов исследования авторы отмечают значительное снижение плазменного уровня провоспалительного цитокина CD40 ($p=0,049$), являющегося членом суперсемейства TNF- α , а также тенденцию к снижению TNF- α ($p=0,22$) [245].

В литературе имеются указания о противовоспалительном эффекте ИАПФ. В 80-90-х годах XX века проводились работы, направленные на изучение противовоспалительной и иммунной активности ИАПФ, в частности, каптоприла [37]. В экспериментальных исследованиях *in vitro* было обнаружено, что АП II стимулирует активность Т-лимфоцитов популяции CD8+, а каптоприл, в свою очередь, обладает способностью ингибировать первичный антительный ответ Т-лимфоцитов путем активации моноцитов и супрессорных Т-лимфоцитов [107]. В.А. Насонова и соавт. [37] применяли каптоприл в дозе 150 мг/сут для лечения 10 больных РА в сочетании с АГ. Авторами были получены данные, которые свидетельствовали об очевидном противовоспалительном эффекте препарата.

Как было указано выше, при РА отмечено частое (до 46%) и раннее формирование изолированной систолической АГ [3, 108], наиболее неблагоприятной в плане развития сердечно-сосудистых осложнений. О.А. Кисляк и соавт. [19] основной целью исследования поставили изучение эффективности и безопасности применения лизиноприла у пожилых пациентов с АГ. В исследование были включены 22 пациента, 7 из которых были с изолированной систолической АГ. Результаты исследования продемонстрировали эффективность препарата при изолированной

систолической АГ и отсутствие влияния лизиноприла на нормальные значения ДАД, что, безусловно, является преимуществом препарата.

Согласно данным V.P. Van Halm и соавт. (2009), у больных РА увеличивается риск развития мозгового инсульта в 1,7–2,7 раза по сравнению с общей популяцией [243]. В исследовании PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) изучали влияние ИАПФ периндоприла на риск повторного инсульта у больных с анамнезом цереброваскулярного заболевания. Общее количество больных, включенных в исследование, составило 6110 человек, 3049 пациентов были рандомизированы в группу периндоприла 4 мг/сут, 3053 больных – в группу плацебо. На протяжении 4-летнего периода наблюдения было зафиксировано 727 инсультов, из них 307 случаев в группе периндоприла и 420 в группе плацебо. Результаты исследования показали, что периндоприл снижает риск развития повторного инсульта на 43% ($p < 0,05$) у больных с цереброваскулярными заболеваниями как на фоне АГ, так и без нее. Кроме того, терапия периндоприлом значительно уменьшала риск развития всех сердечно-сосудистых осложнений на 26% и нефатального ИМ на 38% [205].

По данным метаанализов, ИАПФ способны вызывать регресс гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), превосходя другие классы антигипертензивных препаратов [103, 105, 219, 232]. Кардиопротективное действие реализуется через антиатерогенный, брадикининовые эффекты, через блокирование нейрогуморального влияния АП II и снижение выброса катехоламинов. В исследовании SAMPLE было установлено, что применение лизиноприла в дозе 20 мг/сут сопровождается уменьшением индекса массы миокарда ЛЖ на 15,8% [172]. В исследовании ELVERA (Effects of amlodipine and Lisinopril on Left Ventricular mass) [233] оценивали влияние лизиноприла и амлодипина на массу миокарда и диастолическую функцию ЛЖ у пожилых пациентов с АГ. Больных наблюдали на протяжении двух лет. На основании проведенного исследования было установлено, что оба препарата уменьшают выраженность гипертрофии ЛЖ, улучшают диастолическую функцию ЛЖ. При

этом индекс массы миокарда ЛЖ при применении амлодипина уменьшился на 25,7 г/м², а в группе лизиноприла – на 27 г/м² соответственно.

Отличительной фармакокинетической чертой лизиноприла является отсутствие его метаболизма в печени, что имеет существенное значение для больных, страдающих РА. Большинство базисных противоревматических препаратов подвергаются биотрансформации в печени и могут оказаться в конкурентных взаимоотношениях с антигипертензивными препаратами в процессе печеночного метаболизма.

В исследовании GISSI-3 было показано, что совместное применение НПВП и лизиноприла у пожилых больных кардиологического профиля не снижало эффективности последнего. В работе М.П. Савенкова и соавт. [8] оценивали влияние НПВП на антигипертензивный эффект ИАПФ. Было выбрано 2 ИАПФ: эналаприл, который представляет собою пролекарство и требует первичной биотрансформации в печени, и лизиноприл – активный препарат, не требующий метаболической активации. Авторами были получены следующие результаты: НПВП-индуцированное снижение антигипертензивного эффекта при применении эналаприла оказалось значительно более выраженным, чем при применении лизиноприла. Исследователи предположили, что в основе отрицательного взаимодействия ИАПФ и НПВП лежат метаболические механизмы, связанные с биотрансформацией препаратов. В частности, под действием печеночных эстераз происходит гидролитическая активация эналаприла и инактивация ацетилсалициловой кислоты [164, 242]. Снижение терапевтической активности эналаприла, по мнению авторов, могло являться результатом замедления метаболической активации препарата за счет конкурентного расходования гидролитических эстераз печени на инактивацию НПВП. Лизиноприл же является активным лекарственным средством и не требует конкурентной с НПВП метаболической активации в печени.

Гидрофильность лизиноприла – значимая характеристика в лечении пациентов с избыточной массой тела. В рандомизированном контролируемом

сравнительном исследовании TROPHY [252] изучалась эффективность 12-недельной терапии лизиноприлом и гидрохлортиазидом у пациентов с ожирением и АГ. Оба препарата эффективно снижали АД на протяжении суток, но у представителей европеоидной расы нормализации АД достигали чаще при применении лизиноприла, чем при использовании гидрохлортиазида.

Лизиноприл характеризуется благоприятным метаболическим профилем. Одним из важных аспектов исследования ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) [77] была оценка влияния различных классов антигипертензивных препаратов на возникновение новых случаев сахарного диабета. Через 4 года наблюдения число случаев сахарного диабета *de novo* было статистически значимо меньше в группе лизиноприла, чем в группе хлорталидона (8,1% против 9,8%, $p < 0,001$).

Избыточная активация РААС, имеющая место при РА, играет ключевую роль в развитии и прогрессировании поражения почек. В основе развития нефропатии лежит повреждение эндотелия почечных сосудов, оксидативный стресс. ИАПФ оказывают нефропротективное действие не только за счет снижения системного АД, но также вследствие уменьшения фильтрационного давления, уменьшения повреждения базальной мембраны, улучшения эндотелиальной функции.

Доказательства выраженного нефропротективного эффекта лизиноприла были получены в целом ряде исследований [56, 95, 184, 196]. В одном из крупнейших исследований с применением лизиноприла приняли участие 3463 пациента с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с АГ с начальной или выраженной нефропатией. Применение лизиноприла у данной категории пациентов показало не только высокую антигипертензивную эффективность препарата, но и улучшение азотвыделительной функции почек. Практически у 50% пациентов с исходной гиперкреатининемией показатель стабилизировался, было отмечено положительное влияние терапии лизиноприлом на липидный профиль пациентов, уровень гликированного гемоглобина при хорошей переносимости препарата (побочные эффекты развились лишь у 2,2%

пациентов) [196]. В исследовании EUCLID (The EURODIAB controlled trial of lisinopril in insulin dependent diabetes) изучали влияние лизиноприла на прогрессирование почечной патологии у пациентов с сахарным диабетом. В исследовании приняли участие 530 пациентов с сахарным диабетом 1 типа с нормоальбуминурией и микроальбуминурией без АГ. Пациенты были поровну разделены на две группы: группу лизиноприла и группу плацебо. По истечении 2-летнего периода наблюдения было установлено, что уровень альбуминурии в группе плацебо был на 18,8% выше (95% ДИ 2,0–32,7%, $p=0,03$), чем в группе лизиноприла. Также было выявлено, что эффективность терапии во многом зависит от уровня альбуминурии до начала лечения, и наибольшие нефропротективные свойства препарата проявлялись именно на стадии микроальбуминурии [95].

Таким образом, на основании сказанного выше, можно говорить о несомненно высокой антигипертензивной эффективности ИАПФ, наличии доказанного органопротективного действия, способности положительно влиять на прогноз у пациентов с АГ. Тем не менее остаются недостаточно изученными вопросы, касающиеся сохранения всех эффектов ИАПФ, и лизиноприла в частности, у больных РА в сочетании с АГ.

1.8 Блокаторы кальциевых каналов. Перспективы применения у больных АГ в сочетании с РА

Блокаторы кальциевых каналов (БКК) представляют собой перспективный класс антигипертензивных препаратов в терапии больных АГ в сочетании с РА. Для РА характерно наличие гиперсимпатикотонии, в свою очередь, катехоламины играют не последнюю роль в процессах активации Ca^{2+} -каналов L-типа. Этот тип канала (long-lasting) характеризуется медленной кинетикой, активация происходит при деполяризации клеточной мембраны, при этом долго сохраняется активированное состояние, регулируя входящий ток кальция в гладкомышечные волокна, обеспечивая процесс их сокращения.

В 1962 году в Германии был синтезирован новый лекарственный препарат – верапамил. Антигипертензивная эффективность препарата оценивалась в многочисленных клинических исследованиях [143, 215, 224, 251]. Во Франции проводилось крупное исследование EVEREST'N (Evaluation of VERapamil for Efficacy, Safety and Tolerability in the management of Hypertension) [215], в ходе которого изучали антигипертензивную эффективность верапамила продленного действия. В испытании приняли участие 13755 больных АГ. Результаты проведенного исследования показали, что применение верапамила продленного действия в дозе 240 мг/сут при однократном приеме в течение суток приводило к снижению АД у 74,4% пациентов с АГ, а увеличение дозировки до 360 мг/сут сопровождалось достижением целевого уровня АД у 85,8% больных.

Другое крупное многоцентровое открытое неконтролируемое исследование, в котором приняли участие 4247 пациентов с АГ, было посвящено изучению эффективности и безопасности монотерапии верапамилем продленного действия 240 мг. Терапия привела к нормализации диастолического АД (ниже 90 мм рт. ст.) у 90% больных с легкой АГ, 77% – с АГ средней степени тяжести и у 61% пациентов с тяжелой АГ [224].

В ряде работ поднимается вопрос о цитопротективном эффекте БКК. Защитная функция в отношении клеток реализуется, во-первых, за счет противодействия вазоконстрикции и, следовательно, увеличения кровотока и доставки кислорода к поврежденной ткани [78, 177]. Во-вторых, БКК препятствуют перегрузке клеток Ca^{2+} , что оказывает существенный защитный эффект в условиях истощения АТФ-зависимых механизмов удаления Ca^{2+} из клетки вследствие гипоксических или аноксических состояний [78]. При этом известно, что ишемическое, физическое или химическое повреждение плазматических мембран клетки сопровождается повышением внутриклеточной концентрации Ca^{2+} и приводит к апоптотической смерти клетки или некрозу. Очевидно, что ожидать эффекта БКК следует при достаточном количестве функционирующих потенциал-

зависимых каналов, экспрессируемых поврежденной тканью и отсутствии грубых изменений плазматической мембраны [10].

Пролиферативные эффекты многих цитокинов, включая АТФ, тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующий фактор роста (TGF- β), опосредованы увеличением внутриклеточного содержания Ca^{2+} [229]. При этом повышение Ca^{2+} в цитозоле клеток реализуется как за счет мобилизации внутриклеточного депо, так и за счет увеличения входящего тока этого иона в клетку [220]. В этом свете становится достаточно убедительной способность БКК снижать пролиферативную активность клеток, на плазматических мембранах которых презентированы потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы L-типа [122]. В исследовании Н. Zeitler и соавт. [260] была показана способность БКК различных классов, в том числе и верапамила, снижать индуцированную фактором роста фибробластов β -FGF пролиферацию эндотелиоцитов. В работе А. Ahmed и соавт. [76] выявлена активность недигидропиридиновых препаратов в отношении пролиферации гладкомышечных клеток сосудов. В другом исследовании фенилалкиламиновые БКК полностью блокировали в культуре пролиферацию мезангиальных клеток крыс, индуцированную пероксидом водорода [115]. Тем не менее антипролиферативные эффекты БКК не могут быть объяснены только лишь предупреждением увеличения содержания внутриклеточного Ca^{2+} . Исследование М. Hayashi, Y. Yamaji и соавт. [140] продемонстрировало, что БКК ингибируют эффект транскрипционного фактора NF- κ B, играющего основную роль в передаче внутриклеточного сигнала при действии цитокинов и гормонов. У больных с РА один из механизмов АТФ-индуцированного воспаления и ремоделирования сосудистой стенки опосредуется через фактор транскрипции NF- κ B [44].

ИАПФ признаны «золотым стандартом» нефропротекции, но многие ученые сходятся во мнении, что недигидропиридиновые БКК также обладают достаточно выраженным нефропротективным эффектом [198, S9]. Протеинурия является отражением увеличенной проницаемости гломерулярной базальной

мембраны, что, в свою очередь, приводит к прогрессированию хронической болезни почек. Группой ученых A.C. Smith, R. Toto, G.L. Bakris [223] в работе с применением исследования клиренса нейтральных декстранов и IgG было показано, что недигидропиридиновые БКК, в отличие от дигидропиридиновых БКК, приводили к значимому снижению проницаемости гломерулярной базальной мембраны, особенно по отношению к макромолекулам. В другом исследовании изучалась антипротеинурическая эффективность антигипертензивной терапии у пациентов с диабетической нефропатией. Авторами было показано, что несмотря на одинаковую степень снижения АД разными классами антигипертензивных препаратов, снижение протеинурии было все же более выражено при использовании ИАПФ и недигидропиридиновых БКК и составляло в среднем 45% и 35% соответственно [250]. В работе P.K. Carmines и соавт. [94] было показано, для диабетической нефропатии характерны нарушения ауторегуляции гломерулярного кровотока, опосредованные потенциал-зависимыми Ca^{2+} -каналами L-типа, которые играют важную роль в ее развитии и прогрессировании. Таким образом, применение недигидропиридиновых БКК, в том числе и верапамила продленного действия, у пациентов с диабетической нефропатией патогенетически обоснованно. Тем не менее существует и другая точка зрения. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном перекрестном исследовании изучали антипротеинурический эффект 6-недельной терапии верапамилем продленного действия, трандолоприлом и их фиксированной комбинацией у 11 больных без сахарного диабета с протеинурией 6,6 [5,1; 8,8] г/сут [141]. На основании полученных данных авторы заключили, что антипротеинурический эффект верапамила продленного действия значительно уступает трандолоприлу и фиксированной комбинации указанных препаратов и составляет 12% против 51% ($p < 0,05$) и 41% ($p < 0,05$) соответственно. В исследовании BENEDICT (Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial) [216] было показано, что монотерапия верапамилем продленного действия не

снижала частоту развития диабетической нефропатии у больных с сочетанием АГ, СД и нормоальбуминурии.

Важной особенностью препарата является метаболическая нейтральность, а многочисленные исследования свидетельствуют о наличии у верапамила продленного действия положительного влияния на липидный и углеводный обмены [213]. Так, группой D. Andersson и соавт. [79] было показано, что верапамил продленного действия повышает толерантность к глюкозе у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Исследование SLIP (Study on Lipids with Isoptin Press) [165] было направлено на изучение влияния верапамила продленного действия и эналаприла на липидный профиль у пациентов с АГ. В результате было выявлено, что оба препарата снижали содержание в сыворотке крови как общего холестерина, триглицеридов, так и ЛПНП, но только терапия верапамилем продленного действия приводила еще и к повышению содержания ЛПВП.

БКК эффективно применяются при синдроме Рейно. Препаратами первой линии являются дигидропиридиновые БКК, однако, их использование у некоторых больных ограничено в связи с наличием выраженных побочных эффектов, в этих случаях возможно применение других БКК [20]. С этой точки зрения, применение верапамила продленного действия может оказаться весьма интересным, поскольку среди эффектов препарата не только периферическая вазодилатация, но и уменьшение активности симпатической нервной системы [18].

В ревматологии достаточно распространена проблема необходимости одновременного приема антигипертензивных препаратов и НПВП, но последние снижают эффективность гипотензивных препаратов. БКК представляют собою единственный класс антигипертензивных средств, эффективность которых не уменьшается под влиянием НПВП, так как действие БКК не связано напрямую с влиянием на каскад синтеза простаглицина и вазодилатирующих пептидов, что позволяет считать их препаратами выбора при лечении больных АГ в сочетании с РА [32].

Гиперсимпатикотония, ассоциированная с РА, может отражаться на работе сердца, проявляясь автономной кардиальной дисфункцией,

характеризующейся снижением variability ритма сердца и удлинением интервала QT на ЭКГ [119, 42]. Многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование VAMPHYRE (Effects on autonomic function of Verapamil SR versus Amlodipine in Patients with mild-to moderate Hypertension at Rest and during Exercise) [162] было направлено на сравнение эффективности верапамила продленного действия и амлодипина у больных АГ. Изучаемые препараты снижали АД одинаково эффективно, тем не менее только верапамил продленного действия уменьшал активность симпатической нервной системы, что проявлялось снижением уровня норадреналина в сыворотке крови как в покое, так и после проведения нагрузочных тестов. Высокая частота сердечных сокращений (более 80 в минуту в состоянии покоя) является независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности и общей летальности [55]. Верапамил продленного действия в качестве антиаритмического препарата успешно применяется при суправентрикулярных тахиаритмиях. Потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы L-типа активируются при деполяризации мембраны клетки, а тахикардия сопровождается длительным открытием указанных каналов. Последнее обстоятельство приводит к облегчению доступа и связывания верапамила продленного действия с рецепторами, проявлению отрицательного хронотропного эффекта препарата [121]. Таким образом, влияние верапамила продленного действия на частоту сердечных сокращений проявляется только в условиях тахикардии.

Согласно «Фремингемской модели» гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с АГ ассоциируется с более высоким риском заболеваемости и смертности, у таких больных вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них в течение ближайших 10 лет составляет 20-30% [55]. Исходя из сказанного, представляет интерес работа Р. Granier и соавт. [133], результаты которой показали, что терапия верапамилем продленного действия в течение 6 месяцев сопровождается обратным развитием гипертрофии ЛЖ, снижением массы миокарда ЛЖ на 18%, улучшением диастолической функции сердца. Органопротективный эффект был обусловлен

увеличением растяжимости стенок ЛЖ, уменьшением толщины стенок ЛЖ и частоты сердечных сокращений.

Одним из показаний к применению БКК является изолированная систолическая АГ у пожилых пациентов [55]. Для больных РА в сочетании с АГ эта рекомендация значима, поскольку при РА отмечено частое (до 46%) и раннее формирование изолированной систолической АГ [3, 108]. Работа группы исследователей Т. Van Merode, L. Van Bortel и соавт. [244] демонстрирует способность верапамила улучшать податливость аорты и крупных артерий.

Согласно рекомендациям по лечению артериальной гипертензии ESH/ESC 2013 г., БКК и, соответственно, верапамил продленного действия показаны к применению у больных АГ с наличием атеросклероза [55]. Антиатерогенное действие верапамила продленного действия изучалось в проспективном исследовании VHAS (The verapamil in hypertension and atherosclerosis study) с участием 498 больных с АГ [236]. Первая группа из 232 пациентов принимала изоптин СР, вторая группа, состоявшая из 224 пациентов, получала тиазидный диуретик хлорталидон. В ходе 4-летнего наблюдения за пациентами было показано, что изоптин СР замедляет скорость прогрессирования атеросклеротического процесса. Это проявлялось в более существенном изменении показателя толщины КИМ сонных артерий по данным ультразвукового исследования в группе, получавшей изоптин СР. Имеющиеся данные об общности патогенетических механизмов РА и атеросклероза позволяют предположить благоприятное влияние верапамила продленного действия на сердечно-сосудистый континуум у пациентов АГ в сочетании с РА.

Среди прочих эффектов можно указать способность верапамила продленного действия тормозить адгезию и агрегацию тромбоцитов, снижать образование тромбоксана и простагландина F_{2α}, повышать продукцию эндогенных депрессорных простагландинов и эндотелиального релаксирующего фактора, потенцировать фибринолиз [214, 226], блокировать вазоконстрикторный эффект гормона эндотелия – эндотелина [91].

Таким образом, применение верапамила продленного действия у больных АГ в сочетании с РА представляет интерес, поскольку препарат характеризуется не только высокой антигипертензивной активностью, но и обладает широким спектром эффектов, которые могут иметь существенное значение для пациентов АГ в сочетании с РА.

Высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений при РА является веским основанием для раннего назначения антигипертензивной терапии у этой категории больных. Частота контролируемой АГ при РА составляет 13,2% [195], что в 2 раза ниже, чем в общей популяции (21,5%) [64]. Тем не менее научно обоснованных рекомендаций по применению антигипертензивных препаратов при РА нет, что не позволяет уточнить вклад различных классов антигипертензивных препаратов в снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ в сочетании с РА.

В настоящее время не проводили рандомизированные контролируемые исследования, позволяющие оценить влияние ИАПФ и БКК недигидропиридинового ряда на уровень снижения АД, ЦВР, сосудистую жесткость, эндотелиальную функцию у больных АГ в сочетании с РА. Отсутствуют рекомендации по лечению АГ и преимущественному выбору различных классов антигипертензивных препаратов у больных РА, что и послужило поводом для проведения данного исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика пациентов и дизайн исследования

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Научно-исследовательский институт кардиологии (НИИ кардиологии Томского НИМЦ, директор – академик РАН С.В. Попов) на базе отделения артериальных гипертензий (руководитель – д.м.н., профессор В.Ф. Мордовин) и в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства образования Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, ректор – д.м.н., профессор О.С. Кобякова) на базе терапевтического (заведующий – д.м.н. И.В. Долгалев) и ревматологического отделений (заведующая – к.м.н. Л.В. Елисеева) в соответствии с принципами Хельсинской декларации.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (регистрационный номер № 3499 от 25 ноября 2013 г.)

Всего в скрининге обследовано 109 пациентов с сочетанием АГ и РА. В исследование было включено 70 больных АГ в сочетании с РА.

Критерии включения в исследование

1. Возраст 40-70 лет, наличие коморбидной патологии эссенциальной АГ 1-2 степени и РА I, II степени активности и в период ремиссии. Диагноз АГ и стратификация риска больных установлены на основании рекомендаций по лечению артериальной гипертензии ESH/ESC (2013), диагноз РА – в соответствии с диагностическими критериями Американской коллегии ревматологов и Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR 2008, 2010); степень активности РА – согласно индексу активности DAS28;

2. базисная терапия РА – метотрексат, симптом-модифицирующая терапия

– селективные НПВП и/или глюкокортикоиды в дозе до 10 мг в сутки в пересчете на преднизолон;

3. письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения

1. Симптоматические и злокачественная гипертензии;
2. тяжелые нарушения функций печени и почек;
3. снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м²;
4. хронические заболевания в стадии обострения;
5. тяжелые сопутствующие заболевания, требующие постоянного приема лекарственных препаратов;
6. наличие инсульта, тромбоэмболии легочной артерии в анамнезе;
7. ИБС; нарушения ритма сердца и проводимости; хроническая сердечная недостаточность II–IV функционального класса по NYHA;
8. непереносимость исследуемых препаратов в анамнезе;
9. отсутствие согласия пациента на сотрудничество.

Клиническая характеристика пациентов с АГ в сочетании с РА, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

В исследование были включены пациенты с АГ в сочетании с РА в возрасте от 42 до 70 лет (средний возраст $59,8 \pm 7,7$ лет). Среди обследованных больных доля пациентов женского пола составила 90%. Установлена высокая частота встречаемости традиционных факторов сердечно-сосудистого риска: дислипидемия – у 92,8% пациентов, нарушение толерантности к глюкозе – у 31,2%, ожирение – у 44,3% больных. Атеросклероз сонных артерий со стенозом менее 30% выявлен у 62,9% больных. Статины (розувастатин, аторвастатин) получали 5 (7,1%) пациентов до включения в исследование, остальным больным, нуждающимся в гиполипидемической терапии, статины назначали после завершения исследования, чтобы избежать влияния на результаты. Активными курильщиками на момент включения в исследование были 7,1% больных. Преобладали пациенты, положительные по РФ и АЦЦП. Большинство больных имели среднюю степень активности РА и III–IV рентгенологическую стадию РА. Внесуставные проявления обнаружены у 35,7% больных, из них наиболее частыми были ревматоидные

узелки – 52%. Базисным противовоспалительным препаратом был метотрексат, в качестве симптоматических препаратов использовали селективные ингибиторы ЦОГ-2 (целекоксиб, нимесулид, мелоксикам). Глюкокортикоиды (преднизолон, метилпреднизолон) принимали внутрь 14 (20%) пациентов в дозе $7,7 \pm 4,9$ мг в сутки в пересчете на преднизолон.

Таблица 1 – Клиническая характеристика включенных в исследование больных АГ в сочетании с РА, $M \pm SD$, n (%)

Показатели	Значение
Всего больных, n (%)	70 (100%)
Возраст, годы	$59,8 \pm 7,7$
Продолжительность АГ, годы	$12,1 \pm 8,6$
Пол ж/м	63 (90%)/7 (10%)
АГ 1-й степени, n (%)	45 (64,3%)
АГ 2-й степени, n (%)	25 (35,7%)
Общий холестерин, ммоль/л	$5,7 \pm 1,2$
Дислипидемия, n (%)	65 (92,8%)
Атеросклероз сонных артерий со стенозом менее 30%, n (%)	44 (62,9%)
ИМТ, кг/м ²	$29,7 \pm 5,5$
Ожирение, n (%)	31 (44,3%)
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	22 (31,2%)
Число курящих пациентов, n (%)	5 (7,1%)
Продолжительность РА, годы	$11,2 \pm 7,4$
Серопозитивность по РФ, n (%)	52 (74,3%)
Серопозитивность по АЦЦП, n (%)	48 (68,6%)
Индекс активности РА DAS 28, усл. ед.	$3,1 \pm 1,0$
Средняя активность РА, n (%)	27 (38,6%)
Низкая активность РА, n (%)	21 (30%)
Ремиссия, n (%)	22 (31,4%)
Рентгенологическая стадия РА I-II, n (%)	29 (41,4%)
Рентгенологическая стадия РА III-IV, n (%)	41 (58,6%)
Внесуставные проявления, n (%)	25 (35,7%)
Доза метотрексата, мг/неделю	$13,2 \pm 3,2$
Количество больных, получавших статины, n (%)	5 (7,1%)
Количество больных, получавших преднизолон, n (%)	14 (20%)
Количество больных, получавших НПВП, n (%)	37 (52,9%)
Примечания: АГ – артериальная гипертония, ИМТ – индекс массы тела, РА – ревматоидный артрит, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, РФ – ревматоидный фактор, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты	

Через 4 недели наблюдения из исследования выбыли 9 человек, из них 7 по причине развития побочных эффектов, 2 пациента были исключены в связи с недостаточным антигипертензивным эффектом монотерапии верапамилом продленного действия по результатам офисного измерения АД и СМАД. Побочные эффекты, потребовавшие отмены терапии, были зарегистрированы у 7 пациентов: в трех случаях – сухой кашель на прием лизиноприла, у двоих пациентов в группе верапамила продленного действия были диагностированы претибиальные отеки, двое больных предъявили жалобы на значимые затруднения дефекации на фоне приема верапамила продленного действия. Таким образом, полностью завершили 24 недели терапии 61 пациент с АГ в сочетании с РА. За весь период наблюдения противоревматическая терапия не менялась, и активность РА была стабильной (таблица 2).

Таблица 2 – Динамика острофазовых показателей, активности РА у больных АГ в сочетании с РА, включенных в исследование и завершивших 24 недели терапии, $M \pm SD$, $Me [Q25; Q75]$

Показатель	До лечения	24 нед. терапии	p
СОЭ, мм/ч	16,7±12,1	19,8±13,7	0,2355
СРБ, мг/л	6,0 [5,0; 10,5]	6,0 [4,0; 9,0]	0,1003
Индекс DAS28 усл. ед.	3,1±1,0	3,0±1,0	0,6469
Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок			

Дизайн исследования

Для достижения поставленной цели и решения задач было проведено открытое, рандомизированное, контролируемое, сравнительное 24-недельное исследование в параллельных группах с периодом "вымывания" антигипертензивных препаратов в течение 14 дней (рисунок 1).

Отбор пациентов осуществлялся на основании консультативного приема, предоставленной медицинской документации, измерения офисного артериального давления. Обследование пациентов по поводу РА проводили на базе терапевтического и ревматологического отделений Клиник ФГБОУ ВО

СибГМУ Минздрава России. Критериям включения соответствовали 70 человек. Пациенты включались в исследование после подписания информированного согласия.

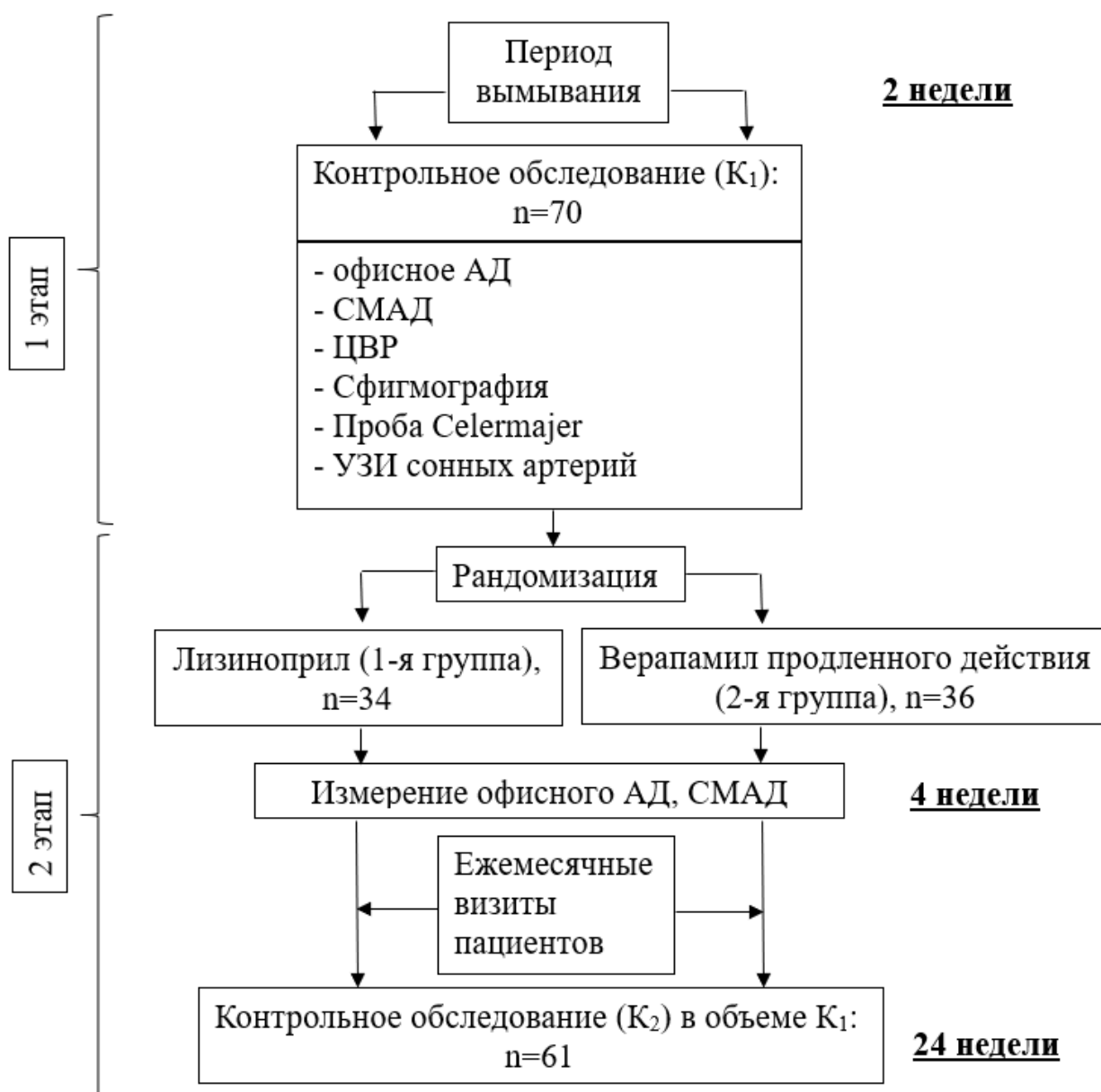


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Этапы исследования

1 этап – период «вымывания» антигипертензивной терапии. Под контролем медицинского персонала отменяли предыдущую антигипертензивную терапию в течение 14 дней. В этот период пациенты применяли по требованию препараты «неотложной помощи» – каптоприл, моксонидин, нифедипин. После окончания периода элиминации

антигипертензивных препаратов в условиях специализированного стационара (на базе отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии Томского НИМЦ) проводили исходное контрольное комплексное клиническое, лабораторное, инструментальное обследование (K_1).

2 этап – 24 недели терапии. После завершения обследования (K_1) проводили рандомизацию пациентов по группам с применением метода таблиц случайных чисел. Было сформировано 2 группы: 1-й группе ($n=34$) была назначена монотерапия лизиноприлом («Лизинотон» фирма Actavis hf; Исландия) в дозе 2,5-5-10-20-30-40 мг/сут, 2-й группе ($n=36$) была назначена монотерапия верапамилом продленного действия («Изоптин СР 240» фирма Abbott GmbH Co & KG; Германия) в дозе 120-240-360-480 мг/сут. Дозы препаратов подбирали индивидуально методом титрования в течение 4 недель. Через 4 недели наблюдения всем пациентам, согласно предусмотренному протоколу, проводили амбулаторное обследование, включавшее измерение офисного АД и СМАД. В случае недостаточного антигипертензивного эффекта пациенты исключались из исследования и переводились на комбинированную терапию. Через 24 недели терапии больным проводили второе контрольное обследование (K_2) в том же объеме, что и до лечения. Полностью завершили исследование 31 пациент 1-й группы и 30 больных 2-й группы. Трое больных в группе лизиноприла выбыли вследствие развития побочного эффекта (сухой кашель). У четверых больных, рандомизированных в группу монотерапии верапамилом продленного действия, диагностировали побочные эффекты (в 2-х случаях имели место претибциальные отеки, в 2-х случаях – выраженные запоры). Двое больных были переведены на комбинированную терапию в связи с недостаточностью антигипертензивного эффекта монотерапии верапамилом продленного действия. Группы больных были сопоставимы по клиническим характеристикам. Клиническая характеристика больных, рандомизированных в группы приема лизиноприла и верапамила продленного действия и завершивших 24 недели терапии представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Клиническая характеристика больных, рандомизированных в группы приема лизиноприла (1-я группа) и верапамила продленного действия (2-я группа) и завершивших 24 недели терапии, M±SD, n (%)

Показатели	1-я группа	2-я группа	p
Количество больных, n	31	30	–
Возраст, годы	59,5±6,9	60,1±8,8	0,8979
Продолжительность АГ, годы	12,6±9,3	12,9±8,0	0,5445
Пол ж/м	29/2	26/4	0,3036
АГ 1-й степени, n (%)	22 (71%)	20 (66,7%)	0,4655
АГ 2-й степени, n (%)	9 (29%)	10 (33,3%)	0,4655
Общий холестерин, ммоль/л	5,7±1,0	5,6±1,4	0,6131
Дислипидемия, n (%)	28 (90,3%)	28 (93,3%)	0,5159
Атеросклероз сонных артерий со стенозом менее 30%, n (%)	20 (64,5%)	19 (63,3%)	0,4326
ИМТ, кг/м ²	29,4±5,9	30,0±5,2	0,6434
Ожирение, n (%)	12 (38,7%)	15 (50%)	0,2646
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	11 (35,5%)	8 (26,7%)	0,3208
Количество курящих пациентов, n (%)	2 (6,4%)	2 (6,7%)	0,6813
Продолжительность РА, годы	10,3±5,9	12,3±7,8	0,3802
Серопозитивность по РФ, n (%)	21 (67,7%)	23 (76,7%)	0,3121
Серопозитивность по АЦЦП, n (%)	22 (70,9%)	22 (73,3%)	0,5319
Индекс активности DAS28, усл. ед.	3,1±0,9	3,0±1,1	0,6624
Средняя активность РА, n (%)	13 (41,9%)	11 (36,7%)	0,4371
Низкая активность РА, n (%)	10 (32,3%)	10 (33,3%)	0,5724
Ремиссия, n (%)	8 (25,8%)	9 (30%)	0,4681
Рентгенологическая стадия РА I-II, n (%)	13 (41,9%)	12 (40%)	0,5425
Рентгенологическая стадия РА III-IV, n (%)	18 (58,1%)	18 (60%)	0,5425
Внесуставные проявления, n (%)	10 (35,3%)	12 (40%)	0,3585
Доза метотрексата, мг/неделю	13,2±2,9	13,4±3,6	0,4848
Количество больных, получавших статины, n (%)	2 (6,5%)	3 (10%)	0,4841
Количество больных, получавших преднизолон, n (%)	6 (19,4%)	6 (20%)	0,6012
Количество больных, получавших НПВП, n (%)	15 (48,4%)	17 (56,7%)	0,3481
Примечания: сокращения те же, что в таблице 1			

2.2. Методы исследования

2.2.1 Клинические методы исследования

Всем пациентам, включенным в исследование, проводили:

1. сбор жалоб и анамнеза;
2. объективное обследование по общепринятой методике;
3. антропометрические измерения (вес, рост, индекс массы тела (ИМТ));
4. расчет суммарного риска смерти от ССЗ по шкале SCORE;
5. расчет суммарного индекса активности PA (DAS28).

Антропометрические измерения

ИМТ рассчитывали как отношение массы тела, выраженной в килограммах, к квадрату роста, выраженному в метрах (ВОЗ, 1997). ИМТ < 18,5 кг/м² рассматривали как дефицит массы тела, ИМТ = 18,5-24,9 кг/м² – нормальная масса тела, ИМТ = 25,0-29,9 кг/м² оценивали как избыточную массу тела (предожирение), ИМТ = 30,0-34,9 кг/м² – ожирение I степени, ИМТ = 35,0-39,9 кг/м² – ожирение II степени, ИМТ ≥ 40 кг/м² – ожирение III степени.

Измерение окружность талии проводили мягкой сантиметровой лентой в положении стоя на уровне середины расстояния между нижним краем реберной дуги и верхним краем крыла подвздошной кости.

Сердечно-сосудистый риск оценивали согласно модели систематической оценки коронарного риска (SCORE), позволяющей рассчитать риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в ближайшие 10 лет на основании возраста, пола, курения, уровня общего холестерина и САД. Степени кардиоваскулярного риска: SCORE < 1% – низкий риск, SCORE ≥ 1% и < 5% – умеренный риск, SCORE ≥ 5% и < 10% – высокий риск, SCORE ≥ 10% – очень высокий риск [54].

Расчет индекса активности PA DAS28

Активность PA оценивали с применением индекса DAS28.

$$\text{DAS28-СРБ} = 0,56 * \sqrt{\text{ЧБВ28}} + 0,28 * \sqrt{\text{ЧПС28}} + 0,36 * \ln(\text{СРБ}+1) + 0,014 * \text{ОСЗП} + 0,96,$$

где ЧБС – число болезненных суставов из 28; ЧПС – число припухших суставов из 28 (плечевых, локтевых, лучезапястных, пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых, коленных); СРБ – С-реактивный белок; ОСЗП – общее состояние здоровья пациента.

При этом $DAS28 < 2,6$ оценивали как ремиссия болезни; $DAS28 = 2,6-3,2$ – низкая степень активности болезни; $DAS28 = 3,3-5,1$ – средняя степень активности, $DAS28 > 5,1$ расценивали как высокая степень активности болезни.

2.2.2 Лабораторные методы исследования

Клинико-лабораторное обследование пациентов проводили на базе клинико-диагностической лаборатории НИИ кардиологии Томского НИМЦ (руководитель – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник Т.Е. Сулова) и клинико-диагностической лаборатории Клиник ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (руководитель – канд. мед. наук О.Б. Сапугольцева).

Выполнялись рутинные исследования, включающие общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, анализ липидного спектра, исследование свертывающей системы крови, стандартный тест толерантности к глюкозе.

Забор крови осуществлялся стандартным способом из локтевой вены утром натощак после 12-часового голодания.

Определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) проводили по методу Вестергрена, референсными считали $СОЭ < 15$ мм/ч для женщин, $СОЭ < 20$ мм/ч для мужчин. Определение содержания С-реактивного белка (СРБ) проводили методом иммунотурбидиметрии, референсные значения $СРБ < 5$ мг/л. Содержание РФ определяли методом иммунотурбидиметрии, референсные значения $РФ < 25$ МЕд/мл. Содержание АЦЦП определяли методом иммуноферментного анализа, референсные значения $АЦЦП < 17$ Ед/мл. Критерием гипергликемии натощак считали уровень глюкозы $> 6,1$ ммоль/л, нормальным значением уровня глюкозы через 2 часа после приема стандартной

дозы глюкозы $<7,8$ ммоль/л. Уровни триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХС), ЛПВП определяли с помощью гомогенного энзиматического колориметрического теста. Расчет ЛПНП проводили по формуле Фридвальда. Оптимальные значения липидных параметров (ммоль/л) определяли в зависимости от категории риска по шкале SCORE в соответствии с рекомендациями по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза [54].

2.2.3 Инструментальные методы исследования

2.2.3.1 Измерение офисного артериального давления

Согласно рекомендациям по лечению артериальной гипертензии ESH/ESC (2013) измерение офисного АД проводили трехкратно с интервалом 2 минуты, в положении больного сидя, после 5-15 минут отдыха в спокойной обстановке [55]. Применяли осциллометрический автоматический прибор «Automatic blood pressure monitor ТМ-2654». Регистрировали САД, ДАД, частоту сердечных сокращений (ЧСС). Измерения проводили на обеих руках. Целевым уровнем АД считали АД $<140/90$ мм рт. ст.

2.2.3.2 Суточное мониторирование артериального давления

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводили с помощью программируемого амбулаторного аппарата суточного мониторирования АД АВРМ04 (Meditech, Венгрия), в основе работы которого лежит осциллометрический метод измерения АД.

СМАД проводили трехкратно: исходно (после 14-дневной отмены предыдущей антигипертензивной терапии), через 4 и 24 недели терапии лизиноприлом либо верапамилом продленного действия. Перед исследованием проводили инструктаж, касающийся принципов проведения исследования и

поведения пациентов. Измерения АД осуществлялись автоматически на протяжении 24 часов с интервалами 15 минут во время бодрствования и 30 минут в период покоя. Период ночного сна определяли индивидуально по дневникам, которые заполняли пациенты. В дневнике пациенты отражали уровень активности, время отхода ко сну, время пробуждения, качество сна, время приема лекарств и пищи, появившиеся симптомы. Учитывали результаты мониторингования, включавшие не менее 80% эффективных измерений. Согласно современным рекомендациям, АД считалось повышенным, если его значения в среднем за сутки превышали 130/80 мм рт. ст., в дневное время – выше 135/85 мм рт. ст., а в ночное время – выше 120/70 мм рт. ст. [55].

После корректировки данных, удаления сомнительных измерений оценивали следующие параметры:

- среднесуточные величины систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД, причём среднесуточное САД и ДАД как среднее всех сделанных измерений;

- среднедневные величины САД и ДАД как среднее всех дневных измерений;

- средненочные величины САД и ДАД как среднее всех ночных измерений;

- индекс времени (ИВГ) для САД и ДАД как процент времени, в течение которого АД превышает пороговый уровень за отдельные временные периоды (днем – 135/85 мм рт. ст., ночью – 120/70 мм рт. ст.);

- вариабельность АД как среднеквадратическое отклонение значений САД и ДАД от среднего за день и ночь;

- степень ночного снижения АД (суточный индекс, СИ) рассчитывали отдельно для САД и ДАД по формуле:

$$\text{СИ} = 100\% * (\text{АДд} - \text{АДн})/\text{АДд},$$

где АДд – среднее АД в период бодрствования, АДн – среднее АД в период сна.

В зависимости от уровня снижения САД и ДАД в ночные часы выделяли 4 типа суточных кривых:

- night-peaker (найт-пикер) – устойчивое повышение ночного АД:

СИ САД \leq 0%;

– non-dipper (нон-диппер) – недостаточная степень ночного снижения АД:
0%<СИ САД \leq 10%;

– dipper (диппер) – оптимальная степень ночного снижения АД:
10%<СИ САД \leq 20%;

– over-dipper (овер-диппер) – повышенная степень ночного снижения АД:
СИ САД $>$ 20%.

Результаты суточного мониторирования АД использовали для определения суточного профиля АД и оценки особенностей действия и эффективности антигипертензивной терапии.

2.2.3.3 Изучение жесткости сосудистой стенки

Изучение жесткости магистральных артерий проводили на базе отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии Томского НИМЦ методом объемной сфигмографии, использовали сфигмоманометр и сфигмограф Vasera VS – 1000 (Fukuda Denshi, Япония).

Исследование проводили в спокойной, тихой обстановке при комфортной температуре после 10-минутного отдыха больного в горизонтальном положении. Согласно прилагаемой инструкции, накладывали манжеты, электроды ЭКГ, микрофон фонокардиографа, импульсные датчики. Исследование проводили в верифицирующем режиме.

Регистрировали следующие показатели:

– скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) справа и слева (pulse wave velocity – R-PWV, L-PWV). СРПВ определялась «плече-лодыжечным» способом [45]. Показатель рассчитывался автоматически по формулам:

$$R-PWV=(LA-LB)/TR,$$

$$L-PWV=(LA-LB)/TL,$$

где LB – расстояние от начала аорты до места наложения манжеты на

левую (или правую) голень, LA – расстояние от начала аорты до места наложения манжеты на правое плечо, TR, TL – время между началом пульсовой волны, регистрируемой на правом плече, и началом пульсовой волны, регистрируемой на правой (левой) голени;

– сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа и слева (cardio-ankle vascular index – R-CAVI, L-CAVI) – новый показатель для оценки истинной жесткости артерий, не зависящий от уровня АД и отраженной волны в сосуде между клапаном и голенью. CAVI вычислялся автоматически по формуле:

$$CAVI=1/k^2 * (\ln Ps/Pd) * PWV^2,$$

где k – константа, Ps и Pd – САД и ДАД [257].

– лодыжечно-плечевой индекс давления справа и слева (ankle-brachial index – R-ABI, L-ABI), отражающий степень стеноза или окклюзии артерий нижних конечностей при атеросклеротическом поражении. ABI вычислялся автоматически по формуле:

$$R/L-ABI=Ps \text{ на лодыжке}/Ps \text{ на плече, где } Ps \text{ – САД.}$$

Кроме указанных показателей автоматически определялся биологический возраст пациента.

Согласно данным Согласованного мнения российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике (2015) [64], показатели сосудистой жесткости оценивали в зависимости от возраста пациентов.

2.2.3.4 Изучение функции эндотелия

Исследование было проведено совместно с канд. мед. наук Н.В. Ребровой на базе отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Вазомоторную функцию изучали с помощью функциональных сосудистых проб с оценкой степени вазодилатации плечевой артерии по методике D. Celermajer и соавт. [188]. В пробе с реактивной гиперемией оценивали ЭЗВД. Для оценки ЭНВД, отражающей функцию гладкомышечного компонента дилататорных свойств артерии, применяли нитроглицериновую пробу.

Изучение ЭЗВД и ЭНВД проводили на ультразвуковом аппарате экспертного класса Vivid-7 (GE Healthcare). Плечевую артерию визуализировали в продольной плоскости на 2-5 см выше локтевой впадины [28]. Исследование проводили в триплексном режиме (спектральная доплерография, В-режим, цветное доплеровское картирование) с синхронной записью ЭКГ. Все исследования регистрировали на DVD-диск. Обсчет осуществляли с диска в режиме off-line.

В спектральном доплеровском режиме оценивали следующие количественные (линейные) параметры кровотока: пиковую систолическую скорость кровотока (V_{ps} , см/с), максимальную конечную диастолическую скорость кровотока (V_{ed} , см/с), усредненную по времени максимальную скорость кровотока (TAMAX, см/с), индекс резистентности – RI, пульсационный индекс – PI [28].

В В-режиме измеряли диаметр плечевой артерии исходно, в течение 120 секунд после декомпрессии в пробе с реактивной гиперемией, в течение 5 минут в пробе с нитроглицерином. Диаметр плечевой артерии измеряли непосредственно с использованием двух точек, устанавливаемых ультразвуковым курсором, одной – на границе «адвентиция-медиа» передней стенки артерии, другой – на границе «медиа-адвентиция» задней стенки [28].

Перед проведением пробы с реактивной гиперемией пациент находился в горизонтальном положении в покое не менее 10 минут. В соответствии с методикой проводили измерение диаметра плечевой артерии за 30 секунд до компрессии. Далее на среднюю треть предплечья (дистальнее зоны локализации плечевой артерии) с целью моделирования реактивной гиперемии накладывали пневматическую манжетку, в которую нагнетали воздух с превышением уровня САД на 50 мм рт. ст. до прекращения кровотока в дистальных отделах артерий конечности. В режиме цветного доплеровского картирования контролировали отсутствие кровотока в дистальных отделах артерий конечности. Время компрессии составляло 5 минут. Динамическую оценку диаметра плечевой артерии проводили за 30 секунд до дефляции манжетки, сразу после декомпрессии и в течение первых 15, 30, 45, 60, 90 и 120 секунд после

декомпрессии. Исходно и в первые 15 секунд реактивной гиперемии измеряли указанные выше количественные линейные параметры кровотока.

Исследование ЭНВД проводили через 15 минут отдыха после декомпрессии при восстановлении исходных диаметра артерии и скоростных параметров кровотока. Вновь проводили измерение диаметра плечевой артерии и количественных линейных показателей кровотока в покое. Далее пациент получал сублингвально 0,5 мг нитроглицерина. Степень прироста диаметра плечевой артерии в ответ на сублингвальное введение нитроглицерина фиксировали ежеминутно в течение 5 минут [28].

Изменения диаметра плечевой артерии оценивали в процентах к исходной величине. Прирост диаметра 10% и более считали нормальной реакцией плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией и нитроглицериновой пробе. Меньшую степень вазодилатации или вазоконстрикцию считали патологической реакцией.

2.2.3.5 Исследование сонных артерий

Исследование было проведено совместно с канд. мед. наук Н.В. Ребровой на базе отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Ультразвуковое исследование сонных артерий проводили на ультразвуковом аппарате экспертного класса Vivid-7 (GE Healthcare). Во время проведения исследования пациент находился в положении лежа на спине с поворотом головы под углом 45° в сторону, противоположную стороне исследования. Измеряли диаметр просвета сосуда в мм, толщину комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий в мм, наличие, локализацию, структуру атеросклеротической бляшки с определением степени стенозирования просвета сосуда, оценивали изменения пиковой систолической скорости кровотока (V_{ps} , см/с), конечной диастолической скорости кровотока (V_{ed} , см/с), усредненной по времени максимальной скорости кровотока (TAMAX, см/с), индекс резистентности (RI), пульсационный индекс (PI).

Измерение толщины КИМ в общей сонной артерии проводили на 1,5 см проксимальнее бифуркации по задней (по отношению к датчику) стенке

артерии в продольной проекции сосуда. Толщину КИМ измеряли непосредственно с использованием двух точек, устанавливаемых ультразвуковым курсором, одной – на границе «просвет артерии-интима», другой – на границе «медиа-адвентиция» [238]. Проводили по 3 измерения толщины КИМ левой и правой общих сонных артерий, данные усреднялись.

С целью выявления атеросклеротического поражения исследование проводили в двух проекциях сосуда: продольной и поперечной. Атеросклеротическая бляшка определялась как фокальное образование, выдающееся в артериальный просвет не менее чем на 0,5 мм или увеличение толщины КИМ > 1,5 мм [238].

2.2.3.6 Изучение цереброваскулярной реактивности

Исследование ЦВР было проведено совместно с канд. мед. наук Н.В. Ребровой на базе отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Изучение ЦВР проводили посредством транскраниальной доплерографии средних мозговых артерий (СМА) с проведением гипероксической (ингаляция 100% кислорода, фаза вазоконстрикции) и гиперкапнической (ингаляция 4% смеси углекислого газа с воздухом, фаза вазодилатации) проб по методике, предложенной старшим научным сотрудником отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии Томского НИМЦ Т.М. Рипп и соавт. [46]. Применяли оригинальное устройство с замкнутым контуром, разработанное Т.М. Рипп и соавт. (патент № 53881) [47], обеспечивающее низкое сопротивление дыхательной системы, минимальный объем «мертвого» пространства, точное дозирование и стабильную концентрацию подаваемой газовой смеси, тем самым достигая высокой точности, специфичности и воспроизводимости ингаляционных нагрузочных тестов [47]. Транскраниальную доплерографию СМА проводили на ультразвуковом аппарате экспертного класса Vivid-7 (GE Healthcare) с использованием режима транскраниального сканирования сосудов через

темпоральный доступ. Исследование проводили в тихом затемненном помещении в положении пациента лежа с поворотом головы в сторону, противоположную стороне исследования. С учетом целостности, функциональной и анатомической взаимосвязанности составляющих системы мозгового кровообращения, оценку изменений параметров кровотока по интракраниальным артериям (СМА) на предъявляемые ингаляционные тесты проводили в двух одноименных артериях [61, 59]. В исследование были включены пациенты с коэффициентом асимметрии СМА менее 30%. Коэффициент асимметрии рассчитывали по формуле:

$$A_c = (ЛСК_б - ЛСК_м) / ЛСК_б * 100\%,$$

где A_c – величина асимметрии по скорости кровотока, ЛСК_б – большая линейная скорость кровотока (ЛСК), ЛСК_м – меньшая ЛСК [26].

Согласно методике в процессе исследования были выделены 3 фазы изменения скорости мозгового кровотока:

1. начальная фаза – измерение показателей мозгового кровотока в покое, до предъявления нагрузочных стимулов;
2. фаза резерва – фаза изменения скорости мозгового кровотока в течение 2 минут гипероксической или гиперкапнической проб;
3. фаза ауторегуляции – восстановительная фаза, которая начиналась после прекращения ингаляции газов и длилась до восстановления исходных параметров мозгового кровотока [59, 61].

Оценивали изменения пиковой систолической скорости кровотока (V_{ps} , см/с), конечной диастолической скорости кровотока (V_{ed} , см/с), усредненной по времени максимальной скорости кровотока ($TAMAX$, см/с), средней скорости кровотока (V_{mn} , см/с).

Рассчитывали показатели цереброваскулярного резерва, отражающие силу (коэффициент изменения скорости кровотока относительный – КИСотн) и скорость (тестовая скорость изменения ЛСК – ТСИ ЛСК) ответной реакции на стимул и показатель цереброваскулярной ауторегуляции (индекс восстановления – ИВ ЛСК) [59].

Показатели цереброваскулярного резерва:

1) коэффициент изменения скорости кровотока:

$$\text{КИСотн} = ((V_2 - V_0) / V_0) * 100\%,$$

2) тестовая скорость изменения:

$$\text{ТСИ ЛСК} = (V_2 - V_0) / T,$$

показатель цереброваскулярной ауторегуляции:

индекс восстановления:

$$\text{ИВ ЛСК} = V_0 / V_4,$$

где V_0 – исходная ЛСК (см/с), V_2 – ЛСК через 2 минуты ингаляции газов (см/с), V_4 – ЛСК через 4 минуты от начала исследования (см/с), T – время (120 с).

Критерии оценки типов реакций в фазах резерва и ауторегуляции в гипероксической пробе: в фазе резерва по силе реакции выделяли нормальную реакцию ($\text{КИСотн} \leq -20\%$), недостаточную реакцию ($-20\% < \text{КИСотн} < 0\%$), «извращенную» (парадоксальную) реакцию ($\text{КИСотн} \geq 0\%$); по скорости реакции – нормальную реакцию ($\text{ТСИ ЛСК} \leq -0,12$ см/с за 1 с), замедленную реакцию ($\text{ТСИ ЛСК} > -0,12$ см/с за 1 с); в фазе ауторегуляции – нормальное восстановление ($\text{ИВ ЛСК} \geq 1,0$), замедленное восстановление ($\text{ИВ ЛСК} < 1,0$) [59].

Критерии оценки типов реакций в фазах резерва и ауторегуляции в гиперкапнической пробе: в фазе резерва по силе реакции выделяли нормальную реакцию ($50\% \leq \text{КИСотн} < 70\%$), недостаточную реакцию ($\text{КИСотн} < 50\%$), гиперергическую реакцию ($\text{КИСотн} \geq 70\%$); по скорости реакции – нормальную реакцию ($0,25 \leq \text{ТСИ ЛСК} \leq 0,40$ см/с за 1 с), замедленную реакцию ($\text{ТСИ ЛСК} < 0,25$ см/с за 1 с), ускоренную реакцию ($\text{ТСИ ЛСК} > 0,40$ см/с за 1 с); в фазе ауторегуляции – нормальное восстановление ($\text{ИВ ЛСК} \geq 1,0$), замедленное восстановление ($\text{ИВ ЛСК} < 1,0$) [59].

Индекс резистентности (RI), пульсационный индекс (PI) – показатели, косвенно характеризующие состояние периферического сопротивления в исследуемом сосудистом бассейне, рассчитывали по формулам:

$$\text{RI} = (V_{ps} - V_{ed}) / V_{ps},$$

$$\text{PI} = (V_{ps} - V_{ed}) / T_{\text{МАХ}},$$

где V_{ps} – пиковая систолическая скорость кровотока (см/с), V_{ed} – конечная диастолическая скорость кровотока (см/с), $TAMAX$ – усредненная по времени максимальная скорость кровотока (см/с).

2.2.4 Статистическая обработка результатов

Обработку полученных данных проводили в соответствии с правилами вариационной статистики, используя программы “Statistica 10.0”. (Statsoft, Inc., США). Анализ качественных признаков проводили с помощью точного критерия Фишера. Соответствие выборки нормальному закону распределения проверяли по критерию согласия Колмогорова-Смирнова. Количественные данные, подчиняющиеся нормальному закону распределения, представляли в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. В том случае, если количественные данные не подчинялись нормальному закону распределения, их рассчитывали в виде $Me [Q25; Q75]$, где Me – медиана, $Q25$, $Q75$ – нижний и верхний квартили. Достоверность межгрупповых различий средних величин оценивали при помощи t -критерия Стьюдента в случае нормального распределения данных, во всех других случаях различия между независимыми группами анализировали с помощью непараметрического U -критерия Манна-Уитни, между зависимыми группами – критерием Вилкоксона. Для определения линейной зависимости между параметрическими переменными вычисляли коэффициент корреляции Пирсона, во всех других случаях – коэффициент корреляции Спирмена. Корреляционную связь считали сильной при значении коэффициента больше 0,7 и меньше -0,7; от 0,3 до 0,7 и от -0,3 до -0,7 корреляционную связь считали средней; корреляционная связь считали слабой при значении коэффициента меньше 0,3 и больше -0,3. Результаты статистического анализа считали значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Антигипертензивная эффективность и переносимость терапии лизиноприлом и верапамилом продленного действия у больных АГ в сочетании с РА

3.1.1 Изучение динамики офисного артериального давления и показателей суточного мониторирования артериального давления у больных АГ в сочетании с РА на фоне терапии лизиноприлом

С целью определения особенностей действия и эффективности 24-недельной антигипертензивной терапии лизиноприлом проводили измерение офисного АД и изучали динамику показателей СМАД исходно (после 14-дневной отмены предыдущей антигипертензивной терапии), через 4 и 24 недели терапии. Исходно группу лизиноприла составили 34 пациента с АГ в сочетании с РА. Полностью завершили 24 недели терапии 31 пациент, 3-е больных выбыли из наблюдения в связи с развитием сухого кашля на прием лизиноприла.

Эффективность различных доз лизиноприла у больных АГ в сочетании с РА представлена на рисунке 2. У 60% больных эффективная доза препарата не превышала 10 мг/сут. Средняя эффективная доза лизиноприла составила $12,5 \pm 8,6$ мг/сут. Через 24 недели терапии лизиноприл был эффективен в дозе 5 мг/сут у 10 (32,2%) больных, в дозе 10 мг/сут – у 9 (29%), в дозе 15 мг/сут – у 3 (9,7%), в дозе 20 мг/сут – у 7 (22,6%), в дозе 30 мг/сут – у 1 (3,2%), в дозе 40 мг/сут – у 1 (3,2%) больного.

Через 4 и 24 недели терапии снижение офисного САД менее 140 мм рт. ст. регистрировали у 20 (64,5%) и 23 (74,2%) больных, офисного ДАД менее 90 мм рт. ст. – у 25 (80,6%) и 28 (90,3%) пациентов соответственно.

Через 24 недели терапии целевой уровень АД был достигнут у 25 (80,6%) больных.

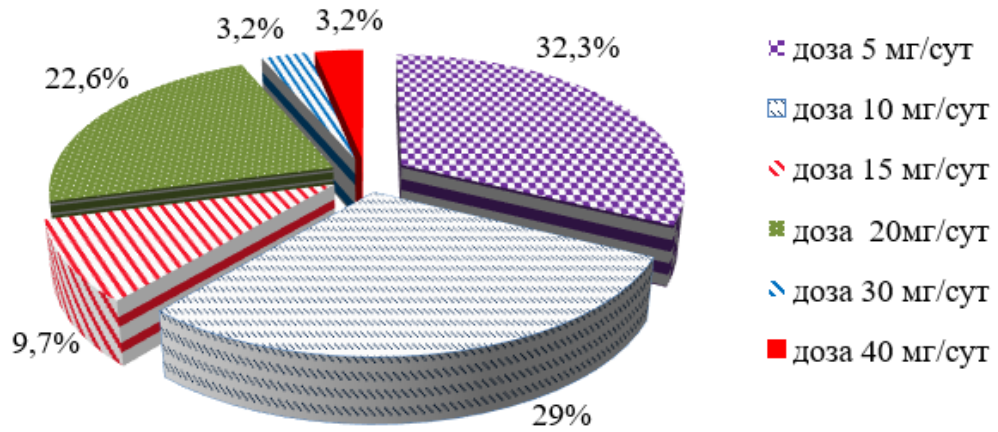


Рисунок 2 – Эффективность различных доз лизиноприла у больных АГ в сочетании с РА

Через 4 и 24 недели терапии наблюдали значимое снижение офисного АД (таблица 4). Через 4 недели терапии офисное АД снизилось на $15,7 \pm 11,9 / 8,5 \pm 6,6$ мм рт. ст. ($p=0,0000$), через 24 недели терапии регистрировали снижение показателей офисного АД на $17,2 \pm 9,3 / 9,2 \pm 7,3$ мм рт. ст. ($p=0,0000$) по сравнению с показателями до лечения (рисунок 3).

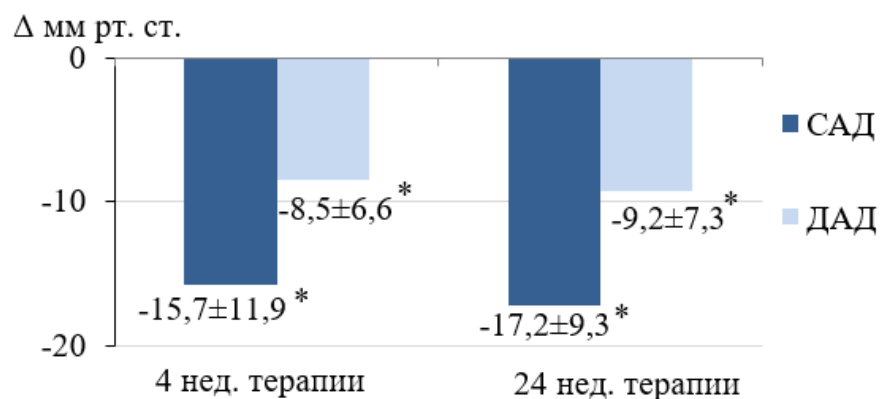


Рисунок 3 – Динамика офисного САД и ДАД на фоне терапии лизиноприлом.

Примечание: * – $p < 0,001$ по сравнению с показателями до лечения

По результатам СМАД до лечения в группе лизиноприла среднесуточное АД составило $142,5 \pm 10,4 / 81,8 \pm 9,4$ мм рт. ст., среднедневное – $145,2 \pm 11,4 / 84,8 \pm 9,5$ мм рт. ст., средненочное – $136,1 \pm 16,1 / 75,0 \pm 12,4$ мм рт. ст. (таблица 4).

Показатели среднесуточного, среднедневного и средненочного пульсового АД до начала терапии превышали нормальное значение и составляли $60,7 \pm 9,1$ мм рт. ст., $60,6 \pm 9,6$ мм рт. ст. и $61,1 \pm 10,1$ мм рт. ст. соответственно.

Вариабельность САД за день превысила критическое значение показателя в дневные часы и составила $15,2 \pm 3,3\%$. Показатели вариабельности для САД в ночные часы и для ДАД во все реферируемые периоды не выходили за пределы нормальных значений.

Показатели «нагрузки давлением» значительно превосходили нормальные, свидетельствовали о несомненном повышении АД. Так, индекс времени гипертонии (ИВГ) для САД составил $58,3 \pm 12,8\%$, для ДАД – $33,8 \pm 27,2\%$. Индекс площади гипертонии (ИПГ) для САД и ДАД составил $308,0 \pm 201,1$ и $78,7 \pm 64,9$ мм рт. ст.*ч соответственно.

По результатам СМАД через 4 недели терапия лизиноприлом приводила к статистически значимому снижению АД за все реферируемые периоды: за сутки на $11,6 \pm 9,4/6,4 \pm 5,7$ мм рт. ст. ($p < 0,003$), днем – на $12,4 \pm 10,0/7,7 \pm 5,3$ мм рт. ст. ($p < 0,007$) и ночью – на $10,4 \pm 8,0/6,9 \pm 5,1$ мм рт. ст. ($p < 0,02$). Через 24 недели терапии регистрировали снижение среднесуточного АД на $14,4 \pm 9,1/8,3 \pm 7,4$ мм рт. ст. ($p = 0,0000$), среднедневного – на $13,9 \pm 10,5/7,8 \pm 6,3$ мм рт. ст. ($p = 0,0000$), средненочного АД – на $12,1 \pm 8,7/7,6 \pm 6,9$ мм рт. ст. ($p < 0,0003$).

На фоне терапии лизиноприлом через 4 недели наблюдали статистически значимое снижение среднего АД: за сутки – на $8,3 \pm 7,1$ мм рт. ст. ($p = 0,0001$), днем – на $9,4 \pm 7,0$ мм рт. ст. ($p = 0,0003$) и ночью – на $7,8 \pm 6,9$ мм рт. ст. ($p = 0,0034$). Через 24 недели терапии среднее АД достигло $89,6 \pm 6,3$ мм рт. ст. ($p = 0,0000$) за сутки, $93,3 \pm 6,4$ мм рт. ст. ($p = 0,0000$) за день и $82,7 \pm 8,5$ мм рт. ст. ($p = 0,0000$) за ночь.

За период наблюдения терапия лизиноприлом не оказывала значимого влияния на ЧСС ($p = 0,1758$).

Нами было выявлено статистически значимое снижение среднесуточного ($p = 0,0211$) и среднедневного ($p = 0,0128$) пульсового АД (ПАД) уже через 4 недели терапии. Кроме того, обнаружена тенденция к уменьшению средненочного ПАД ($p = 0,0601$).

Таблица 4 – Результаты офисного измерения АД и суточного мониторирования АД у больных АГ в сочетании с РА на фоне терапии лизиноприлом, М±SD

Показатель	До лечения	4 нед. терапии	24 нед. терапии	p (2–3)	p (2–4)
1	2	3	4	5	6
Офисное САД, мм рт. ст.	149,4±9,8	131,8±11,6	130,8±8,2	0,0000	0,0000
Офисное ДАД, мм рт. ст.	85,7±8,2	78,0±8,8	75,7±6,3	0,0006	0,0000
САД сутки, мм рт. ст.	142,5±10,4	129,5±12,8	126,1±9,8	0,0001	0,0000
САД день, мм рт. ст.	145,2±11,4	132,6±12,6	129,6±9,7	0,0002	0,0000
САД ночь, мм рт. ст.	136,1±16,1	123,4±16,6	119,2±12,3	0,0043	0,0000
ДАД сутки, мм рт. ст.	81,8±9,4	74,6±7,8	71,3±6,4	0,0023	0,0000
ДАД день, мм рт. ст.	84,8±9,5	78,2±8,0	75,0±6,9	0,006	0,0000
ДАД ночь, мм рт. ст.	75,0±12,4	67,7±9,4	64,4±7,5	0,0136	0,0002
Среднее АД сутки, мм рт. ст.	101,9±8,8	92,4±9,0	89,6±6,3	0,0001	0,0000
Среднее АД день, мм рт. ст.	105,1±9,4	95,9±9,0	93,3±6,4	0,0003	0,0000
Среднее АД ночь, мм рт. ст.	95,4±12,9	85,7±11,3	82,7±8,5	0,0034	0,0000
ЧСС сутки, уд./мин	74,7±8,9	73,9±8,3	71,6±8,7	0,7265	0,1758
ЧСС день, уд./мин	78,1±8,5	78,2±9,0	75,2±9,7	0,9480	0,2256
ЧСС ночь, уд./мин	67,2±11,3	64,9±7,1	64,9±8,3	0,3508	0,3640
Пульсовое АД сутки, мм рт. ст.	60,7±9,1	54,9±10,0	54,8±9,3	0,0211	0,0145
Пульсовое АД день, мм рт. ст.	60,6±9,6	54,0±10,1	54,8±9,9	0,0128	0,0244
Пульсовое АД ночь, мм рт. ст.	61,1±10,1	55,8±11,1	54,8±9,1	0,0601	0,0137
Минимальное САД, мм рт. ст.	107,7±11,6	98,1±11,9	96,8±12,5	0,0026	0,0008

Продолжение таблицы 4

1	2	3	4	5	6
Максимальное САД, мм рт. ст.	178,9±13,1	169,0±17,8	163,6±12,7	0,002	0,0001
Минимальное ДАД, мм рт. ст.	57,2±9,4	50,9±8,3	49,6±7,7	0,0081	0,001
Максимальное ДАД, мм рт. ст.	115,1±17,2	102,7±13,5	103,0±18,5	0,0033	0,0103
Вариабельность САД сутки, %	15,9±3,3	15,5±3,4	14,5±2,9	0,6474	0,0709
Вариабельность САД день, %	15,2±3,3	14,3±2,5	14,1±3,4	0,3598	0,2233
Вариабельность САД ночь, %	13,9±3,5	11,1±2,7	11,8±3,8	0,0097	0,0372
Вариабельность ДАД сутки, %	11,6±2,9	10,8±2,3	11,2±2,9	0,2508	0,6021
Вариабельность ДАД день, %	10,7±2,9	9,4±2,3	10,5±3,2	0,1679	0,8314
Вариабельность ДАД ночь, %	9,2±2,8	8,1±1,7	8,4±2,7	0,2149	0,3250
Суточный индекс САД, %	7,0±8,7	7,1±8,7	8,2±6,9	0,9247	0,6180
Суточный индекс ДАД, %	12,1±10,2	13,3±9,4	13,9±8,5	0,6628	0,4499
ИВГ САД, %	58,3±12,8	37,8±27,0	24,3±13,2	0,0001	0,0000
ИВГ ДАД, %	33,8±27,2	16,6±12,9	12,4±10,3	0,0072	0,0001
ИПГ САД, мм рт.ст.*ч	308,0±201,1	151,8±136,3	95,3±67,6	0,005	0,0000
ИПГ ДАД, мм рт.ст.*ч	78,7±64,9	30,2±20,2	22,5±14,9	0,0001	0,0000
ДП сутки, усл. ед.	10691,5±1624,3	9585,3±1272,4	9080,8±1231,7	0,0054	0,0001
ДП день, усл. ед.	11377,5±1631,013	10375,0±1334,1	9779,6±1437,4	0,0129	0,0001
ДП ночь, усл. ед.	9188,7±2074,2	8025,9±1382,6	7747,6±1238,1	0,0151	0,0017
Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ИВГ – индекс времени гипертонии, ИПГ – индекс площади гипертонии, ДП – двойное произведение; р – уровень статистической значимости					

Через 24 недели терапии наблюдали статистически значимое снижение ПАД за все реферируемые периоды: среднесуточное ПАД составило $54,8 \pm 9,3$ мм рт. ст. ($p=0,0145$), среднедневное – $54,8 \pm 9,9$ мм рт. ст. ($p=0,0244$), средненочное – $54,8 \pm 9,1$ мм рт. ст. ($p=0,0137$). Несмотря на статистически значимое снижение указанных параметров, достичь нормализации показателей через 24 недели терапии лизиноприлом не удалось.

Через 4 недели терапии регистрировали значимое снижение индекса времени гипертонии (ИВГ) по САД ($p=0,0001$) и ДАД ($p=0,0072$). Спустя 24 недели в среднем по группе наблюдали нормализацию показателя, при этом ИВГ по САД составил $24,3 \pm 13,2\%$ ($p=0,0000$), по ДАД – $12,4 \pm 10,3\%$ ($p=0,0001$). Индекс площади гипертонии (ИПГ) по САД через 4 недели достиг $151,8 \pm 136,3$ мм рт. ст.*час ($p=0,005$) и $95,3 \pm 67,6$ мм рт. ст.*час через 24 недели терапии ($p=0,0000$). ИПГ по ДАД снизился до $30,2 \pm 20,2$ мм рт. ст.*час ($p=0,0001$) через 4 недели и $22,5 \pm 14,9$ мм рт. ст.*час через 24 недели терапии ($p=0,0000$). Достигнутые значения показателей «нагрузки давлением» (ИПГ и ИВГ) свидетельствовали о достаточно эффективном контроле АД.

Мы считали вариабельность АД в группе исходно повышенной, учитывая, что показатель вариабельности САД в дневные часы составил $15,2 \pm 3,3\%$, среднесуточная вариабельность САД составила $15,9 \pm 3,3\%$. При проведении индивидуального анализа было выявлено 12 (38,7%) больных с повышенной вариабельностью АД до лечения. Через 24 недели терапии среднегрупповые параметры вариабельности АД соответствовали нормальным значениям за все реферируемые периоды. При этом наблюдали статистически значимое снижение вариабельности САД в ночные часы ($p=0,0372$), а среднесуточная вариабельность САД достигла $14,5 \pm 2,9\%$ ($p=0,0709$), среднедневная вариабельность САД составила $14,1 \pm 3,4\%$ ($p=0,2233$). К концу периода наблюдения повышенную вариабельность АД регистрировали у 7 (22,6%) пациентов.

Через 4 недели терапии наблюдали статистически значимое снижение максимальных значений САД ($p=0,002$) и ДАД ($p=0,0033$). Спустя 24 недели терапии максимальное САД составило $163,6 \pm 12,7$ мм рт. ст. ($p=0,0001$),

максимальное ДАД – $103,0 \pm 18,5$ мм рт. ст. ($p=0,0103$). Минимальное значение САД значимо снизилось через 4 недели ($p=0,0026$), к 24-й неделе терапии значение показателя соответствовало $96,8 \pm 12,5$ мм рт. ст. Также значимым было снижение минимального ДАД: через 24 недели терапии отмечали снижение параметра с $57,2 \pm 9,4$ мм рт. ст. до $49,6 \pm 7,7$ мм рт. ст. ($p=0,001$). Важно отметить, что статистически значимое снижение минимальных значений АД не сопровождалось очаговой неврологической симптоматикой, за весь период исследования не было диагностировано ни одного случая острого нарушения мозгового кровообращения.

Мы наблюдали закономерное статистически значимое снижение двойного произведения за все реферируемые периоды через 4 ($p<0,02$) и 24 ($p<0,002$) недели терапии.

У больных АГ в сочетании с РА установлена высокая частота нарушения суточного ритма колебаний АД. Исходно только у 7 (22,6%) больных выявлена нормальная степень ночного снижения АД, у 11 (35,5%) пациентов наблюдали недостаточную степень ночного снижения АД, у 3 (9,7%) пациентов был выявлен суточный профиль кривой типа «over-dipper», у 10 (32,2%) больных наблюдали повышение ночного АД. Через 24 недели терапии отмечали отчетливую тенденцию к увеличению доли пациентов типа «dipper» по САД с 22,6% до 45,2% ($p=0,0532$), количество больных типа «over-dipper» изменилось с 9,7% до 0% ($p=0,1189$), «non-dipper» с 35,5% до 41,9% ($p=0,3973$), «night-reaker» с 32,2% до 12,9% ($p=0,0636$) (рисунок 4).

Учитывая данные литературы о возможном ослаблении антигипертензивной эффективности ИАПФ на фоне приема НПВП [16, 11], нами был проведен сравнительный анализ влияния терапии лизиноприлом на динамику показателей офисного АД и СМАД в двух подгруппах пациентов, где 1-ю подгруппу составили больные, принимавшие селективные НПВП ($n=15$), а 2-ю подгруппу – пациенты, которые не принимали НПВП ($n=16$). Результаты нашего исследования свидетельствуют о сопоставимом антигипертензивном эффекте лизиноприла в обеих подгруппах пациентов (таблица 5).

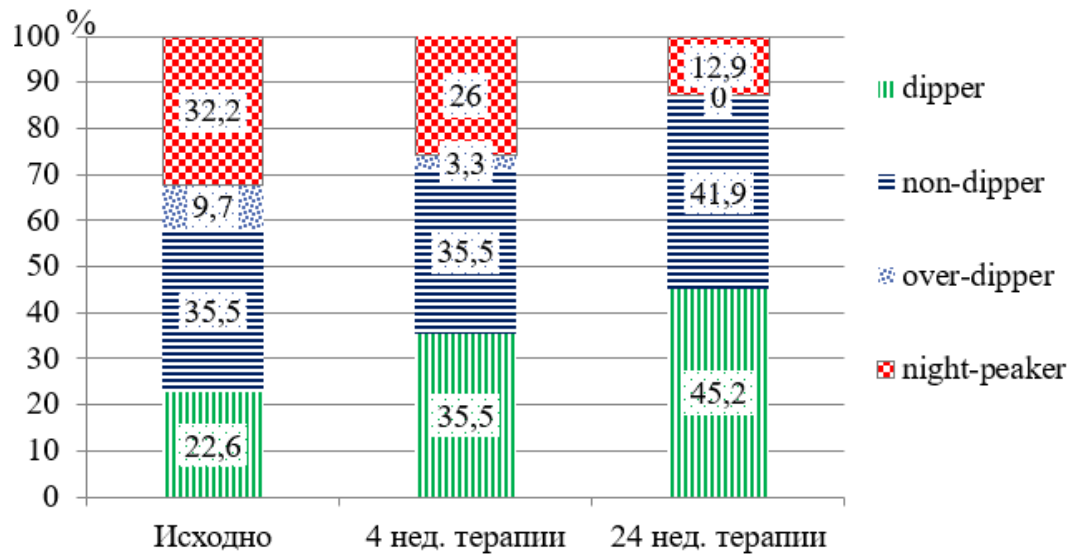


Рисунок 4 – Динамика суточных профилей по САД через 4 и 24 недели терапии лизиноприлом

Таблица 5 – Динамика показателей офисного АД и СМАД в зависимости от приема селективных НПВП через 24 недели терапии лизиноприлом, М±SD

Показатель	Терапия НПВП		P
	да (n=15)	нет (n=16)	
Δ офисное САД, мм рт. ст.	-14,1±6,7	-15,4±9,8	0,3429
Δ офисное ДАД, мм рт. ст.	-8,2±7,9	-9,4±7,2	0,7935
Δ САД сутки, мм рт. ст.	-11,0±8,5	-13,2±8,8	0,7650
Δ ДАД сутки, мм рт. ст.	-7,1±6,8	-7,8±6,0	0,7392
Δ пульсовое АД сутки, мм рт. ст.	-5,8±4,7	-5,7±5,0	0,7949

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, p – уровень статистической значимости

Прием преднизолона ассоциируется с повышением АД и увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений [201, 249]. С другой стороны, ряд исследований свидетельствуют о том, что глюкокортикоиды в низких дозах (менее 7,5 мг/сут) в комбинации с базисными противовоспалительными

препаратами снижают выраженность воспалительного процесса и, как следствие, улучшают сердечно-сосудистый профиль пациентов с РА [136, 222]. Нами был проведен сравнительный анализ исходных значений офисного АД и СМАД у больных АГ в сочетании с РА в зависимости от приема преднизолона с целью изучения возможного гипертензивного эффекта последнего. Мы разделили пациентов на две подгруппы в зависимости от применения глюкокортикоида: 1-ю подгруппу составили больные, получавшие преднизолон в средней дозе $7,7 \pm 4,9$ мг/сут ($n=6$), 2-я подгруппа больных не принимала глюкокортикоид ($n=26$). Пациенты в подгруппах были сопоставимы по уровню АД до лечения (таблица 6).

Кроме того, нами была проведена сравнительная оценка антигипертензивной эффективности лизиноприла в зависимости от применения глюкокортикоида. Как видно из таблицы 7, лизиноприл проявлял сопоставимую антигипертензивную эффективность в обеих подгруппах пациентов вне зависимости от применения преднизолона.

Таблица 6 – Сравнительный анализ показателей офисного АД и СМАД до лечения в зависимости от применения низких доз системных глюкокортикоидов у больных АГ в сочетании с РА, $M \pm SD$

Показатель	Терапия глюкокортикоидами		Р
	да ($n=6$)	нет ($n=25$)	
Офисное САД, мм рт. ст.	$150,4 \pm 11,3$	$148,9 \pm 8,7$	0,7053
Офисное ДАД, мм рт. ст.	$88,4 \pm 9,1$	$86,4 \pm 8,3$	0,5897
САД сутки, мм рт. ст.	$141,3 \pm 9,2$	$142,9 \pm 11,1$	0,7276
ДАД сутки, мм рт. ст.	$84,0 \pm 11,6$	$81,1 \pm 9,0$	0,4957
Среднее АД сутки, мм рт. ст.	$102,9 \pm 10,5$	$101,7 \pm 8,8$	0,7633
Пульсовое АД сутки, мм рт. ст.	$57,1 \pm 6,8$	$61,9 \pm 9,7$	0,2414
Примечание: сокращения те же, что в таблице 5			

Таблица 7 – Динамика показателей офисного АД и СМАД в зависимости от приема системных глюкокортикоидов в низких дозах через 24 недели терапии лизиноприлом, $M \pm SD$

Показатель	Терапия глюкокортикоидами		р
	да (n=6)	нет (n=25)	
Δ офисное САД, мм рт. ст.	-12,3 \pm 5,0	-15,1 \pm 9,4	0,5564
Δ офисное ДАД, мм рт. ст.	-8,5 \pm 7,1	-9,9 \pm 7,3	0,3032
Δ САД сутки, мм рт. ст.	-12,6 \pm 8,4	-12,9 \pm 8,7	0,9102
Δ ДАД сутки, мм рт. ст.	-7,6 \pm 4,2	-8,6 \pm 7,5	0,6799
Δ пульсовое АД сутки, мм рт. ст.	-5,7 \pm 4,6	-6,1 \pm 5,5	0,4985
Примечание: сокращения те же, что в таблице 5			

Таким образом, у пациентов с АГ в сочетании с РА терапия лизиноприлом общей продолжительностью 24 недели оказывала выраженное антигипертензивное действие, которое не зависело от применения селективных НПВП и системных глюкокортикоидов в дозе до 10 мг/сут, благоприятно влияла на показатели «нагрузки давлением», вариабельность АД, не оказывала влияния на ЧСС. Снижение минимальных значений АД не сопровождалось развитием признаков нарушения мозгового кровообращения. На фоне терапии лизиноприлом отмечали значимое снижение пульсового АД, хотя показатель в среднем по группе не достиг общепринятого нормального значения.

3.1.2 Переносимость антигипертензивной терапии лизиноприлом у больных АГ в сочетании с РА

Исходно в группу приема лизиноприла были включены 34 пациента. Побочный эффект в виде сухого кашля на прием препарата был зарегистрирован у 3 (8,8%) больных. Эти пациенты выбыли из исследования и были переведены на другую антигипертензивную терапию.

3.1.3 Изучение динамики офисного артериального давления и показателей суточного мониторирования артериального давления у больных АГ в сочетании с РА на фоне терапии верапамилом пролонгированного действия

В группу верапамила пролонгированного действия исходно были включены 36 пациентов с АГ в сочетании с РА. Для оценки антигипертензивной эффективности верапамила пролонгированного действия проводили измерение офисного АД и изучали динамику показателей СМАД исходно (после 14-дневной отмены предыдущей антигипертензивной терапии), через 4 и 24 недели терапии. Через 4 недели наблюдения из исследования выбыли 6 человек, из них 4 по причине развития побочных эффектов, 2 пациента были исключены в связи с недостаточным антигипертензивным эффектом монотерапии верапамилом пролонгированного действия в максимально разрешенных дозах. Таким образом, полностью завершили курс терапии продолжительностью 24 недели 30 пациентов.

Эффективность различных доз верапамила пролонгированного действия у больных АГ в сочетании с РА представлена на рисунке 5. У 86,7% больных эффективная доза препарата не превышала 240 мг/сут. Средняя эффективная доза препарата по группе составила $220,0 \pm 77,7$ мг/сут. Через 24 недели терапии верапамил пролонгированного действия был эффективен в дозе 120 мг/сут у 9 (30%) больных, в дозе 240 мг/сут – у 17 (56,7%), в дозе 360 мг/сут – у 4 (13,3%) пациентов.

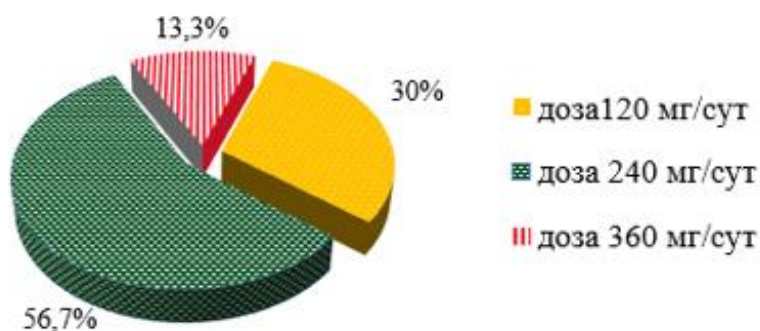


Рисунок 5 – Эффективность различных доз верапамила пролонгированного действия у больных АГ в сочетании с РА

Через 4 и 24 недели терапии снижение офисного САД менее 140 мм рт. ст. фиксировали у 19 (63,3%) и 23 (76,7%) больных, офисного ДАД менее 90 мм рт. ст. – у 22 (73,3%) и 26 (86,7%) пациентов соответственно. Через 24 недели терапии целевой уровень АД был достигнут у 23 (76,7%) больных.

Через 4 и 24 недели терапии верапамил продленного действия оказывал значимый антигипертензивный эффект (таблица 8). Офисное АД в среднем по группе статистически значимо снизилось через 4 недели терапии на $12,4 \pm 10,7 / 7,4 \pm 6,3$ мм рт. ст. ($p=0,0000$), через 24 недели терапии регистрировали снижение показателей на $14,1 \pm 10,6 / 8,2 \pm 5,9$ мм рт. ст. ($p=0,0000$) по сравнению с показателями до лечения (рисунок 6).

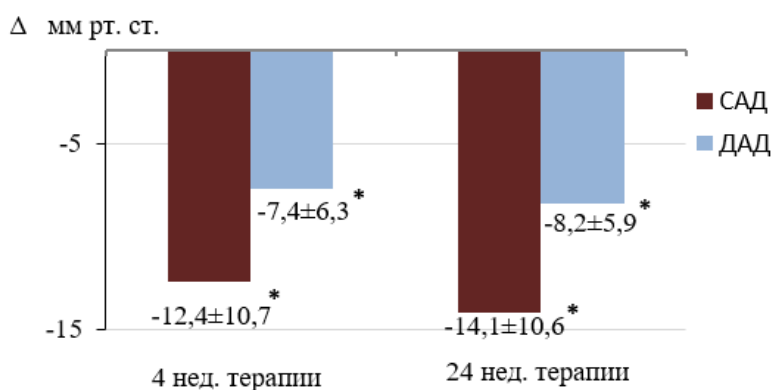


Рисунок 6 – Динамика офисного САД и ДАД на фоне терапии верапамиллом продленного действия. Примечание: * – $p < 0,0001$ по сравнению с показателями до лечения

Динамика показателей офисного АД, суточного мониторинга АД и ЧСС на фоне приема верапамила продленного действия представлена в таблице 8.

По результатам СМАД до лечения в группе верапамила продленного действия среднесуточное АД составило $144,2 \pm 10,1 / 84,6 \pm 8,3$ мм рт. ст., среднедневное – $145,3 \pm 11,4 / 86,6 \pm 8,2$ мм рт. ст., средненочное – $141,1 \pm 12,3 / 79,7 \pm 10,6$ мм рт. ст. Показатели среднесуточного, среднедневного и средненочного пульсового АД до начала терапии превышали нормальное значение и составляли $59,7 \pm 7,2$ мм рт. ст., $58,6 \pm 8,3$ мм рт. ст. и $61,5 \pm 6,3$ мм рт. ст. соответственно. Показатели «нагрузки давлением» значительно

превосходили нормальные. При этом ИВГ для САД составил $60,5 \pm 16,4\%$, для ДАД – $40,0 \pm 23,6\%$, ИПГ для САД и ДАД составил $325,7 \pm 181,9$ и $88,4 \pm 64,6$ мм рт. ст. *ч соответственно.

Через 4 и 24 недели терапии по результатам СМАД верапамилом продленного действия наблюдали статистически значимое ($p < 0,0002$) снижение АД за все реферируемые периоды: за сутки на $12,3 \pm 7,2/9,1 \pm 6,5$ и $13,5 \pm 9,2/9,9 \pm 7,4$ мм рт. ст. ($p = 0,0000$), днем – на $11,4 \pm 8,5/8,4 \pm 6,9$ и $12,7 \pm 9,6/9,3 \pm 8,2$ мм рт. ст. ($p = 0,0000$) и ночью – на $12,8 \pm 10,9/9,7 \pm 8,6$ и $10,2 \pm 8,3/9,8 \pm 8,4$ мм рт. ст. ($p = 0,0001$) соответственно.

Терапия верапамилом продленного действия через 4 недели лечения сопровождалась значимым снижением среднего АД: за сутки – на $10,6 \pm 6,9$ мм рт. ст. ($p = 0,0000$), днем – на $10,3 \pm 7,7$ мм рт. ст. ($p = 0,0000$) и ночью – на $11,9 \pm 8,7$ мм рт. ст. ($p = 0,0000$). Через 24 недели терапии среднее АД достигло $92,5 \pm 7,2$ мм рт. ст. ($p = 0,0000$) за сутки, $95,3 \pm 7,0$ мм рт. ст. ($p = 0,0000$) в дневные часы и $89,4 \pm 9,2$ мм рт. ст. ($p = 0,0000$) в ночные часы.

Через 24 недели терапии наблюдали отчетливую тенденцию к снижению ЧСС за сутки с $75,9 \pm 10,8$ до $71,1 \pm 8,0$ уд./мин ($p = 0,0604$).

Статистически значимое снижение среднесуточного ($p = 0,0091$), среднедневного ($p = 0,0332$) и средненочного ($p = 0,0022$) ПАД наблюдали уже через 4 недели терапии. Через 24 недели терапии среднесуточное ПАД составило $54,4 \pm 5,7$ мм рт. ст. ($p = 0,0036$), среднедневное – $54,0 \pm 6,4$ мм рт. ст. ($p = 0,0207$), средненочное – $55,3 \pm 6,3$ мм рт. ст. ($p = 0,0006$). Тем не менее, как и в группе лизиноприла, терапия верапамилом продленного действия в среднем по группе не сопровождалась достижением нормальных значений показателя, что может быть обусловлено дополнительным вкладом системного аутоиммунного воспалительного процесса в артериальную ригидность.

Через 4 недели терапии регистрировали значимое снижение ИВГ по САД ($p = 0,0001$) и ДАД ($p = 0,0000$). Спустя 24 недели в среднем по группе наблюдали нормализацию показателя по ДАД, при этом ИВГ по ДАД составил $14,6 \pm 13,3\%$ ($p = 0,0000$), по САД – $28,8 \pm 10,6\%$ ($p = 0,0000$).

Таблица 8 – Динамика показателей офисного АД и суточного мониторирования АД у больных АГ в сочетании с РА на фоне терапии верапамилом пролонгированного действия, М±SD

Показатель	До лечения	4 нед. терапии	24 нед. терапии	p (2–3)	p (2–4)
1	2	3	4	5	6
Офисное САД, мм рт. ст.	148,9±9,1	132,0±9,9	131,1±7,4	0,0000	0,0000
Офисное ДАД, мм рт. ст.	87,9±5,1	78,4±8,8	77,8±5,5	0,0000	0,0000
САД сутки, мм рт. ст.	144,2±10,1	129,4±10,7	128,7±8,1	0,0000	0,0000
САД день, мм рт. ст.	145,3±11,4	131,7±11,1	129,2±8,5	0,0000	0,0000
САД ночь, мм рт. ст.	141,1±12,3	124,7±12,3	120,2±10,8	0,0000	0,0000
ДАД сутки, мм рт. ст.	84,6±8,3	74,7±8,4	74,2±7,5	0,0000	0,0000
ДАД день, мм рт. ст.	86,6±8,2	77,6±8,8	77,3±7,4	0,0000	0,0000
ДАД ночь, мм рт. ст.	79,7±10,6	68,8±9,4	68,1±9,9	0,0001	0,0001
Среднее АД сутки, мм рт. ст.	104,6±8,3	92,9±8,7	92,5±7,2	0,0000	0,0000
Среднее АД день, мм рт. ст.	106,6±8,7	95,6±8,9	95,3±7,0	0,0000	0,0000
Среднее АД ночь, мм рт. ст.	100,1±10,9	89,6±9,8	89,4±9,2	0,0000	0,0000
ЧСС сутки, уд./мин	75,9±10,8	73,9±7,5	71,1±8,0	0,3886	0,0604
ЧСС день, уд./мин	79,9±10,7	78,2±8,5	75,2±8,7	0,4919	0,0706
ЧСС ночь, уд./мин	66,3±9,4	66,0±6,8	62,5±7,1	0,8718	0,0959
Пульсовое АД сутки, мм рт. ст.	59,7±7,2	54,8±6,7	54,4±5,7	0,0091	0,0036
Пульсовое АД день, мм рт. ст.	58,6±8,3	54,3±7,2	54,0±6,4	0,0332	0,0207
Пульсовое АД ночь, мм рт. ст.	61,5±6,3	56,0±6,9	55,3±6,3	0,0022	0,0006
Минимальное САД, мм рт. ст.	111,9±10,9	101,2±10,7	98,0±8,7	0,0003	0,0000

Продолжение таблицы 8

1	2	3	4	5	6
Максимальное САД, мм рт. ст.	181,8±12,9	165,5±15,5	167,2±13,0	0,0000	0,0008
Минимальное ДАД, мм рт. ст.	59,6±8,2	52,9±9,6	49,5±6,8	0,0048	0,0000
Максимальное ДАД, мм рт. ст.	117,3±17,5	103,9±17,9	102,1±11,8	0,0045	0,0003
Вариабельность САД сутки, %	14,6±3,1	13,5±3,2	14,5±3,2	0,1696	0,8851
Вариабельность САД день, %	13,6±2,7	13,1±3,8	14,2±3,3	0,6689	0,5212
Вариабельность САД ночь, %	13,0±3,8	11,6±4,8	12,0±3,1	0,3445	0,3377
Вариабельность ДАД сутки, %	11,3±2,7	10,4±2,9	10,9±3,4	0,1949	0,6072
Вариабельность ДАД день, %	10,8±3,3	9,5±3,1	10,1±3,5	0,2637	0,5184
Вариабельность ДАД ночь, %	8,9±1,8	9,7±2,7	9,0±2,6	0,3249	0,8939
Суточный индекс САД, %	4,9±6,8	5,8±6,7	6,1±6,3	0,1143	0,0759
Суточный индекс ДАД, %	9,7±8,7	11,1±8,3	12,2±7,9	0,1251	0,0517
ИВГ САД, %	60,5±16,4	37,5±22,5	28,8±10,6	0,0001	0,0000
ИВГ ДАД, %	40,0±23,6	18,8±5,0	14,6±13,3	0,0000	0,0000
ИПГ САД, мм рт.ст.*ч	325,7±181,9	132,4±127,4	91,9±45,1	0,0000	0,0000
ИПГ ДАД, мм рт.ст.*ч	88,4±64,6	37,9±32,4	24,7±19,5	0,0002	0,0000
ДП сутки, усл. ед.	10987,3±1893,8	9625,1±1292,4	9202,3±1112,6	0,0017	0,0000
ДП день, усл. ед.	11651,9±1975,6	9625,1±1538,3	9855,4±1241,2	0,0059	0,0001
ДП ночь, усл. ед.	9354,9±1555,0	10361,4±1090,5	7676,9±894,0	0,0011	0,0000
Примечание: сокращения те же, что в таблице 4					

ИПГ по САД через 4 недели достиг $132,4 \pm 127,4$ мм рт. ст.*час ($p=0,0000$) и $91,9 \pm 45,1$ мм рт. ст.*час через 24 недели терапии ($p=0,0000$). ИПГ по ДАД снизился до $37,9 \pm 32,4$ мм рт. ст.*час ($p=0,0002$) через 4 недели и $24,7 \pm 19,5$ мм рт. ст. *час через 24 недели терапии ($p=0,0000$). Достигнутые значения показателей «нагрузки давлением» (ИПГ и ИВГ) свидетельствуют о достаточно эффективном контроле АД на фоне терапии верапамилом продленного действия.

Исходно параметры variability АД за все реферируемые периоды в группе верапамила продленного действия соответствовали нормальным значениям. Терапия верапамилом продленного действия не влияла на указанный показатель.

Через 4 недели терапии наблюдали статистически значимое снижение максимальных значений САД ($p=0,0000$) и ДАД ($p=0,0045$). Спустя 24 недели терапии максимальное САД составило $167,2 \pm 13,0$ мм рт. ст. ($p=0,0008$), максимальное ДАД – $102,1 \pm 11,8$ мм рт. ст. ($p=0,0003$). Минимальное значение САД значимо снизилось через 4 недели ($p=0,0003$), к 24-й неделе терапии значение показателя соответствовало $98,0 \pm 8,7$ мм рт. ст. ($p=0,0000$). Значимым было и снижение минимального ДАД: через 24 недели терапии отмечали снижение параметра с $59,6 \pm 8,2$ мм рт. ст. до $49,5 \pm 6,8$ мм рт. ст. ($p=0,0000$). Важно отметить, что статистически значимое снижение минимальных значений АД не сопровождалось очаговой неврологической симптоматикой, за весь период исследования не было диагностировано ни одного случая острого нарушения мозгового кровообращения.

Мы наблюдали закономерное статистически значимое снижение двойного произведения за все реферируемые периоды через 4 ($p < 0,006$) и 24 ($p \leq 0,0001$) недели терапии.

У больных АД в сочетании с РА, вошедших в группу верапамила продленного действия, установлена высокая частота нарушения суточного ритма колебаний АД (рисунок 7). Исходно только у 6 (20%) больных выявлена нормальная степень ночного снижения АД, у 13 (43,3%) пациентов наблюдали недостаточную степень ночного снижения АД, у 10 (33,4%) больных наблюдали повышение ночного АД, у 1 (3,3%) пациента был выявлен суточный профиль

кривой типа over-dipper. Через 24 недели терапии отмечали изменение количества «dipper» по САД с 20% до 40% ($p=0,0790$), «non-dipper» с 43,3% до 46,7% ($p=0,5$), «over-dipper» с 3,3% до 0% ($p=0,2110$), «night-peaker» с 33,4% до 13,3% ($p=0,1046$), хотя изменения показателей не достигли статистической значимости.

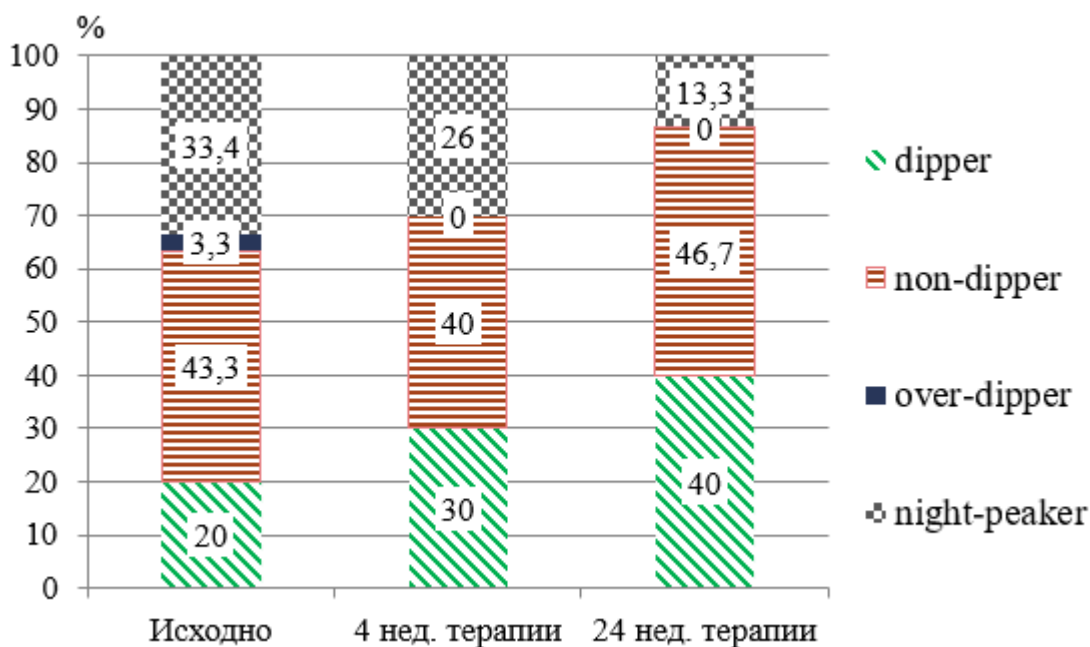


Рисунок 7 – Динамика суточных профилей САД через 4 и 24 недели терапии верапамилом пролонгированного действия

Согласно данным литературы, БКК представляют собою класс антигипертензивных средств, эффективность которых не уменьшается под влиянием НПВП [32].

Нами был проведен сравнительный анализ антигипертензивной эффективности терапии верапамилом пролонгированного действия в зависимости от применения селективных НПВП. Прием селективных НПВП не оказывал статистически значимого влияния на антигипертензивную эффективность верапамила пролонгированного действия у больных с сочетанием АГ и РА (таблица 9).

Сравнительная оценка антигипертензивной эффективности верапамила пролонгированного действия в зависимости от применения системных глюкокортикоидов в низких дозах продемонстрировала сопоставимую

эффективность препарата, которая не зависела от применения преднизолона в дозе до 10 мг/сутки (таблица 10).

Таблица 9 – Динамика показателей офисного АД и СМАД в зависимости от приема селективных НПВП через 24 недели терапии верапамилом продленного действия, $M \pm SD$

Показатель	Терапия НПВП		p
	да (n=17)	нет (n=13)	
Δ офисное САД, мм рт. ст.	-13,8 \pm 6,7	-14,3 \pm 9,8	0,4207
Δ офисное ДАД, мм рт. ст.	-9,6 \pm 7,5	-8,4 \pm 5,5	0,5761
Δ САД сутки, мм рт. ст.	-12,0 \pm 8,2	-13,8 \pm 8,1	0,7880
Δ ДАД сутки, мм рт. ст.	-8,5 \pm 6,8	-9,2 \pm 7,0	0,5203
Δ пульсовое АД сутки, мм рт. ст.	-4,3 \pm 3,3	-5,8 \pm 5,1	0,6616
Примечание: сокращения те же, что в таблице 5			

Таблица 10 – Динамика показателей офисного АД и СМАД в зависимости от приема системных глюкокортикоидов в низких дозах через 24 недели терапии верапамилом продленного действия, $M \pm SD$

Показатель	Терапия глюкокортикоидами		p
	да (n=6)	нет (n=24)	
Δ офисное САД, мм рт. ст.	-14,3 \pm 4,6	-16,0 \pm 7,5	0,5564
Δ офисное ДАД, мм рт. ст.	-8,0 \pm 4,5	-10,3 \pm 8,2	0,5280
Δ САД сутки, мм рт. ст.	-14,6 \pm 9,7	-14,0 \pm 9,3	0,8407
Δ ДАД сутки, мм рт. ст.	-7,8 \pm 6,9	-9,7 \pm 8,8	0,7386
Δ пульсовое АД сутки, мм рт. ст.	-6,4 \pm 5,6	-5,1 \pm 5,0	0,4964
Примечание: сокращения те же, что в таблице 5			

Таким образом, у пациентов с АГ в сочетании с РА терапия верапамилом продленного действия продолжительностью 24 недели оказывала выраженное

антигипертензивное действие, которое не зависело от применения селективных НПВП и системных глюкокортикоидов в дозе до 10 мг/сут, благоприятно влияла на показатели «нагрузки давлением», пульсового АД, не влияла на вариабельность АД. На фоне терапии верапамилом пролонгированного действия отмечали отчетливую тенденцию к снижению среднесуточной ЧСС. Снижение минимальных значений АД не сопровождалось развитием признаков нарушения мозгового кровообращения.

3.1.4 Переносимость антигипертензивной терапии верапамилом пролонгированного действия у больных АГ в сочетании с РА

Исходно в группу приема верапамила пролонгированного действия были включены 36 больных. При этом завершили 24-недельный курс терапии 30 пациентов. Через 4 недели в связи с недостаточным антигипертензивным эффектом монотерапии верапамилом пролонгированного действия по результатам офисного измерения АД и СМАД 2 пациента были исключены из исследования и переведены на комбинированную терапию. Побочные эффекты, потребовавшие отмены терапии, были зарегистрированы у 4 (11,1%) пациентов: у 2-х пациентов мы диагностировали выраженные претибиальные отеки, 2-е больных предъявили жалобы на значимые затруднения дефекации на фоне приема препарата.

3.1.5 Сравнительный анализ динамики показателей офисного артериального давления и суточного мониторирования артериального давления на фоне монотерапии лизиноприлом и верапамилом пролонгированного действия у пациентов с АГ в сочетании с РА

В рамках открытого рандомизированного контролируемого 24-недельного исследования оценивали антигипертензивную эффективность монотерапии лизиноприлом и верапамилом пролонгированного действия посредством изучения динамики показателей офисного АД и СМАД у больных АГ в

сочетании с РА. Динамика показателей офисного АД и СМАД представлена в таблице 11.

Как видно из таблицы, через 24 недели терапии лизиноприл и верапамил продленного действия оказывали сопоставимый антигипертензивный эффект, что отразилось в отсутствии статистически значимых различий в динамике показателей офисного АД и СМАД. Целевой уровень АД через 24 недели исследования достигли 25 (80,6%) больных из группы лизиноприла и 23 (76,7%) пациента из группы верапамила продленного действия ($p=0,4732$).

Таблица 11 – Сравнительная характеристика динамики показателей офисного АД и суточного мониторирования АД на фоне монотерапии лизиноприлом и верапамилем продленного действия у больных АГ в сочетании с РА, М±SD

Показатель	Лизиноприл		Верапамил продленного действия		р (2–4)	р (3–5)
	До лечения	24 нед. терапии	До лечения	24 нед. терапии		
1	2	3	4	5	6	7
Офисное САД, мм рт. ст.	149,4±9,8	130,8±8,2	148,9±9,1	131,1±7,4	0,7756	0,8819
Офисное ДАД, мм рт. ст.	85,7±8,2	75,7±6,3	87,9±5,1	77,8±5,5	0,1669	0,1948
САД сутки, мм рт. ст.	142,5±10,4	126,1±9,8	144,2±10,1	128,7±8,1	0,53204	0,2810
САД день, мм рт. ст.	145,2±11,4	129,6±9,7	145,3±11,4	129,2±8,5	0,9797	0,5235
САД ночь, мм рт. ст.	136,1±16,1	119,2±12,3	141,1±12,3	120,2±10,8	0,1865	0,2049
ДАД сутки, мм рт. ст.	81,8±9,4	71,3±6,4	84,6±8,3	74,2±7,5	0,2287	0,1209
ДАД день, мм рт. ст.	84,8±9,5	75,0±6,9	86,6±8,2	77,3±7,4	0,4268	0,2300
ДАД ночь, мм рт. ст.	75,0±12,4	64,4±7,5	79,7±10,6	68,1±9,9	0,1225	0,1074
Среднее АД сутки, мм рт. ст.	101,9±8,8	89,6±6,3	104,6±8,3	92,5±7,2	0,2371	0,1036
Среднее АД день, мм рт. ст.	105,1±9,4	93,3±6,4	106,6±8,7	95,3±7,0	0,5026	0,2595
Среднее АД ночь, мм рт. ст.	95,4±12,9	82,7±8,5	100,1±10,9	89,4±9,2	0,1061	0,1319
ЧСС сутки, уд./мин	74,7±8,9	71,6±8,7	75,9±10,8	71,1±8,0	0,6127	0,8352
ЧСС день, уд./мин	78,1±8,5	75,2±9,7	79,9±10,7	75,2±8,7	0,4602	0,9929
ЧСС ночь, уд./мин	67,2±11,3	64,9±8,3	66,3±9,4	62,5±7,1	0,7347	0,2523
Пульсовое АД сутки, мм рт. ст.	60,7±9,1	54,8±9,3	59,7±7,2	54,4±5,7	0,6112	0,8435
Пульсовое АД день, мм рт. ст.	60,6±9,6	54,8±9,9	58,6±8,3	54,0±6,4	0,4017	0,7072

Продолжение таблицы 11

1	2	3	4	5	6	7
Пульсовое АД ночь, мм рт. ст.	61,1±10,1	54,8±9,1	61,5±6,3	55,3±6,3	0,8612	0,8140
Минимальное САД, мм рт. ст.	107,7±11,6	96,8±12,5	111,9±10,9	98,0±8,7	0,1557	0,6831
Максимальное САД, мм рт. ст.	178,9±13,1	163,6±12,7	181,8±12,9	167,2±13,0	0,3858	0,0911
Минимальное ДАД, мм рт. ст.	57,2±9,4	49,6±7,7	59,6±8,2	49,5±6,8	0,3033	0,9438
Максимальное ДАД, мм рт. ст.	115,1±17,2	103,0±18,5	117,3±17,5	102,1±11,8	0,6221	0,8353
Вариабельность САД сутки, %	15,9±3,3	14,5±2,9	14,6±3,1	14,5±3,2	0,1283	0,7073
Вариабельность САД день, %	15,2±3,3	14,1±3,4	13,6±2,7	14,2±3,3	0,0897	0,6036
Вариабельность САД ночь, %	13,9±3,5	11,8±3,8	13,0±3,8	12,0±3,1	0,3926	0,8288
Вариабельность ДАД сутки, %	11,6±2,9	11,2±2,9	11,3±2,7	10,9±3,4	0,6651	0,6819
Вариабельность ДАД день, %	10,7±2,9	10,5±3,2	10,8±3,3	10,1±3,5	0,8988	0,6876
Вариабельность ДАД ночь, %	9,2±2,8	8,4±2,7	8,9±1,8	9,0±2,6	0,7722	0,3832
Суточный индекс САД, %	7,0±8,7	8,2±6,9	4,9±6,8	6,1±6,3	0,1819	0,0875
Суточный индекс ДАД, %	12,1±10,2	13,9±8,5	9,7±8,7	12,2±7,9	0,1843	0,1884
ИВГ САД, %	58,3±12,8	24,3±13,2	60,5±16,4	28,8±10,6	0,5524	0,4119
ИВГ ДАД, %	33,8±27,2	12,4±10,3	40,0±23,6	14,6±13,3	0,3484	0,4991
ИПГ САД, мм рт.ст.*ч	308,0±201,1	95,3±67,6	325,7±181,9	91,9±45,1	0,7200	0,9536
ИПГ ДАД, мм рт.ст.*ч	78,7±64,9	22,5±14,9	88,4±64,6	24,7±19,5	0,6124	0,1844
ДП сутки, усл. ед.	10691,5±1624,3	9080,8±1231,7	10987,3±1893,8	9202,3±1112,6	0,5146	0,6957
ДП день, усл. ед.	11377,5±1631,013	9779,6±1437,4	11651,9±1975,6	9855,4±1241,2	0,5557	0,8309
ДП ночь, усл. ед.	9188,7±2074,2	7747,6±1238,1	9354,9±1555,0	7676,9±894,0	0,7281	0,8076
Примечание: сокращения те же, что в таблице 4						

3.2 Динамика показателей сосудистой жесткости у пациентов с АГ в сочетании с РА через 24 недели терапии лизиноприлом и верапамилом пролонгированного действия

С целью оценки эластичности сосудистой стенки у больных АГ в сочетании с РА и изучения влияния терапии лизиноприлом и верапамилом пролонгированного действия на артериальную ригидность 61 больному до и через 24 недели терапии проводили объемную сфигмографию. Показатели сосудистой жесткости оценивали в зависимости от возраста пациентов, согласно данным Согласованного мнения российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике (2015) [64].

При индивидуальном анализе у 23 (74,2%) пациентов с сочетанием АГ и РА из группы лизиноприла и 20 (66,7%) больных из группы верапамила пролонгированного действия выявлена повышенная сосудистая жесткость до лечения.

Повышенные параметры артериальной жесткости (CAVI) до лечения в возрасте 41-50 лет были зарегистрированы у 2 (40%) больных из группы лизиноприла и 3 (60%) пациентов из группы верапамила пролонгированного действия, в возрасте 51-60 лет – у 7 (70%) и 6 (60%) пациентов, в возрасте 61-70 лет – у 14 (87,5%) и 11 (73,3%) пациентов соответственно.

Через 24 недели терапии лизиноприлом и верапамилом пролонгированного действия регистрировали статистически значимое и сопоставимое улучшение эластических свойств сосудистой стенки у пациентов с АГ в сочетании с РА (таблица 12). Так, R-CAVI уменьшился с $8,6 \pm 1,4$ до $8,3 \pm 1,2$ усл. ед. ($p=0,0389$), L-CAVI уменьшился с $8,7 \pm 1,3$ до $8,4 \pm 1,2$ усл. ед. ($p=0,0233$) на фоне терапии лизиноприлом. Терапия верапамилом пролонгированного действия сопровождалась уменьшением R-CAVI с $8,7 \pm 1,3$ до $8,4 \pm 1,3$ усл. ед. ($p=0,0343$), L-CAVI – с $8,8 \pm 1,2$ до $8,5 \pm 1,2$ усл. ед. ($p=0,0289$). Остальные параметры (ABI, PWV) статистически значимо не менялись по сравнению с периодом до лечения ни в одной из групп (таблица 12).

При индивидуальном анализе установлено уменьшение количества пациентов с повышенной сосудистой жесткостью с 23 (74,2%) до 17 (54,8%)

($p=0,0929$) в группе лизиноприла и с 20 (66,7%) до 17 (56,7%) ($p=0,2980$) в группе верапамила продленного действия.

Таблица 12 – Сравнительный анализ показателей сосудистой жесткости на фоне терапии лизиноприлом и верапамилем продленного действия у больных АГ в сочетании с РА

Показатель	Лизиноприл		Верапамил продленного действия		p (2-3)	p (4-5)	p (2-4)	p (3-5)
	до лечения	24 нед. терапии	до лечения	24 нед. терапии				
1	2	3	4	5	6	7	8	9
R-CAVI, усл. ед.	8,6±1,4	8,3±1,2	8,7±1,3	8,4±1,3	0,04	0,03	0,73	0,74
L-CAVI, усл. ед.	8,7±1,3	8,4±1,2	8,8±1,2	8,5±1,2	0,02	0,03	0,45	0,94
R-ABI, усл. ед.	1,13±0,09	1,14±0,1	1,13±0,09	1,12±0,1	0,75	0,64	0,89	0,44
L-ABI, усл. ед.	1,11±0,08	1,12±0,12	1,11±0,08	1,11±0,1	0,62	0,89	0,77	0,68
PWV, м/с	6,4±3,1	6,3±2,1	7,0±4,6	6,5±2,5	0,78	0,20	0,30	0,52

Примечание: CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа (R) и слева (L); ABI – лодыжечно-плечевой индекс давления справа (R) и слева (L); PWV – скорость распространения пульсовой волны; p – уровень статистической значимости

С целью оценки влияния традиционных сердечно-сосудистых факторов и РА-ассоциированных факторов риска на показатели сосудистой жесткости мы разделили всю выборку больных на группы в зависимости от состояния эластичности сосудистой стенки: группу А составили пациенты с неизменной сосудистой жесткостью, группу Б – больные с повышенной сосудистой жесткостью (таблица 13). Больные с повышенной сосудистой жесткостью были статистически значимо старше по возрасту пациентов с нормальными показателями артериальной ригидности: 61,1±7,4 против 56,8±8,2 лет ($p=0,0468$).

Таблица 13 – Сравнительная клиническая характеристика больных АГ в сочетании с РА с неизменной (группа А) и повышенной (группа Б) сосудистой жесткостью до лечения, $M \pm SD$, n (%)

Показатель	Группа А (n=18)	Группа Б (n=43)	p
Возраст, годы	56,8±8,2	61,1±7,4	0,0468
Общий холестерин, ммоль/л	5,5±0,9	5,7±1,2	0,5801
Продолжительность РА, годы	10,9±6,5	13,0±11,7	0,5031
Индекс активности РА (DAS 28), усл. ед.	3,0±0,9	3,1±1,1	0,8783
Средняя активность РА, n (%)	5 (27,8%)	18 (41,8%)	0,2298
Низкая активность РА, n (%)	8 (44,4%)	10 (23,3%)	0,0905
Ремиссия, n (%)	5 (27,8%)	15 (34,9%)	0,4108
Внесуставные проявления, n (%)	7 (38,9%)	16 (37,2%)	0,5619
Серопозитивность по РФ, n (%)	11 (61,1%)	33 (76,7%)	0,3045
Кол-во АЦПП-позитивных пациентов, n (%)	12 (66,7%)	32 (74,4%)	0,2300
Примечание: РФ – ревматоидный фактор; АЦПП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; группа А – больные АГ в сочетании с РА с неизменной сосудистой жесткостью; группа Б – больные АГ в сочетании с РА с повышенной сосудистой жесткостью			

При проведении корреляционного анализа была выявлена прямая взаимосвязь между возрастом больных и показателями сердечно-лодыжечных сосудистых индексов (CAVI) справа ($r=0,67$, $p=0,000$) и слева ($r=0,65$, $p=0,000$) и прямая взаимосвязь продолжительности РА и показателей CAVI справа ($r=0,32$, $p=0,01$) и слева ($r=0,31$, $p=0,011$).

Благоприятное влияние лизиноприла и верапамила продленного действия на параметры сосудистой жесткости установлено только у больных с исходно повышенной артериальной ригидностью (таблица 14). Так, через 24 недели терапии в подгруппе больных с исходно повышенной сосудистой жесткостью (группа Б) на фоне терапии лизиноприлом R-CAVI уменьшился с $9,3 \pm 1,1$ до $8,8 \pm 1,2$ усл. ед. ($p=0,0028$), L-CAVI уменьшился с $9,2 \pm 1,2$ до $8,9 \pm 1,0$ усл. ед. ($p=0,0199$), на фоне терапии верапамилем продленного действия R-CAVI уменьшился с $9,2 \pm 1,3$ до $8,6 \pm 1,3$ усл. ед. ($p=0,0216$), L-CAVI – с $9,4 \pm 1,0$ до $8,7 \pm 1,3$ усл. ед. ($p=0,0188$) соответственно (таблица 14).

Таблица 14 – Динамика показателя сосудистой жесткости CAVI у больных АГ в сочетании с РА с неизменной (группа А) и повышенной (группа Б) сосудистой жесткостью на фоне терапии лизиноприлом и верапамилом продленного действия, $M \pm SD$

Показатель	Период терапии	Группа А	Группа Б	p* (3–4)
1	2	3	4	5
лизиноприл				
R-CAVI, усл. ед.	до лечения	7,3±0,8	9,3±1,1	0,0000
	24 нед терапии	7,2±0,7	8,8±1,2	0,0145
p		0,3411	0,0028	-
L-CAVI, усл. ед.	до лечения	7,4±0,8	9,2±1,2	0,0004
	24 нед терапии	7,3±0,7	8,9±1,0	0,0208
p		0,1108	0,0199	-
верапамил продленного действия				
R-CAVI, усл. ед.	до лечения	7,5±1,0	9,2±1,3	0,0006
	24 нед терапии	7,4±0,9	8,6±1,3	0,0233
p		0,3716	0,0216	-
L-CAVI, усл. ед.	до лечения	7,5±1,1	9,4±1,0	0,0001
	24 нед терапии	7,5±0,8	8,7±1,3	0,0186
p		0,6070	0,0188	-
Примечание: CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа (R) и слева (L); группа А – больные АГ в сочетании с РА с неизменной сосудистой жесткостью; группа Б – больные АГ в сочетании с РА с повышенной сосудистой жесткостью; p – уровень статистической значимости по сравнению с периодом до лечения; p* – различия группы Б по сравнению с аналогичными показателями группы А				

Таким образом, терапия лизиноприлом и верапамилом продленного действия сопоставимо и значимо улучшала эластические свойства артерий у больных АГ в сочетании с РА с исходно повышенной сосудистой жесткостью.

3.3 Динамика показателей функции эндотелия через 24 недели терапии лизиноприлом и верапамилом продленного действия у пациентов с АГ в сочетании с РА

До лечения и через 24 недели терапии лизиноприлом и верапамилом продленного действия всем пациентам оценивали вазомоторную функцию эндотелия. До лечения среднегрупповые значения ЭЗВД составили $7,8 \pm 3,0\%$ в группе лизиноприла и $6,4 \pm 3,4\%$ в группе верапамила продленного действия (таблица 15). При индивидуальном анализе в группе лизиноприла только у 8 (25,8%) больных наблюдали нормальную вазодилатацию плечевой артерии на 10% и более в пробе с реактивной гиперемией. В группе верапамила продленного действия у 5 (16,7%) больных регистрировали нормальные показатели в пробе с реактивной гиперемией. При проведении нитроглицериновой пробы в группе лизиноприла вазодилатация плечевой артерии составила $13,2 \pm 4,7\%$, при этом нарушение ЭНВД было выявлено у 6 (19,4%) больных. В группе верапамила продленного действия прирост диаметра плечевой артерии в пробе с нитроглицерином составил $14,3 \pm 6,3\%$, при этом нарушение ЭНВД было выявлено у 5 (20%) больных.

Через 24 недели терапии лизиноприл не оказывал значимого влияния на показатели вазомоторной функции эндотелия. При индивидуальном анализе количество больных с нормальной ЭЗВД статистически значимо не изменилось и составило 9 (29%) больных против 8 (25,8%) ($p=0,5000$) пациентов до лечения, количество больных с нормальной ЭНВД увеличилось с 25 (80,6%) до 27 (87,1%) ($p=0,3657$), но показатель не достиг статистической значимости.

Терапия верапамилом продленного действия на протяжении 24 недель не сопровождалась значимым изменением показателей вазомоторной функции эндотелия. При индивидуальном анализе число больных с нормальной ЭЗВД и ЭНВД не изменилось.

Сравнительный анализ динамики показателей эндотелиальной функции на фоне терапии лизиноприлом и верапамилом продленного действия не выявил статистически значимых различий в изучаемых параметрах (таблица 15).

При проведении корреляционного анализа выявлена обратная зависимость между продолжительностью РА и максимальным диаметром плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией ($r=-0,37$, $p=0,0036$).

Таким образом, терапия лизиноприлом и верапамилом продленного действия не оказывала значимого влияния на показатели вазомоторной функции эндотелия ни по среднегрупповым, ни по индивидуальным данным.

Таблица 15 – Динамика и сравнительный анализ показателей эндотелиальной функции на фоне терапии лизиноприлом и верапамилем продленного действия у больных АГ в сочетании с РА, М±SD

Показатель	Лизиноприл		Верапамил продленного действия		р (2–3)	р (4–5)	р (2–4)	р (3–5)
	до лечения	24 нед. терапии	до лечения	24 нед. терапии				
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Проба с реактивной гиперемией								
Диаметр исходный, см	0,41±0,04	0,42±0,05	0,40±0,06	0,41±0,05	0,8500	0,9658	0,6048	0,4908
Диаметр максимальный, см	0,45±0,04	0,45±0,04	0,43±0,06	0,44±0,05	0,9487	0,8991	0,3129	0,3495
ЭЗВД, %	7,8±3,0	7,5±3,3	6,4±3,4	6,9±2,4	0,6669	0,5439	0,0931	0,4107
Проба с нитроглицерином								
Диаметр исходный, см	0,40±0,04	0,42±0,04	0,43±0,05	0,44±0,04	0,3963	0,9586	0,1258	0,5288
Диаметр максимальный, см	0,46±0,04	0,49±0,06	0,49±0,06	0,49±0,05	0,1221	0,7792	0,0777	0,9383
ЭНВД, %	13,2±4,7	15,8±7,7	14,3±6,3	12,1±5,5	0,2107	0,4916	0,6428	0,2257
Примечание: ЭЗВД – эндотелийзависимая дилатация; ЭНВД – эндотелийнезависимая дилатация; р – уровень статистической значимости								

3.4 Влияние длительной терапии лизиноприлом и верапамилом продленного действия на кровоток и толщину комплекса интима-медиа сонных артерий у пациентов с АГ в сочетании с РА

3.4.1 Динамика показателей кровотока и толщины комплекса интима-медиа сонных артерий на фоне терапии лизиноприлом у больных АГ в сочетании с РА

До лечения и через 24 недели терапии лизиноприлом проводили ультразвуковое исследование сонных артерий. Динамика показателей ЛСК и толщины КИМ сонных артерий представлена в таблице 16.

Таблица 16 – Динамика показателей скорости кровотока и толщины КИМ в сонных артериях на фоне терапии лизиноприлом у больных АГ в сочетании с РА, М±SD

Показатель	Общие сонные артерии				р (2–3)	р (4–5)
	правая		левая			
	до лечения	24 нед. терапии	до лечения	24 нед. терапии		
1	2	3	4	5	6	7
Диаметр ОСА, см	0,62±0,06	0,60±0,06	0,61±0,07	0,61±0,07	0,3585	0,8937
Vps, см/с	66,2±13,7	72,0±11,6	72,7±11,8	72,2±13,0	0,1027	0,8820
Ved, см/с	20,5±5,2	23,4±5,0	22,5±6,3	24,7±7,9	0,0593	0,2799
ТАМАХ, см/с	22,2±5,6	24,9±5,4	26,5±8,4	25,28±6,3	0,0868	0,5203
RI, усл. ед.	0,69±0,1	0,67±0,1	0,69±0,09	0,66±0,08	0,6005	0,2597
PI, усл. ед.	1,47±0,54	1,4±0,56	1,41±0,44	1,27±0,34	0,6175	0,2257
Толщина КИМ, см	0,10±0,04	0,08±0,02	0,10±0,03	0,09±0,04	0,4118	0,7205

Примечание: ОСА – общие сонные артерии; Vps – пиковая систолическая скорость кровотока; Ved – конечная диастолическая скорость кровотока; ТАМАХ – усредненная по времени максимальная скорость кровотока; RI – индекс резистентности; PI – пульсационный индекс; р – уровень статистической значимости

Через 24 недели терапии лизиноприл не оказывал статистически значимого влияния ни на скоростные показатели, ни на толщину КИМ.

3.4.2 Динамика показателей кровотока и толщины комплекса интима-медиа сонных артерий на фоне терапии верапамилом продленного действия у больных АГ в сочетании с РА

До лечения и через 24 недели терапии верапамилом продленного действия проводили ультразвуковое исследование сонных артерий. Динамика показателей ЛСК и толщины КИМ сонных артерий представлена в таблице 17.

Таблица 17 – Динамика показателей скорости кровотока и толщины КИМ в сонных артериях на фоне терапии верапамилом продленного действия у больных АГ в сочетании с РА, М±SD

Показатель	Общие сонные артерии				р (2–3)	р (4–5)
	правая		левая			
	до лечения	24 нед. терапии	до лечения	24 нед. терапии		
1	2	3	4	5	6	7
Диаметр ОСА, см	0,62±0,08	0,63±0,07	0,59±0,07	0,62±0,06	0,6111	0,9390
V _{ps} , см/с	64,8±15,3	69,4±14,4	62,3±11,9	68,2±16,9	0,2883	0,1839
V _{ed} , см/с	20,8±5,1	22,8±5,6	21,5±5,8	22,9±4,4	0,1993	0,3357
TAMAX, см/с	24,4±6,6	24,0±6,0	22,6±3,8	23,8±6,7	0,8410	0,4802
RI, усл. ед.	0,67±0,07	0,67±0,08	0,66±0,07	0,69±0,16	0,7912	0,3434
PI, усл. ед.	1,30±0,3	1,35±0,3	1,26±0,3	1,2±0,4	0,5991	0,9801
Толщина КИМ, см	0,09±0,02	0,08±0,01	0,10±0,03	0,08±0,01	0,2696	0,3989

Примечание: сокращения те же, что в таблице 16

Через 24 недели терапии верапамил продленного действия не оказывал статистически значимого влияния ни на скоростные показатели, ни на толщину КИМ.

3.5 Исследование цереброваскулярной реактивности до лечения и на фоне антигипертензивной терапии лизиноприлом и верапамилом продленного действия у больных АГ в сочетании с РА

3.5.1 Изучение особенностей цереброваскулярной реактивности у больных АГ в сочетании с РА до лечения

С целью изучения особенностей ауторегуляции церебрального кровотока у 61 больного АГ в сочетании с РА проводили изучение ЦВР посредством транскраниальной доплерографии средних мозговых артерий (СМА) с проведением гипероксической (ингаляция 100% кислорода, фаза вазоконстрикции) и гиперкапнической (ингаляция 4% смеси углекислого газа с воздухом, фаза вазодилатации) нагрузочных проб.

В условиях гипероксии у пациентов с сочетанием АГ и РА в среднем по группе наблюдали уменьшение параметров ЛСК, но динамика показателей кровотока в СМА не достигла статистической значимости (таблица 18). Показатели гемодинамики САД, ДАД, ЧСС также характеризовались отсутствием значимых изменений.

По результатам гипероксической пробы до лечения у больных АГ в сочетании с РА в среднем по группе обнаружено преобладание недостаточной реакции мозгового кровотока на стимул, то есть показатель КИСотн, отражающий силу ответа на физиологический раздражитель, составил $-12,9 \pm 10,3\%$. Нами была выявлена замедленная реакция мозгового кровотока на ингаляцию 100% кислорода: показатель ТСИ ЛСК составил $-0,09 \pm 0,08$ см/с за 1 с в среднем по группе. Фаза ауторегуляции характеризовалась нормальным восстановлением исходных параметров мозгового кровотока, ИВ ЛСК составил $1,03 \pm 0,11$. Сниженные значения показателей, характеризующих силу ответа (КИСотн) и скорость ответа (ТСИ ЛСК) на физиологический стимул, представляют собой параметры фазы цереброваскулярного резерва.

Таким образом, можно сказать, что нарушения ЦВР в гипероксической пробе были обусловлены несостоятельностью фазы цереброваскулярного резерва.

Таблица 18 – Динамика показателей кровотока в СМА и показателей гемодинамики при проведении гипероксической пробы у больных АГ в сочетании с РА до лечения, М±SD

Показатель	Исход	1-я минута	2-я минута	3-я минута	4-я минута	5-я минута
V _{ps} , см/с	84,4±28,0	75,6±26,1	73,2±26,1	79,9±27,4	82,9±28,5	82,9±27,4
p		0,0902	0,0796	0,3910	0,7874	0,77544
V _{ed} , см/с	35,0±13,8	30,7±13,3	30,4±15,2	33,6±13,0	36,3±14,9	35,8±17,2
p		0,0985	0,1293	0,7433	0,5000	0,5685
TAMAX, см/с	39,2±17,8	35,4±17,6	33,4±18,2	37,0±16,9	38,1±17,2	38,5±18,7
p		0,2107	0,08247	0,48927	0,71837	0,88057
V _{mn} , см/с	51,9±18,8	44,2±17,2	44,7±17,3	50,7±19,3	53,0±21,1	52,5±21,1
p		0,0628	0,0572	0,6194	0,8960	0,8948
RI, усл. ед.	0,59±0,10	0,60±0,10	0,60±0,10	0,58±0,12	0,57±0,10	0,58±0,10
p		0,6252	0,4917	0,4619	0,3108	0,6622
PI, усл. ед.	0,96±0,27	1,0±0,33	0,97±0,26	0,92±0,33	0,90±0,25	0,93±0,29
p		0,4366	0,8256	0,4991	0,2482	0,5838
САД, мм рт. ст.	145,3±12,6	140,1±11,0	141,1±11,7	140,5±13,5	140,1±12,0	141,1±12,2
p		0,0633	0,1716	0,1279	0,0739	0,0725
ДАД, мм рт. ст.	84,2±8,4	81,5±8,0	81,8±8,2	81,5±8,3	82,4±9,5	81,6±8,8
p		0,0892	0,1321	0,0846	0,2852	0,1085
ЧСС, уд./мин	69,3±9,0	68,8±9,8	68,5±9,2	67,2±8,7	67,7±8,6	67,9±8,4
p		0,7372	0,6235	0,2962	0,3023	0,3805

Примечание: СМА – средние мозговые артерии; V_{ps} – пиковая систолическая скорость кровотока; V_{ed} – конечная диастолическая скорость кровотока; TAMAX – усредненная по времени максимальная скорость кровотока; V_{mn} – средняя скорость кровотока; RI – индекс резистентности; PI – пульсационный индекс; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ЧСС – частота сердечных сокращений; p – уровень статистической значимости по сравнению с исходным показателем

Результаты нашего исследования свидетельствуют о высокой частоте нарушения ЦВР у больных АГ в сочетании с РА в гипероксической пробе. При анализе типов ответных реакций мозгового кровотока в гипероксической пробе у больных АГ в сочетании с РА до лечения достоверно чаще наблюдали недостаточную реакцию мозгового кровотока 34 (55,8%) по сравнению с «извращенной» 11 (18%) ($p=0,000$) и нормальной реакциями 16 (26,2%) ($p=0,0008$) на гипероксию (рисунок 8).



Рисунок 8 – Типы ответной реакции линейной скорости кровотока в СМА по результатам гипероксической пробы у больных АГ в сочетании с РА до лечения. Примечание: КИСотн – коэффициент изменения скорости кровотока в СМА относительный; * – $p \leq 0,0008$ по сравнению с частотой недостаточной реакции

Сравнительный анализ клинических характеристик пациентов АГ в сочетании с РА в зависимости от типа ответной реакции мозгового кровотока в гипероксической пробе не выявил значимых отличий между сравниваемыми группами (таблица 19).

Таблица 19 – Сравнительная клиническая характеристика больных АГ в сочетании с РА в зависимости от типа ответной реакции мозгового кровотока в СМА в гипероксической пробе, М±SD, n (%)

Показатель	Недостаточная реакция (n=34)	Нормальная реакция (n=16)	«Извращенная» реакция (n=11)	p (2–3)	p (3–4)	p (2–4)
1	2	3	4	5	6	7
Возраст, годы	59,9±8,2	61,3±6,8	56,7±8,8	0,5437	0,2939	0,1297
Продолжительность АГ, годы	14,8±8,7	12,4±9,6	8,5±6,9	0,4911	0,0664	0,2653
АГ 1-й степени, n (%)	24 (70,6%)	11 (68,8%)	7 (63,6%)	0,5720	0,5512	0,4669
АГ 2-й степени, n (%)	10 (29,4%)	5 (31,2%)	4 (36,4%)	0,5720	0,5512	0,4669
Продолжительность РА, годы	10,9±10,1	15,7±12,6	11,5±6,7	0,1318	0,8568	0,3378
Индекс активности РА DAS28, усл. ед.	3,1±1,0	2,8±0,7	3,25±1,4	0,2791	0,7141	0,2779
Средняя активность РА, n (%)	14 (41,2%)	4 (25%)	6 (54,5%)	0,2147	0,1240	0,3335
Низкая активность РА, n (%)	10 (29,4%)	8 (50%)	2 (18,2%)	0,1362	0,0998	0,3793
Ремиссия, n (%)	10 (29,4%)	4 (25%)	3 (27,3%)	0,5128	0,6174	0,6072
Рентгенологическая стадия РА I-II, n (%)	14 (41,2%)	6 (37,5%)	5 (45,5%)	0,5276	0,4922	0,5363
Рентгенологическая стадия РА III-IV, n (%)	20 (58,8%)	10 (62,5%)	6 (54,5%)	0,5276	0,4922	0,5363
Количество больных с внесуставными проявлениями, n (%)	13 (38,2%)	6 (37,5%)	3 (27,3%)	0,6065	0,4488	0,3902
Количество больных, получавших преднизолон, n (%)	6 (17,6%)	2 (12,5%)	4 (36,4%)	0,4947	0,4170	0,1868
Количество больных, получавших НПВП, n (%)	15 (44,1%)	11 (68,7%)	6 (54,5%)	0,0924	0,3632	3984
Примечание: АГ – артериальная гипертензия, РА – ревматоидный артрит, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; p – уровень статистической значимости						

С целью оценки влияния РА-ассоциированных факторов на показатели цереброваскулярного резерва и ауторегуляции мы разделили всю выборку больных на подгруппы в зависимости от серопозитивности по РФ и АЦЦП. Сравнительный анализ расчетных коэффициентов ЦВР в гипероксической пробе обнаружил статистически значимые отличия между группами больных в зависимости от серопозитивности по РФ и АЦЦП (таблица 20).

Таблица 20 – Сравнительный анализ коэффициентов ЦВР в гипероксической пробе в зависимости от факторов, ассоциированных с РА, у больных АГ в сочетании с РА, $M \pm SD$

Показатель	РФ «+» (n=44)	РФ «-» (n=17)	p	АЦЦП «+» (n=44)	АЦЦП «-» (n=17)	p
КИСотн, %	-10,8±8,9	-18,3±12,8	0,0353	-6,6±13,2	-18,5±11,0	0,0056
ТСИ ЛСК, см/с за 1 с	-0,08±0,07	-0,1±0,08	0,0760	-0,05±0,1	-0,14±0,1	0,0393
ИВ ЛСК	1,03±0,1	1,03±0,1	0,8842	1,0±0,1	1,1±0,1	0,1539

Примечание: РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; КИСотн – коэффициент изменения скорости кровотока в СМА относительный; ТСИ ЛСК – тестовая скорость изменения ЛСК; ИВ ЛСК – индекс восстановления; p – уровень статистической значимости

С целью изучения влияния симптом-модифицирующей терапии РА на показатели цереброваскулярного резерва и ауторегуляции был проведен сравнительный анализ расчетных коэффициентов ЦВР в зависимости от применения селективных НПВП и системных глюкокортикоидов в низких дозах до 10 мг/сут при пересчете на преднизолон.

Были обнаружены статистически значимые отличия между группами больных в зависимости от применения системных глюкокортикоидов в низких дозах. В то время как применение селективных НПВП не сопровождалось статистически значимыми отличиями расчетных параметров мозгового кровообращения в сравниваемых группах больных (таблица 21).

Таблица 21 – Сравнительный анализ коэффициентов ЦВР в гипероксической пробе в зависимости от применения селективных НПВП и системных глюкокортикоидов в низких дозах у больных АГ в сочетании с РА, М±SD

Показатель	НПВП		р	Глюкокортикоид		р
	да (n=32)	нет (n=29)		да (n=12)	нет (n=49)	
КИСотн, %	-14,1±13,2	-11,1±10,9	0,3567	-4,4±11,9	-15,6±11,3	0,0031
ТСИ ЛСК, см/с за 1 с	-0,11±0,10	-0,08±0,07	0,2487	-0,04±0,10	-0,11±0,09	0,0162
ИВ ЛСК	1,04±0,12	1,0±0,1	0,1587	1,0±0,08	1,0±0,1	0,3501
Примечание: сокращения те же, что в таблице 20						

Сравнительный анализ клинических характеристик пациентов с АГ в сочетании с РА в зависимости от применения селективных НПВП и системных глюкокортикоидов в низких дозах не выявил значимых отличий между сравниваемыми группами (таблица 22).

Таблица 22 – Сравнительная клиническая характеристика больных АГ в сочетании с РА в зависимости от применения селективных НПВП и системных глюкокортикоидов в низких дозах, М±SD, n (%)

Показатель	Терапия НПВП		Терапия глюкокортикоидами		p (2–3)	p (4–5)
	да (n=32)	нет (n=29)	да (n=12)	нет (n=49)		
1	2	3	4	5	6	7
Возраст, годы	59,8±7,6	59,9±8,0	58,5±8,3	59,7±7,6	0,9550	0,6995
Продолжительность АГ, годы	12,8±7,9	11,6±10,7	9,9±6,6	12,9±9,6	0,6169	0,2746
Продолжительность РА, годы	13,4±7,7	11,1±9,6	11,1±6,9	12,8±10,9	0,3560	0,5726
ИМТ, кг/м ²	29,7±5,3	29,8±6,0	30,8±5,3	29,5±5,6	0,9017	0,4357
Индекс активности РА DAS28, усл. ед.	3,2±1,0	3,1±0,9	3,3±1,1	2,9±0,9	0,1287	0,2529
Серопозитивность по РФ, n (%)	23 (71,8%)	21 (72,4%)	9 (75,0%)	35 (71,4%)	0,5950	0,5041
Количество АЦПП-позитивных пациентов, n (%)	22 (68,7%)	22 (75,9%)	10 (83,3%)	34 (69,4%)	0,3707	0,4959
Офисное САД, мм рт. ст.	148,3±10,2	147,0±9,5	149,3±10,0	147,6±8,6	0,6238	0,5327
Офисное ДАД, мм рт. ст.	85,5±6,9	87,1±7,8	87,4±8,0	89,8±8,9	0,3154	0,6524
САД сутки, мм рт. ст.	143,2±14,5	141,1±11,9	142,9±13,1	139,6±14,2	0,7712	0,4534
ДАД сутки, мм рт. ст.	83,4±9,1	81,7±9,2	83,5±10,1	81,4±17,7	0,4964	0,5642
Среднее АД сутки, мм рт. ст.	103,2±11,6	101,2±10,3	104,9±12,6	100,9±14,1	0,3710	0,2443
Пульсовое АД сутки, мм рт. ст.	59,2±8,8	58,0±10,6	59,9±8,9	58,3±15,2	0,5799	0,6289
Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, p – уровень статистической значимости						

При проведении корреляционного анализа нами была выявлена обратная зависимость между скоростью ответа на стимул в условиях гипероксии и уровнем СРБ ($r = -0,3$, $p = 0,0310$).

При проведении гиперкапнической пробы наблюдали статистически значимое увеличение показателей пиковой систолической скорости кровотока (V_{ps}) на $33,8 \pm 26,3$ см/с ($p = 0,0000$), конечной диастолической скорости кровотока (V_{ed}) на $19,8 \pm 16,1$ см/с ($p = 0,0000$), усредненной по времени максимальной скорости кровотока (T_{AMAX}) на $14,7 \pm 12,1$ см/с ($p = 0,0003$) через 2 минуты вдыхания 4% смеси углекислого газа с воздухом (таблица 23). Через 2 минуты проведения гиперкапнической пробы отмечали значимое увеличение САД со $139,8 \pm 12,7$ до $158,1 \pm 15,1$ мм рт. ст. ($p = 0,0000$), ДАД с $81,0 \pm 8,7$ до $88,0 \pm 9,0$ мм рт. ст. ($p = 0,0001$), ЧСС с $68,1 \pm 8,4$ до $72,7 \pm 8,9$ уд./мин ($p = 0,0129$) (таблица 23).

По результатам гиперкапнической пробы до лечения у больных АГ в сочетании с РА обнаружено преобладание недостаточной ответной реакции мозгового кровотока на ингаляцию 4% смеси углекислого газа с воздухом. Показатель КИСотн, отражающий силу ответа на физиологический стимул, составил $43,0 \pm 18,9\%$. Скорость реакции на стимул в среднем по группе соответствовала нормальным значениям, показатель ТСИ ЛСК составил $0,3 \pm 0,16$ см/с за 1 с. Фаза ауторегуляции, которая начиналась после прекращения ингаляции 4% смеси углекислого газа с воздухом, характеризовалась нормальным восстановлением исходных параметров мозгового кровотока, ИВ ЛСК составил $1,07 \pm 0,11$.

Обращает внимание, что нарушения ЦВР при ингаляции 4% смеси углекислого газа у больных АГ в сочетании с РА обусловлены параметром фазы цереброваскулярного резерва, который отражает силу ответа на предъявляемый стимул, в частности, КИСотн, в то время как показатель скорости ответа на стимул (ТСИ ЛСК) и показатель фазы ауторегуляции (ИВ ЛСК) соответствовали нормальным значениям.

Таблица 23 – Динамика показателей кровотока в СМА и показателей гемодинамики при проведении гиперкапнической пробы у больных АГ в сочетании с РА до лечения, М±SD

Показатель	Исход	1-я минута	2-я минута	3-я минута	4-я минута	5-я минута
Vps, см/с	83,5±27,9	120,4±42,9	119,4±43,5	78,6±25,9	78,0±26,7	78,8±26,5
p		0,0000	0,0000	0,3433	0,2916	0,3690
Ved, см/с	35,9±15,1	58,2±27,0	56,3±25,3	30,7±13,4	32,3±13,8	33,1±15,5
p		0,0000	0,0000	0,0553	0,1931	0,3697
TAMAX, см/с	39,0±18,6	58,3±30,3	55,3±26,7	35,0±16,8	35,3±16,4	34,9±16,0
p		0,0001	0,0003	0,2299	0,2648	0,2203
Vmn, см/с	51,8±21,7	75,5±35,0	73,6±34,7	46,9±19,6	47,9±19,1	47,8±19,6
p		0,0001	0,0003	0,2417	0,34137	0,3366
RI, усл. ед.	0,58±0,10	0,54±0,10	0,55±0,11	0,61±0,10	0,60±0,11	0,59±0,10
p		0,0130	0,0373	0,0839	0,2680	0,5583
PI, усл. ед.	0,91±0,23	0,82±0,24	0,84±0,25	1,01±0,25	0,96±0,23	0,93±0,25
p		0,0376	0,1101	0,0322	0,2525	0,7637
САД, мм рт. ст.	139,8±12,7	154,5±15,1	158,1±15,1	145,1±13,5	141,8±12,0	141,8±12,4
p		0,0000	0,0000	0,0252	0,3274	0,3336
ДАД, мм рт. ст.	81,0±8,7	89,9±8,8	88,0±9,0	80,6±8,0	80,8±8,4	81,7±9,0
p		0,0000	0,0001	0,8296	0,9103	0,6451
ЧСС, уд./мин .	68,1±8,4	71,7±8,2	72,7±8,9	68,1±7,8	68,7±8,9	69,0±8,5
p		0,0233	0,0129	0,9818	0,7035	0,5645

Примечание: сокращения те же, что в таблице 18

Результаты нашего исследования свидетельствуют о высокой частоте нарушения ЦВР у больных АГ в сочетании с РА в гиперкапнической пробе. При анализе типов ответных реакций мозгового кровотока в условиях гиперкапнии у больных АГ в сочетании с РА до лечения только у 16 (26,2%) пациентов наблюдали нормальную ответную реакцию мозгового кровотока с адекватным увеличением ЛСК на 50-70%, у 5 (8,2%) больных – гиперергическую реакцию с увеличением ЛСК более чем на 70%, у 40 (65,6%) пациентов – недостаточную реакцию с увеличением ЛСК менее чем на 50% (рисунок 9). Как и в гипероксической пробе, недостаточную ответную реакцию (65,6%) мозгового кровотока регистрировали достоверно чаще чем нормальную (26,2%) ($p=0,0000$) и гиперергическую реакции (8,2%) ($p=0,0000$).

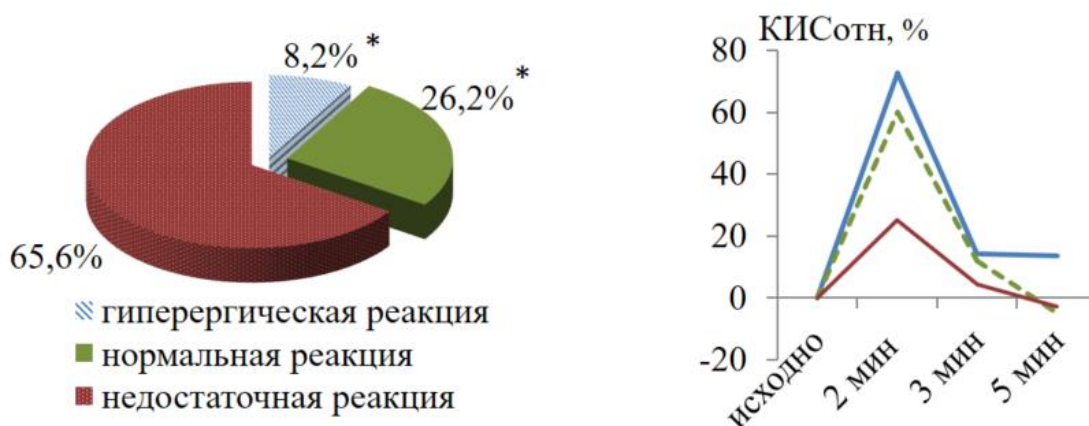


Рисунок 9 – Типы ответной реакции линейной скорости кровотока в СМА по результатам гиперкапнической пробы у больных АГ в сочетании с РА до лечения.

Примечание: КИСотн – коэффициент изменения скорости кровотока в СМА относительный; * – $p \leq 0,0000$ по сравнению с частотой недостаточной реакции

Сравнительный анализ клинических характеристик пациентов АГ в сочетании с РА в зависимости от типа ответной реакции мозгового кровотока в гиперкапнической пробе не выявил статистически значимых отличий между сравниваемыми группами пациентов (таблица 24).

Таблица 24 – Сравнительная клиническая характеристика больных в зависимости от типа ответной реакции мозгового кровотока в СМА в гиперкапнической пробе, М±SD, n (%)

Показатель	Недостаточная реакция (n=40)	Нормальная реакция (n=16)	Гиперергическая реакция (n=5)	p 2–3	p 3–4	p 2–4
1	2	3	4	5	6	7
Возраст, годы	59,9±7,9	60,1±7,1	57,5±8,5	0,9563	0,5583	0,5414
Продолжительность АГ, годы	12,9±8,1	11,1±9,1	14,0±11,4	0,4418	0,8182	0,6121
АГ 1-й степени, n (%)	29 (72,5%)	11 (68,8%)	2 (40%)	0,5102	0,2621	0,1656
АГ 2-й степени, n (%)	11 (27,5%)	5 (31,2%)	3 (60%)	0,5102	0,2621	0,1656
Продолжительность РА, годы	13,9±11,2	8,7±5,7	9,5±9,5	0,0837	0,4503	0,8385
Индекс активности РА DAS28, усл. ед.	3,2±1,0	2,8±1,0	2,8±0,7	0,1430	0,4053	0,9884
Средняя активность РА, n (%)	18 (45%)	5 (31,3%)	1 (20%)	0,2617	0,5501	0,2863
Низкая активность РА, n (%)	12 (30%)	7 (43,8%)	1 (20%)	0,2494	0,3443	0,5475
Ремиссия, n (%)	10 (25%)	4 (24,9%)	3 (60%)	0,6415	0,1816	0,1359
Рентгенологическая стадия РА I-II, n (%)	14 (35%)	9 (56,3%)	2 (40%)	0,1234	0,4502	0,5918
Рентгенологическая стадия РА III-IV, n (%)	26 (65%)	7 (43,7%)	3 (60%)	0,1234	0,4502	0,5918
Количество больных с внесуставными проявлениями, n (%)	13 (32,5%)	7 (43,7%)	2 (40%)	0,3108	0,4182	0,6059
Количество больных, получавших преднизолон, n (%)	7 (17,5%)	3 (18,8%)	2 (40%)	0,5941	0,3381	0,2575
Количество больных, получавших НПВП, n (%)	22 (60%)	9 (56,3%)	1 (20%)	0,5856	0,1849	0,1593
Примечание: сокращения те же, что в таблице 19						

Таким образом, у больных АГ в сочетании с РА выявлена высокая частота нарушений ЦВР в гипероксической и гиперкапнической пробах, при этом нарушения ЦВР обусловлены показателями фазы цереброваскулярного резерва. При анализе результатов гипероксической пробы были выявлены статистически значимые различия расчетных коэффициентов ЦВР в зависимости от серопозитивности по РФ и/или АЦЦП и применения системных глюкокортикоидов в низких дозах до 10 мг/сут в пересчете на преднизолон.

3.5.2 Динамика линейных скоростей кровотока в СМА и расчетных показателей ЦВР у больных АГ в сочетании с РА на фоне терапии лизиноприлом

С целью изучения влияния монотерапии лизиноприлом на показатели цереброваскулярной реактивности 31 пациенту с АГ в сочетании с РА проводили транскраниальную доплерографию СМА до и через 24 недели терапии.

Через 24 недели терапии лизиноприл приводил к улучшению ЦВР в гипероксической пробе (рисунок 10, таблица 25). По сравнению с периодом до лечения было обнаружено значимое снижение ЛСК в средних мозговых артериях при предъявлении физиологической нагрузки в виде ингаляции 100% кислорода. Пиковая систолическая скорость кровотока (V_{ps}) снизилась на $11,2 \pm 9,5$ см/с ($p=0,0326$) и на $14,3 \pm 11,4$ см/с ($p=0,0146$) в течение 1-й и 2-й минут пробы соответственно. Наблюдали снижение конечной диастолической скорости кровотока (V_{ed}) с $40,5 \pm 18,4$ до $27,2 \pm 11,5$ см/с ($p=0,003$). Показатель ТАМАХ значимо снижался на протяжении 1-й ($p=0,005$) и 2-й ($p=0,0124$) минут ингаляции. Через 24 недели терапии лизиноприлом мы регистрировали значимое снижение ТАМАХ на 1-й минуте пробы по сравнению с аналогичным показателем до лечения ($p=0,0344$). Отмечали уменьшение средней скорости мозгового кровотока (V_{mn}) на протяжении 2-х минут ингаляции ($p=0,0194$, $p=0,0133$) и увеличение индекса резистентности (RI) ($p=0,0148$) на 1-й минуте пробы по сравнению с исходными показателями.

Через 24 недели терапии лизиноприлом наблюдали статистически значимое снижение САД в течение пробы по сравнению с аналогичными показателями до лечения ($p=0,0138-0,0454$). Параметры ДАД и ЧСС при проведении гипероксической пробы значимо не изменились через 24 недели терапии лизиноприлом (таблица 25).

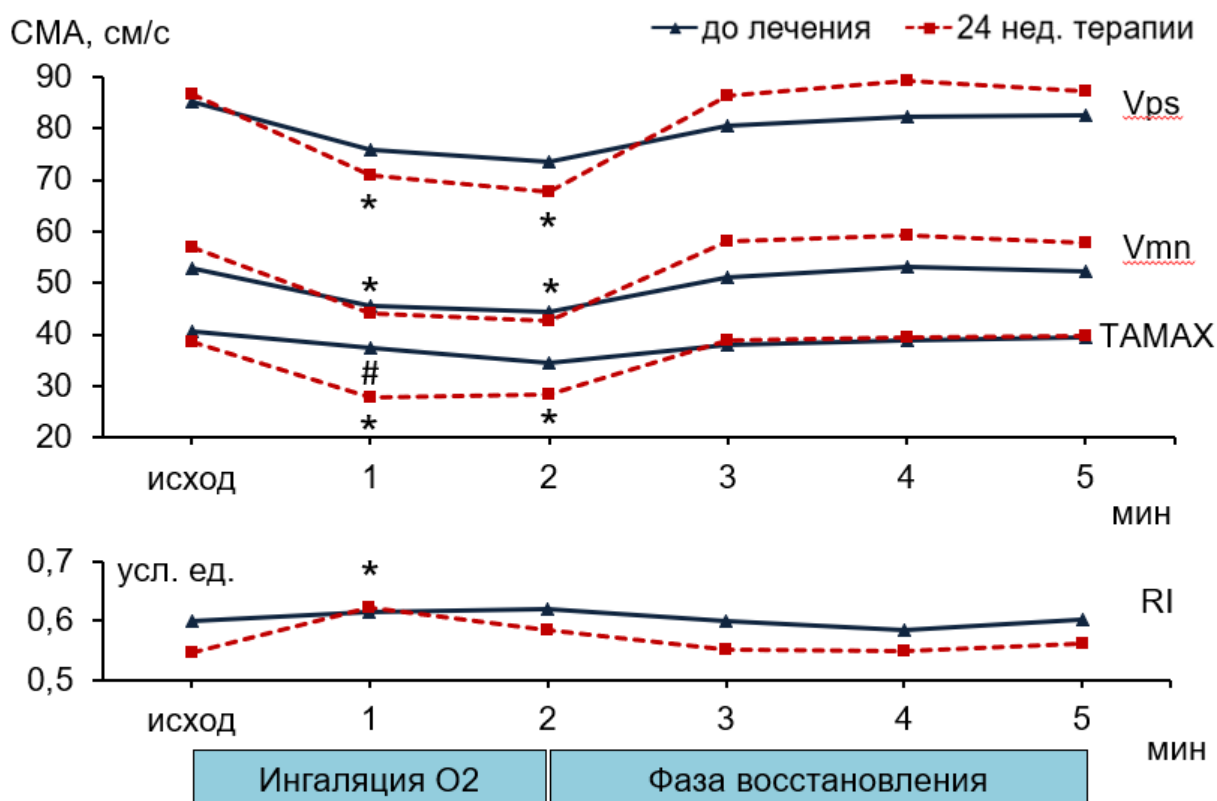


Рисунок 10 – Динамика линейных скоростей кровотока и индекса резистентности в СМА в гипероксической пробе до лечения и через 24 недели терапии лизиноприлом. Примечание: * – $p<0,05$ по сравнению с исходными показателями, # – $p<0,05$ по сравнению с аналогичными показателями до лечения

Таблица 25 – Динамика показателей ЛСК в СМА, АД и ЧСС при проведении гипероксической пробы у больных АГ в сочетании с РА до и через 24 недели терапии лизиноприлом, М±SD

Показатель	Период наблюдения	Исход	1-я минута	2-я минута	3-я минута	4-я минута	5-я минута
1	2	3	4	5	6	7	8
Vps, см/с	до лечения	85,0±27,8	75,8±26,1	73,5±26,7	80,6±25,3	82,1±27,3	82,6±26,7
	p		0,7432	0,8327	0,6210	0,9284	0,8380
	24 нед. терапии	86,5±27,1	70,9±24,0	67,6±26,7	86,2±31,6	89,2±29,5	87,1±27,9
	p		0,0326	0,0146	0,9738	0,7319	0,9364
p*		0,8386	0,4697	0,4161	0,3587	0,5411	0,8386
Ved, см/с	до лечения	34,5±13,5	29,7±11,7	29,7±14,3	33,2±12,2	35,5±13,9	34,0±13,6
	p		0,1425	0,1853	0,6813	0,7810	0,8885
	24 нед. терапии	40,5±18,4	27,2±11,5	30,3±21,0	38,9±19,0	42,6±21,4	40,4±21,7
	p		0,003	0,0775	0,7510	0,6948	0,9964
p*		0,1723	0,4211	0,8572	0,1889	0,1485	0,1910
ТАМАХ, см/с	до лечения	40,6±18,3	37,3±19,2	34,5±20,1	38,1±17,7	38,8±18,1	39,6±19,7
	p		0,505	0,2277	0,5931	0,6969	0,8285
	24 нед. терапии	38,5±14,3	27,9±11,6	28,4±13,9	39,0±16,7	39,6±16,5	39,7±16,4
	p		0,0050	0,0124	0,9100	0,8028	0,7779
p*		0,6400	0,0344	0,1935	0,8475	0,8611	0,9705
Vmn, см/с	до лечения	52,7±17,4	45,6±15,8	44,5±16,5	51,1±16,9	53,2±18,7	52,2±19,2
	p		0,1353	0,0935	0,7412	0,9250	0,9208
	24 нед. терапии	57,0±20,5	44,0±17,3	42,6±19,2	58,1±24,4	59,2±23,3	57,7±22,0
	p		0,0194	0,0133	0,8684	0,7194	0,9130
p*		0,4302	0,742	0,7011	0,2502	0,3183	0,3601

Продолжение таблицы 25

1	2	3	4	5	6	7	8
RI, усл. ед.	до лечения	0,60±0,1	0,62±0,07	0,62±0,11	0,60±0,08	0,58±0,09	0,60±0,08
	p		0,5181	0,4608	0,9492	0,4962	0,9213
	24 нед. терапии	0,55±0,13	0,62±0,08	0,58±0,14	0,55±0,14	0,55±0,12	0,56±0,12
	p		0,0148	0,3374	0,9099	0,9493	0,6690
p*		0,0890	0,71022	0,2703	0,136	0,2517	0,1432
PI, усл. ед.	до лечения	0,98±0,29	1,0±0,29	0,98±0,28	0,94±0,31	0,91±0,26	0,95±0,29
	p		0,8079	0,9743	0,5641	0,3185	0,6532
	24 нед. терапии	0,88±0,36	1,06±0,32	0,97±0,32	0,89±0,41	0,88±0,38	0,89±0,29
	p		0,0565	0,3439	0,8927	0,9786	0,8555
p*		0,0890	0,7102	0,2703	0,1360	0,2517	0,1432
САД, мм рт. ст.	до лечения	147,4±10,4	141,1±8,5	142,5±10,0	143,3±10,8	142,7±9,5	143,4±10,1
	p		0,0131	0,0685	0,140830	0,0687	0,1374
	24 нед. терапии	137,5±18,3	135,7±17,9	135,4±15,2	135,0±17,5	136,6±16,7	137,0±17,0
	p		0,7193	0,6507	0,6075	0,8486	0,9199
p*		0,0138	0,1576	0,0454	0,0343	0,0970	0,0950
ДАД, мм рт. ст.	до лечения	84,6±8,0	80,6±6,7	80,5±7,4	80,8±8,0	82,2±9,5	81,0±8,0
	p		0,0432	0,0479	0,0733	0,3006	0,0895
	24 нед. терапии	82,4±9,7	79,2±7,8	79,1±8,2	79,7±8,3	81,2±8,4	80,0±8,4
	p		0,1815	0,1842	0,2769	0,6218	0,3304
p*		0,3774	0,4673	0,5056	0,6128	0,6832	0,6547
ЧСС, уд./мин	до лечения	67,3±8,8	66,4±10,8	66,3±9,3	65,4±8,7	65,4±8,5	65,4±8,2
	p		0,7311	0,6556	0,3870	0,3807	0,3906
	24 нед. терапии	69,0±8,9	68,0±10,3	67,9±9,3	66,8±10,0	65,8±9,4	67,3±9,9
	p		0,6897	0,6493	0,3929	0,2065	0,5174
p*		0,4746	0,6001	0,5250	0,5821	0,8709	0,4437

Примечание: сокращения те же, что в таблице 18; p – уровень статистической значимости по сравнению с исходными показателями; p* – уровень статистической значимости по сравнению с аналогичными показателями до лечения

При анализе динамики показателей цереброваскулярного резерва на фоне терапии лизиноприлом мы регистрировали нормализацию коэффициентов, отражающих силу (КИСотн) и скорость (ТСИ ЛСК) ответной реакции на гипероксию (таблица 26). При этом коэффициент изменения скорости кровотока (КИСотн) изменился статистически значимо ($p=0,0258$), в то время как показатель тестовой скорости изменения ЛСК (ТСИ ЛСК) практически приблизился к границе достоверности различий ($p=0,0504$). До и через 24 недели терапии показатель цереброваскулярной ауторегуляции (ИВ ЛСК) находился в пределах нормальных значений ($p=0,3021$).

Таблица 26 – Динамика коэффициентов ЦВР в гипероксической пробе на фоне терапии лизиноприлом у больных АГ в сочетании с РА, $M \pm SD$

Показатель	До лечения	24 нед. терапии	p
КИСотн, %	-13,4±12,0	-22,6±15,7	0,0258
ТСИ ЛСК, см/с за 1 с	-0,09±0,08	-0,15±0,11	0,0504
ИВ ЛСК	1,05±0,11	1,0±0,16	0,3021

Примечание: КИСотн – коэффициент изменения скорости кровотока в СМА относительный; ТСИ ЛСК – тестовая скорость изменения ЛСК; ИВ ЛСК – индекс восстановления; p – уровень статистической значимости

На фоне лечения лизиноприлом наблюдали тенденцию к увеличению доли пациентов с адекватным снижением ЛСК в СМА в гипероксической пробе с 10 (32,2%) до 17 (54,8%) ($p=0,0618$) (рисунок 11). Количество больных с недостаточной реакцией через 24 недели терапии составило 13 (42%) против 16 (51,6%) больных ($p=0,3056$) до лечения, а с «извращенной» (парадоксальной) реакцией мозгового кровотока на гипероксию 1 (3,2%) против 5 (16,2%) больных до начала терапии лизиноприлом ($p=0,0977$).

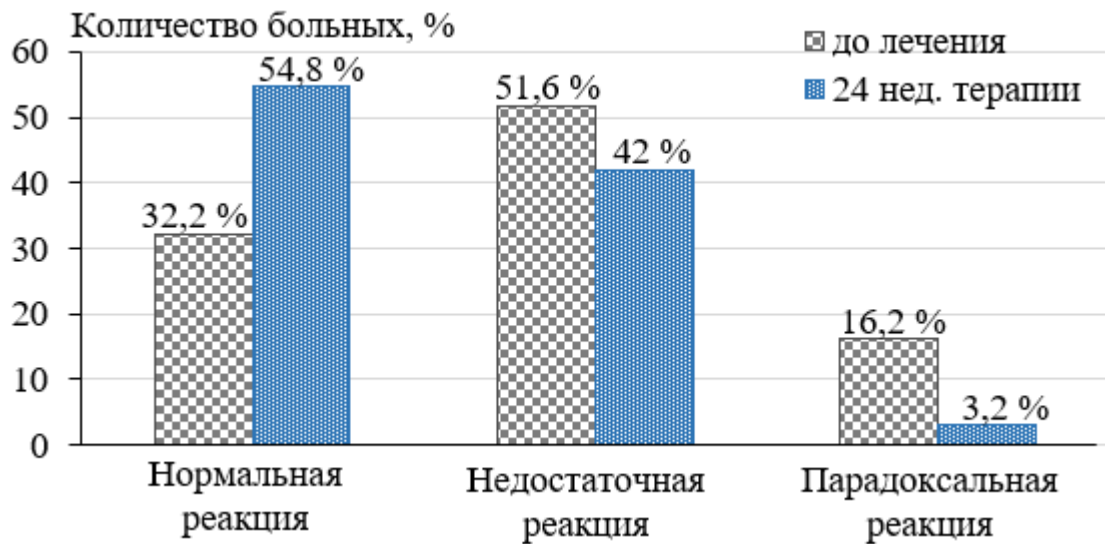


Рисунок 11 – Динамика частоты типов реакций мозгового кровотока в гипероксической пробе на фоне терапии лизиноприлом у больных АГ в сочетании с РА

Таким образом, на основании вышеизложенного можно утверждать, что терапия лизиноприлом улучшала цереброваскулярный резерв мозгового кровотока в условиях гипероксии у пациентов с сочетанием АГ и РА.

При проведении гиперкапнической пробы до лечения и через 24 недели терапии лизиноприлом был выявлен статистически значимый прирост линейных скоростных параметров мозгового кровотока (V_{ps} , V_{ed} , $TAMAX$, V_{mn}) и АД в течение 2-х минут ингаляционного теста по сравнению с исходными показателями (таблица 27, рисунок 12).

Через 24 недели терапия лизиноприлом не оказывала значимого влияния на скоростные показатели мозгового кровотока в гиперкапнической пробе по сравнению с таковыми до лечения. При анализе изменений гемодинамики наблюдали значимо более низкие значения САД во время проведения нагрузочного теста и в восстановительный период по сравнению с показателями до лечения ($p=0,0057-0,0374$). Остальные параметры гемодинамики статистически значимо не изменялись по сравнению с периодом до лечения.

Таблица 27 – Динамика показателей кровотока в СМА, АД и ЧСС при проведении гиперкапнической пробы у больных АГ в сочетании с РА исходно и через 24 недели терапии лизиноприлом, М±SD

Показатель	Период наблюдения	Исход	1-я минута	2-я минута	3-я минута	4-я минута	5-я минута
1	2	3	4	5	6	7	8
Vps, см/с	до лечения	83,0±27,6	123,6±45,6	123,1±44,5	80,1±24,4	77,8±26,0	79,4±26,4
	p		0,0001	0,0001	0,6655	0,4579	0,6064
	24 нед. терапии	86,7±28,4	114,8±39,9	123,2±40,2	80,4±28,4	80,3±26,9	82,0±26,5
	p		0,0061	0,0005	0,4387	0,4178	0,5475
p*		0,6279	0,4571	0,9952	0,9697	0,7408	0,7265
Ved, см/с	до лечения	34,5±14,2	57,2±26,2	57,7±24,9	30,3±12,2	32,0±14,7	32,2±13,4
	p		0,0001	0,0000	0,2212	0,4942	0,5179
	24 нед. терапии	37,9±17,5	56,2±28,4	56,6±26,8	32,3±15,5	34,7±17,1	38,8±19,7
	p		0,0085	0,0056	0,2389	0,5285	0,8742
p*		0,4299	0,9016	0,8807	0,6052	0,5272	0,1548
ТАМАХ, см/с	до лечения	40,1±19,5	60,7±32,7	58,2±28,2	36,0±15,7	36,4±17,1	36,6±17,9
	p		0,0046	0,0055	0,3691	0,4343	0,4828
	24 нед. терапии	39,6±16,5	51,2±25,6	52,8±25,1	35,8±19,7	32,7±13,4	34,5±15,0
	p		0,0634	0,0349	0,4769	0,1214	0,2610
p*		0,9188	0,2546	0,4713	0,9809	0,3993	0,6439
Vmn, см/с	до лечения	53,9±19,7	77,9±35,3	77,5±33,8	49,5±17,2	48,9±17,7	50,1±18,4
	p		0,00580	0,0047	0,4104	0,3562	0,48401
	24 нед. терапии	55,6±26,0	76,9±38,1	80,7±38,1	50,1±22,9	49,9±22,6	51,5±23,4
	p		0,0298	0,0107	0,4445	0,4279	0,5730
p*		0,7998	0,9223	0,7593	0,9155	0,8673	0,8139

Продолжение таблицы 27

1	2	3	4	5	6	7	8
RI, усл. ед.	до лечения	0,60±0,08	0,57±0,10	0,55±0,12	0,63±0,13	0,62±0,12	0,62±0,10
	p		0,1596	0,0670	0,3234	0,5746	0,4352
	24 нед. терапии	0,60±0,13	0,56±0,16	0,59±0,15	0,64±0,14	0,60±0,13	0,56±0,16
	p		0,3915	0,7552	0,2903	0,9418	0,3793
p*		0,9083	0,9116	0,3808	0,7738	0,5446	0,0989
PI, усл. ед.	до лечения	0,94±0,24	0,87±0,28	0,85±0,30	1,03±0,25	0,98±0,26	0,95±0,25
	p		0,2999	0,2314	0,1904	0,4998	0,84989
	24 нед. терапии	0,92±0,3	0,83±0,39	0,89±0,40	0,98±0,32	0,94±0,37	0,87±0,33
	p		0,3774	0,7538	0,5065	0,8392	0,5678
p*		0,8102	0,7101	0,7053	0,5789	0,6204	0,3052
САД, мм рт. ст.	до лечения	142,9±10,8	158,7±11,7	163,9±12,6	149,3±11,2	144,6±8,5	145,3±8,2
	p		0,0000	0,0000	0,0288	0,5083	0,3631
	24 нед. терапии	138,1±16,7	146,0±20,3	154,0±18,8	141,0±17,4	139,5±17,5	137,3±16,3
	p		0,1424	0,0028	0,5539	0,7802	0,8545
p*		0,2035	0,0057	0,0254	0,0374	0,1668	0,0263
ДАД, мм рт. ст.	до лечения	80,4±7,5	89,5±8,0	88,3±8,5	80,2±7,5	80,4±8,1	81,7±9,0
	p		0,0000	0,0004	0,9182	0,9812	0,5580
	24 нед. терапии	80,6±8,0	87,9±9,4	86,4±9,2	79,8±8,5	80,4±8,0	79,3±8,7
	p		0,0049	0,0213	0,7457	0,9158	0,5839
p*		0,9241	0,5036	0,4244	0,8683	0,9682	0,3359
ЧСС, уд./мин	до лечения	66,0±8,3	70,4±8,6	71,1±9,8	66,5±7,9	67,2±9,7	67,0±8,4
	p		0,0495	0,0337	0,7869	0,6095	0,6390
	24 нед. терапии	67,4±9,4	69,8±9,4	70,4±8,8	66,6±9,0	66,8±9,6	67,5±9,6
	p		0,3779	0,2563	0,7597	0,8009	0,9825
p*		0,5389	0,8138	0,7843	0,9628	0,8763	0,8422

Примечание: сокращения те же, что в таблице 18; p – уровень статистической значимости по сравнению с исходными показателями; p* – уровень статистической значимости по сравнению с аналогичными показателями до лечения

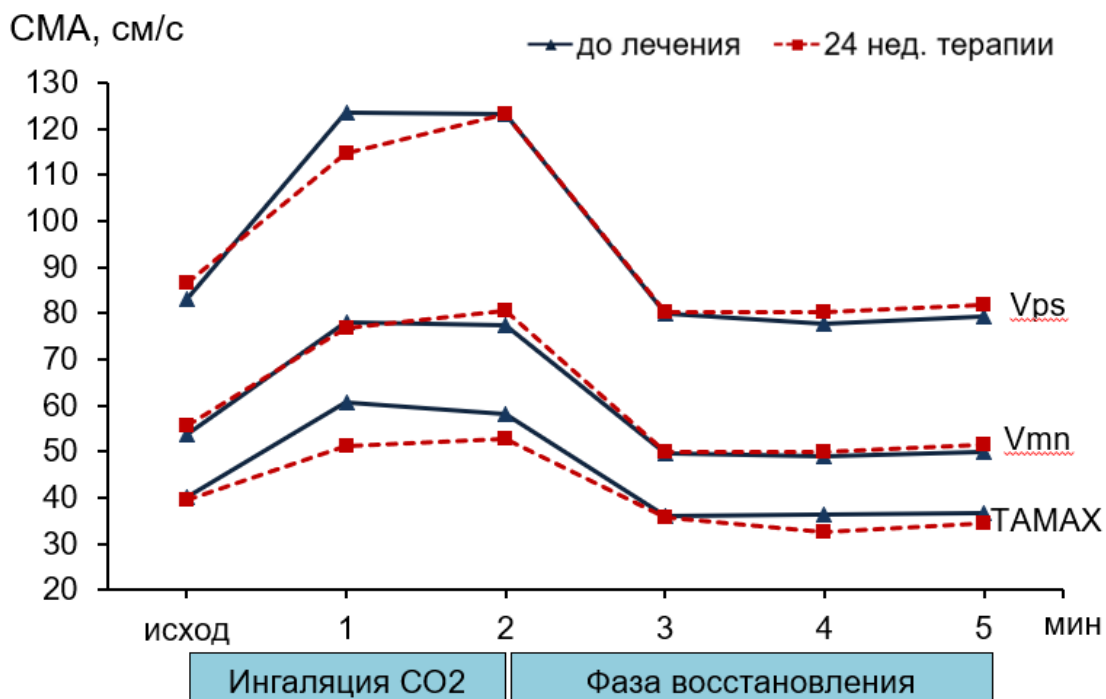


Рисунок 12 – Динамика линейных скоростей кровотока в СМА в гиперкапнической пробе до лечения и через 24 недели терапии лизиноприлом

Терапия лизиноприлом не оказывала значимого влияния на показатели цереброваскулярного резерва и ауторегуляции в условиях гиперкапнии (таблица 28).

Таблица 28 – Динамика коэффициентов ЦВР в гиперкапнической пробе на фоне терапии лизиноприлом у больных АГ в сочетании с РА, $M \pm SD$

Показатель	До лечения	24 нед. терапии	p
КИСО _{тн} , %	47,5±20,6	42,5±19,7	0,3581
ТСИ ЛСК, см/с за 1 с	0,33±0,17	0,3±0,14	0,4960
ИВ ЛСК	1,07±0,11	1,08±0,14	0,8344

Примечание: сокращения те же, что в таблице 26

Терапия лизиноприлом не оказывала статистически значимого влияния на частоту встречаемости разных типов ответной реакции мозгового кровотока в условиях гиперкапнии (рисунок 13). Мы наблюдали незначительное увеличение доли пациентов с адекватным увеличением ЛСК с 9 (29%) до 10 (32,2%) ($p=0,5894$),

количество больных с недостаточной реакцией изменилось с 17 (54,8%) до 20 (64,6%) ($p=0,3025$), доля пациентов с гиперергической реакцией мозгового кровотока составила 1 (3,2%) против 5 (16,2%) пациентов ($p=0,0977$) до лечения.

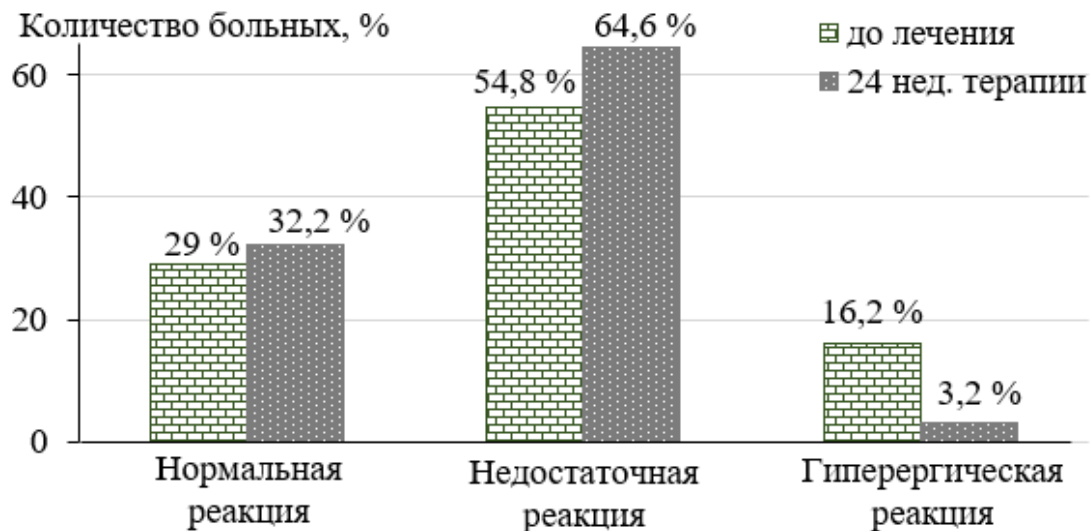


Рисунок 13 –Динамика частоты типов реакций мозгового кровотока в гиперкапнической пробе на фоне терапии лизиноприлом у больных АГ в сочетании с РА

Таким образом, 24-недельная терапия лизиноприлом не оказывала значимого влияния на ЦВР у пациентов с сочетанием АГ и РА в условиях гиперкапнии.

3.5.3 Динамика линейных скоростей кровотока в СМА и расчетных показателей ЦВР у больных АГ в сочетании с РА на фоне терапии верапамилом пролонгированного действия

С целью изучения влияния монотерапии верапамилом пролонгированного действия на показатели цереброваскулярной реактивности у больных АГ в сочетании с РА 30 больным проводили транскраниальную доплерографию СМА до и через 24 недели терапии.

При проведении гипероксической пробы до лечения у больных АГ в сочетании с РА не выявлено статистически значимых изменений линейных скоростных параметров мозгового кровотока и показателей гемодинамики (рисунок 14, таблица 29).

Через 24 недели терапия верапамилом продленного действия не оказывала значимого влияния на скоростные показатели мозгового кровотока в условиях гипероксии по сравнению с исходными показателями. Было обнаружено значимое снижение САД в течение пробы по сравнению с аналогичными показателями до лечения ($p < 0,03$). Остальные параметры гемодинамики статистически значимо не изменились через 24 недели терапии.

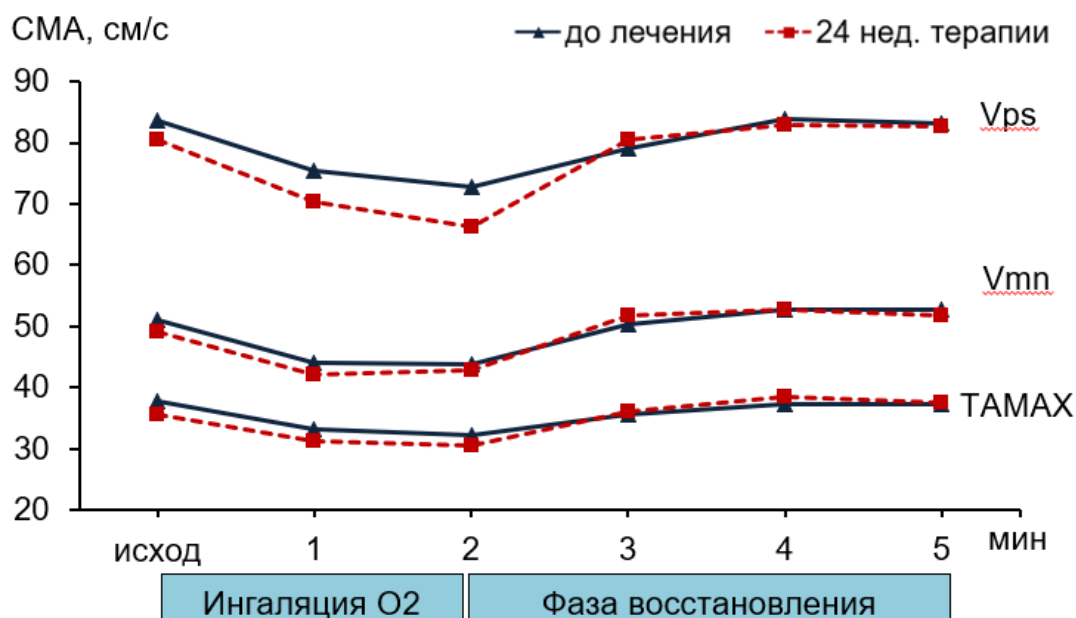


Рисунок 14 – Динамика линейных скоростей кровотока в СМА в гипероксической пробе до лечения и через 24 недели терапии верапамилом продленного действия

Таблица 29 – Динамика показателей кровотока в СМА, АД и ЧСС при проведении гипероксической пробы у больных АГ в сочетании с РА до и через 24 недели терапии верапамилом пролонгированного действия, М±SD

Показатель	Период наблюдения	Исход	1-я минута	2-я минута	3-я минута	4-я минута	5-я минута
1	2	3	4	5	6	7	8
Vps, см/с	до лечения	83,7±28,8	75,4±26,7	72,8±26,2	79,1±30,0	83,8±30,2	83,2±28,8
	p		0,2795	0,1532	0,5733	0,9887	0,9519
	24 нед. терапии	80,4±20,5	70,3±21,9	69,0±19,8	80,4±23,2	83,0±21,2	82,7±20,5
	p		0,1140	0,0783	0,9981	0,6874	0,7089
p*		0,6572	0,4676	0,3375	0,8697	0,9189	0,9543
Ved, см/с	до лечения	35,4±14,3	31,7±14,9	31,1±16,4	34,0±14,1	37,2±16,0	37,8±20,6
	p		0,3653	0,3042	0,7248	0,6698	0,6264
	24 нед. терапии	34,6±13,2	29,2±14,5	28,3±12,1	34,2±13,4	35,8±12,7	35,4±12,6
	p		0,2064	0,1041	0,9161	0,7542	0,8335
p*		0,9377	0,5954	0,4345	0,8989	0,6874	0,5019
ТАМАХ, см/с	до лечения	37,7±17,0	33,3±15,7	32,2±16,3	35,7±16,3	37,4±16,4	37,3±17,8
	p		0,3308	0,2289	0,6658	0,9512	0,9412
	24 нед. терапии	35,5±12,8	31,3±13,7	30,4±12,6	36,2±14,9	38,5±14,0	37,6±11,6
	p		0,3018	0,1903	0,8773	0,4801	0,5839
p*		0,5976	0,7352	0,6518	0,9546	0,8137	0,9418
Vmn, см/с	до лечения	51,3±20,7	44,1±19,1	42,9±18,0	49,2±21,3	51,9±23,6	50,8±21,6
	p		0,2031	0,1284	0,7159	0,9284	0,9309
	24 нед. терапии	49,0±16,9	42,0±16,2	42,7±15,7	51,8±18,5	52,8±16,9	51,8±16,9
	p		0,1677	0,2165	0,6112	0,4746	0,6070
p*		0,7128	0,7057	0,8304	0,8067	0,9908	0,8737

Продолжение таблицы 29

1	2	3	4	5	6	7	8
RI, усл. ед.	до лечения	0,58±0,09	0,58±0,12	0,59±0,09	0,56±0,14	0,56±0,11	0,57±0,11
	p		0,9077	0,6834	0,4851	0,5663	0,6866
	24 нед. терапии	0,58±0,09	0,60±0,12	0,59±0,10	0,58±0,09	0,57±0,10	0,58±0,12
	p		0,4849	0,74724	0,9134	0,8234	0,8092
p*		0,7929	0,7085	0,9266	0,4799	0,8387	0,5569
PI, усл. ед.	до лечения	0,92±0,25	1,0±0,38	1,0±0,24	0,9±0,37	0,9±0,24	0,9±0,3
	p		0,432677	0,571154	0,845448	0,684608	0,942032
	24 нед. терапии	0,94±0,26	1,0±0,31	0,94±0,29	0,91±0,24	0,91±0,27	0,93±0,27
	p		0,5711	0,9391	0,8805	0,9038	0,9115
p*		0,9673	0,9310	0,76745	0,8971	0,8398	0,8578
САД, мм рт. ст.	до лечения	144,1±14,4	142,1±10,5	141,9±11,6	143,4±12,9	142,8±14,2	140,7±13,5
	p		0,1033	0,0731	0,3732	0,2477	0,0617
	24 нед. терапии	136,5±13,2	135,4±14,2	133,4±11,3	133,3±13,0	135,2±12,6	135,4±13,8
	p		0,9648	0,6236	0,5964	0,9542	0,9734
p*		0,0011	0,0132	0,001	0,0013	0,0216	0,1215
ДАД, мм рт. ст.	до лечения	83,6±9,2	82,2±9,3	82,8±8,8	81,9±8,7	82,5±9,8	82,1±9,9
	p		0,5945	0,7662	0,5200	0,7006	0,5967
	24 нед. терапии	80,4±9,4	77,5±9,3	78,6±8,8	79,9±8,9	80,4±9,4	80,0±9,5
	p		0,3076	0,52150	0,8439	0,98724	0,8865
p*		0,2089	0,0683	0,0805	0,3571	0,4188	0,4288
ЧСС, уд./мин	до лечения	71,3±8,9	70,9±8,2	70,4±8,5	69,7±8,1	70,0±8,2	70,3±8,1
	p		0,8619	0,7096	0,4955	0,5819	0,6793
	24 нед. терапии	67,4±10,5	68,2±11,4	68,7±12,3	67,4±11,7	66,8±11,1	68,0±10,9
	p		0,8052	0,7094	0,9892	0,8567	0,8443
p*		0,1410	0,3047	0,4854	0,34593	0,2321	0,3625

Примечание: сокращения те же, что в таблице 18; p – уровень статистической значимости по сравнению с исходными показателями; p* – уровень статистической значимости по сравнению с аналогичными показателями до лечения

При анализе динамики показателей цереброваскулярного резерва на фоне терапии верапамилом продленного действия отмечали снижение коэффициентов, отражающих силу (КИСотн; $p=0,1199$) и скорость (ТСИ ЛСК; $p=0,3365$) ответной реакции на гипероксию (таблица 30), но изменения коэффициентов не достигли статистической значимости. До и через 24 недели терапии показатель цереброваскулярной ауторегуляции (ИВ ЛСК) находился в пределах нормальных значений и значимо не менялся на фоне лечения ($p=0,6389$).

Таблица 30 – Динамика коэффициентов ЦВР в гипероксической пробе на фоне терапии верапамилом продленного действия у больных АГ в сочетании с РА, $M \pm SD$

Показатель	До лечения	24 нед. терапии	p
КИСотн, %	$-12,2 \pm 10,3$	$-17,4 \pm 12,9$	0,1199
ТСИ ЛСК, см/с за 1 с	$-0,09 \pm 0,08$	$-0,12 \pm 0,1$	0,3365
ИВ ЛСК	$1,0 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,08$	0,6389
Примечание: сокращения те же, что в таблице 26			

На фоне лечения верапамилом продленного действия наблюдали увеличение доли пациентов с адекватным снижением ЛСК в СМА в гипероксической пробе с 6 (20%) до 12 (40%) ($p=0,0790$), в то время как количество больных с недостаточной реакцией снижалось с 18 (60%) до 15 (50%) ($p=0,3021$), а с «извращенной» (парадоксальной) реакцией мозгового кровотока – с 6 (20%) до 3 (10%) ($p=0,2358$) (рисунок 15), но изменения не достигли статистической значимости.

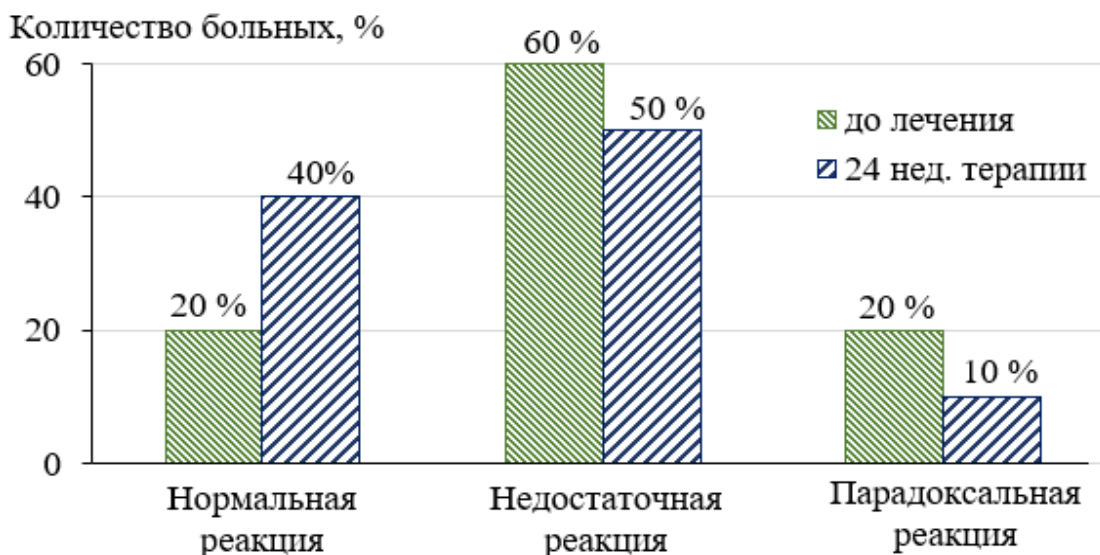


Рисунок 15 – Динамика типов реакций мозгового кровотока в гипероксической пробе на фоне терапии верапамилом пролонгированного действия у больных АГ в сочетании с РА

Таким образом, 24-недельная терапия верапамилом пролонгированного действия не оказывала значимого влияния на ЦВР у пациентов с сочетанием АГ и РА в условиях гипероксии.

При проведении гиперкапнической пробы до лечения у больных АГ в сочетании с РА, включенных в группу верапамила пролонгированного действия, был выявлен статистически значимый прирост линейных скоростных параметров мозгового кровотока и показателей гемодинамики (V_{ps} , V_{ed} , $TAMAX$, V_{mn} , АД, ЧСС) в течение 2-х минут ингаляционного теста, характерный для всей когорты обследованных пациентов (таблица 31).

Через 24 недели терапия верапамилом пролонгированного действия в гиперкапнической пробе не оказывала значимого влияния на скоростные показатели мозгового кровотока по сравнению с исследованием до лечения (таблица 31, рисунок 16). При анализе изменений гемодинамики наблюдали статистически значимо более низкие значения ДАД на 1-й минуте нагрузочного теста по сравнению с показателями до лечения ($p=0,0142$). Остальные параметры гемодинамики значимо не менялись по сравнению с периодом до лечения.

Таблица 31 – Динамика показателей кровотока в СМА, АД и ЧСС при проведении гиперкапнической пробы у больных АГ в сочетании с РА до и через 24 недели терапии верапамилом пролонгированного действия, М±SD

Показатель	Период наблюдения	Исход	1-я минута	2-я минута	3-я минута	4-я минута	5-я минута
1	2	3	4	5	6	7	8
V _{ps} , см/с	до лечения	84,0±28,9	116,6±40,0	114,9±42,6	76,8±27,9	78,1±28,1	78,0±27,1
	р		0,0016	0,0038	0,3716	0,4666	0,4546
	24 нед. терапии	81,2±19,9	108,8±32,6	107,2±34,9	75,4±20,0	74,1±18,4	76,1±18,5
	р		0,00153	0,0041	0,3436	0,2246	0,3832
р*		0,6987	0,47091	0,5022	0,8447	0,5717	0,7777
V _{ed} , см/с	до лечения	37,6±16,3	59,4±28,4	54,8±26,3	31,1±15,0	32,8±13,0	34,7±18,0
	р		0,0014	0,0069	0,1487	0,2528	0,5544
	24 нед. терапии	34,0±10,3	48,3±17,5	48,5±22,1	30,2±12,3	30,2±12,3	32,0±11,5
	р		0,0019	0,0082	0,2672	0,2625	0,5265
р*		0,3444	0,0937	0,3943	0,8579	0,3891	0,6778
ТАМАХ, см/с	до лечения	37,9±17,8	55,5±27,6	52,6±25,2	33,8±18,4	34,1±15,7	32,9±13,4
	р		0,0090	0,0191	0,4298	0,4261	0,2748
	24 нед. терапии	36,1±11,7	48,4±20,7	48,5±20,3	31,8±10,0	31,6±10,5	33,5±10,9
	р		0,0198	0,0178	0,2087	0,1933	0,4585
р*		0,7028	0,3272	0,5807	0,7858	0,5102	0,6981
V _{mn} , см/с	до лечения	49,8±23,7	72,0±35,6	69,6±36,7	43,5±21,6	45,7±20,4	45,5±20,7
	р		0,0138	0,0289	0,3303	0,5206	0,5024
	24 нед. терапии	50,6±15,6	71,7±25,4	70,9±27,4	46,5±14,3	45,7±14,3	47,3±14,5
	р		0,0024	0,0052	0,3839	0,2987	0,4817
р*		0,8964	0,8754	0,8988	0,7108	0,8370	0,7481

Продолжение таблицы 31

1	2	3	4	5	6	7	8
RI, усл. ед.	до лечения	0,57±0,09	0,51±0,09	0,54±0,09	0,60±0,10	0,59±0,08	0,57±0,12
	р		0,0290	0,2157	0,1698	0,3417	0,9184
	24 нед. терапии	0,57±0,08	0,56±0,08	0,56±0,09	0,60±0,10	0,61±0,07	0,59±0,09
	р		0,5237	0,5647	0,2574	0,1483	0,6242
р*		0,7403	0,0514	0,42540	0,9474	0,3927	0,5125
PI, усл. ед.	до лечения	0,89±0,20	0,77±0,18	0,82±0,20	1,0±0,25	0,94±0,20	0,89±0,24
	р		0,03242	0,2269	0,10081	0,35452	0,9535
	24 нед. терапии	0,93±0,21	0,86±0,19	0,87±0,22	1,0±0,26	0,99±0,21	0,95±0,22
	р		0,2762	0,3582	0,3368	0,3207	0,7813
р*		0,3286	0,0899	0,4764	0,9381	0,3659	0,4727
САД, мм рт. ст.	до лечения	138,0±13,8	150,2±17,2	152,0±15,3	140,6±14,6	139,0±14,6	138,4±15,3
	р		0,0024	0,0003	0,2539	0,4529	0,5639
	24 нед. терапии	136,2±13,7	141,5±14,8	145,5±14,8	137,5±11,8	135,9±14,7	135,2±13,8
	р		0,1586	0,0234	0,5665	0,8829	0,9913
р*		0,8564	0,0769	0,1515	0,4243	0,4681	0,4625
ДАД, мм рт. ст.	до лечения	81,5±10,1	90,3±10,1	87,7±9,9	81,0±8,8	81,2±9,0	81,6±9,3
	р		0,00345	0,0343	0,8583	0,9179	0,9538
	24 нед. терапии	79,5±9,5	82,8±9,6	82,4±8,2	77,6±8,0	78,3±9,3	78,6±9,0
	р		0,2553	0,2772	0,4949	0,6779	0,7574
р*		0,4833	0,0142	0,0597	0,1783	0,2781	0,2601
ЧСС, уд./мин	до лечения	70,2±8,1	72,8±7,7	73,3±8,0	69,6±7,7	70,2±8,0	70,9±8,4
	р		0,2265	0,1591	0,79661	1,00000	0,7673
	24 нед. терапии	68,6±11,4	70,0±11,1	70,0±10,7	67,2±10,8	67,7±10,3	67,5±10,5
	р		0,7027	0,6777	0,6749	0,7820	0,7431
р*		0,5248	0,2546	0,2212	0,3417	0,3165	0,1960
Примечание: сокращения те же, что в таблице 18; р – уровень статистической значимости по сравнению с исходными показателями; р* – уровень статистической значимости по сравнению с аналогичными показателями до лечения							

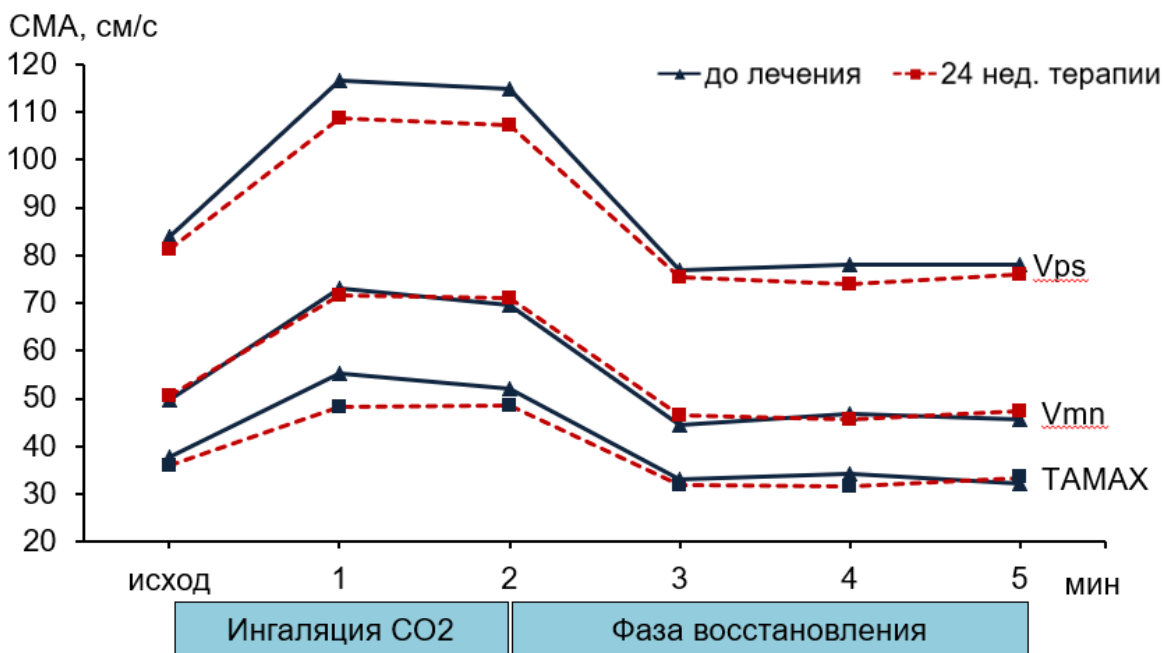


Рисунок 16 – Динамика линейных скоростей кровотока в СМА в гиперкапнической пробе до лечения и через 24 недели терапии верапамилом продленного действия

Изменения расчетных коэффициентов ЦВР в гиперкапнической пробе через 24 недели терапии верапамилом продленного действия не достигли статистической значимости (таблица 32).

Таблица 32 – Динамика коэффициентов ЦВР в гиперкапнической пробе на фоне терапии верапамилом продленного действия у больных АГ в сочетании с РА, М±SD

Показатель	До лечения	24 нед. терапии	p
КИСотн, %	37,7±15,2	31,9±19,9	0,1776
ТСИ ЛСК, см/с за 1 с	0,27±0,17	0,25±0,16	0,6156
ИВ ЛСК	1,07±0,11	1,1±0,15	0,3889

Примечание: сокращения те же, что в таблице 26

Терапия верапамилом продленного действия не оказывала значимого влияния на частоту встречаемости разных типов ответной реакции мозгового кровотока в условиях гиперкапнии. Мы наблюдали незначительное увеличение доли пациентов с адекватным приростом ЛСК с 7 (23,3%) до 9 (30%)

($p=0,3855$). Количество больных с недостаточной реакцией снизилось с 23 (76,7%) до 21 (70%) ($p=0,3855$). Пациентов с гиперергическим типом реакции мозгового кровотока в группе верапамила продленного действия не было выявлено ни до лечения, ни через 24 недели терапии (рисунок 17).

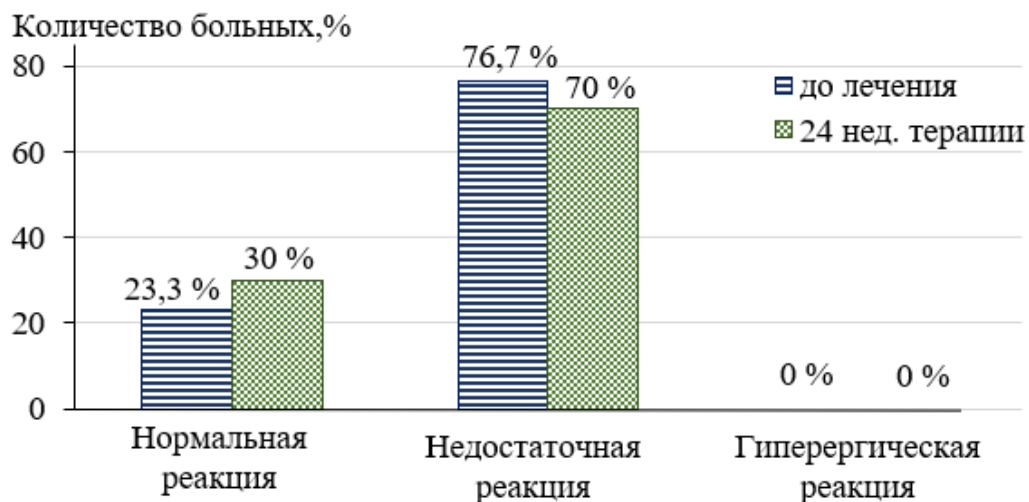


Рисунок 17 – Динамика частоты типов реакций мозгового кровотока в гиперкапнической пробе на фоне терапии верапамилем продленного действия у больных АГ в сочетании с РА

Таким образом, терапия верапамилем продленного действия продолжительностью 24 недели не оказывала значимого влияния на ЦВР у пациентов с сочетанием АГ и РА в условиях гиперкапнии.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время ревматические болезни характеризуются широкой распространенностью и социальной значимостью. Данные государственной статистики [52] свидетельствуют об увеличении численности зарегистрированных больных с ревматическими болезнями в период с 1990 по 2000 годы с 8,6 млн до 12,7 млн человек. Число больных с заболеваниями костно-мышечной системы в Российской Федерации в 2014 г. составило 17 118 98 человек [4]. Одним из наиболее распространенных ревматических заболеваний является РА. Частота встречаемости РА составляет 0,5–5% в различных популяциях [68]. В период с 2010 по 2014 годы эпидемиологи наблюдали рост показателя заболеваемости РА в России на 5%, то есть с 238,2 до 251,0 случаев на 100 тыс. взрослого населения [4]. Следует отметить, что в танатогенезе пациентов с ревматическими заболеваниями ведущая роль принадлежит патологии сердечно-сосудистой системы. Согласно данным ФГБНУ Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, именно сердечно-сосудистая патология стала причиной смерти 40,3% пациентов с РА [52]. АГ и атеросклероз занимают лидирующие позиции среди коморбидных заболеваний у пациентов с РА, что подтверждается данными как отечественных, так и зарубежных исследований (OPERA, ARAD, COMORA) [17, 58, 67, 202, 207]. Доказанным фактом является ключевая роль АГ в патогенезе нарушений мозгового кровообращения. Данные метаанализа, включавшего результаты 61 проспективного исследования, свидетельствуют о более чем двукратном увеличении риска развития фатального мозгового инсульта при повышении САД на 20 мм рт. ст. и ДАД на 10 мм рт. ст. [84]. Общность иммунопатогенеза РА и атеросклероза вносит существенный вклад в развитие сердечно-сосудистых катастроф при РА [125]. В этой связи, на заседании пленума Ассоциации ревматологов России от 30.11.2007 г. в классификационных рубриках атеросклероз зафиксирован как осложнение РА [35]. С другой стороны, по данным EULAR 2014 РА является независимым

фактором риска возникновения мозгового инсульта [118]. Результаты систематического обзора, опубликованного в 2016 г., продемонстрировали увеличение риска ишемического инсульта в 1,64 (95% ДИ, 1,23-2,05) раза и геморрагического инсульта в 1,68 (95% ДИ, 1,11-2,53) раза у больных РА в возрасте до 50 лет по сравнению с общей популяцией [254]. С этой точки зрения, своевременная, ранняя диагностика функциональных, потенциально обратимых нарушений регуляции мозгового кровотока является одной из приоритетных задач в профилактике острых церебральных событий. Согласно данным работы М. Liu, L. Zhou [182] изучение ЦВР посредством транскраниальной доплерографии СМА позволяет обнаруживать ранние доклинические признаки нарушения регуляции мозгового кровообращения, обладая при этом высокой информативностью, точностью, безопасностью. В литературе приводятся данные, касающиеся оценки ЦВР и функционального резерва мозгового кровообращения, а также влияния медикаментозной терапии на показатели ЦВР у больных АГ, пациентов, перенесших мозговой инсульт, у больных с синдромом обструктивного апноэ сна [26, 60, 23, 182]. Сведения об особенностях регуляции церебрального кровотока у больных АГ в сочетании с РА ограничиваются более ранними работами нашей научной группы [57]. Также нет данных о возможности коррекции параметров ЦВР с помощью ИАПФ и БКК недигидропиридинового ряда у данной категории пациентов.

РА ассоциирован с высоким сердечно-сосудистым риском, что, безусловно, сопровождается необходимостью своевременной коррекции модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска и рационального, патогенетически обоснованного назначения антигипертензивной терапии.

В настоящее время не проводились рандомизированные контролируемые исследования по применению ИАПФ и БКК недигидропиридинового ряда при РА. Отсутствуют рекомендации по лечению АГ и преимущественному выбору различных классов антигипертензивных препаратов у больных РА, что и послужило поводом для проведения данного исследования.

Высокая эффективность ИАПФ у пациентов с АГ подтверждена многочисленными исследованиями (ALLHAT, APTH, HOT-Study, HYVET, STOP-2, TROPHY) и не вызывает сомнений. Гиперактивация РААС при РА делает применение ИАПФ весьма перспективным у больных АГ в сочетании с РА. В настоящее время нет однозначного мнения о сохранении эффектов этого класса препаратов при одновременном использовании с НПВП. БКК представляют собою единственный класс антигипертензивных средств, эффективность которых, по данным метаанализа плацебо-контролируемых исследований (n=1324), не уменьшается под влиянием НПВП, что позволяет считать их препаратами выбора при лечении больных АГ в сочетании с РА [32]. Кроме того, среди эффектов БКК можно выделить уменьшение активности симпатической нервной системы, что немаловажно для пациентов с АГ в сочетании с РА [18].

Таким образом, целью нашего исследования являлось изучение в сравнительном аспекте антигипертензивной эффективности монотерапии ИАПФ лизиноприлом и БКК верапамилом продленного действия, оценка ее влияния на сосудистую жесткость, вазомоторную функцию эндотелия, толщину комплекса интима-медиа в общих сонных артериях, цереброваскулярную реактивность у больных АГ в сочетании с РА. Также целью проведенной работы была разработка практических рекомендаций по рациональному применению обсуждаемых антигипертензивных препаратов у данной категории больных.

Исходно в клиническое исследование было включено 70 больных АГ в сочетании с РА (средний возраст составил $59,8 \pm 7,7$ лет), отвечающих критериям включения-исключения в исследование. Полностью завершили исследование (24 недели терапии) 61 пациент с АГ в сочетании с РА. Средний стаж АГ составил $12,1 \pm 8,6$ лет, средний стаж РА – $11,2 \pm 7,4$ года. При анализе исходных данных нами была установлена высокая частота встречаемости традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, что не разнится с результатами других авторов [1, 126, 98, 142]. Наличие дислипидемии было зарегистрировано у 92,8% пациентов, нарушение толерантности к глюкозе – у

31,2%, ожирение – у 44,3% больных. Атеросклероз сонных артерий со стенозом менее 30% диагностирован у 62,9% больных. Высокий процент встречаемости атеросклероза у больных РА представляет собой закономерное следствие общности патогенеза двух нозологий, суть которого сводится к поляризации иммунного ответа по Th1-типу [125, 149, 130, 54, 169]. В обследованной когорте больных преобладали пациенты, положительные по РФ (74,3%) и АЦЦП (68,6%), при этом стоит подчеркнуть, что эксперты EULAR выделили позитивность по РФ и/или АЦЦП в качестве прогностических маркеров сердечно-сосудистых заболеваний [199]. Значимым является и то, что большинство больных РА в России являются серопозитивными по РФ (76,5%) и АЦЦП (73,1%) [58]. Базисным противовоспалительным препаратом был метотрексат. Более половины больных (52,9%) применяли НПВП в качестве симптоматических препаратов, поскольку исследование допускало возможность применения селективных ингибиторов ЦОГ-2. Глюкокортикоиды принимали 14 (20%) пациентов в дозе $7,7 \pm 4,9$ мг в сутки в пересчете на преднизолон. За весь период наблюдения противоревматическая терапия не менялась, и активность РА была стабильной. В подтверждение сказанному индекс активности РА DAS28 исходно и через 24 недели наблюдения составил $3,1 \pm 1,0$ усл. ед. и $3,0 \pm 1,0$ усл. ед. соответственно ($p=0,6469$).

Для решения поставленных в работе задач проводили рандомизацию больных на 2 группы, сопоставимых по возрасту, полу, продолжительности АГ, РА, частоте встречаемости традиционных факторов риска, клиническим характеристикам РА. Одной группе в качестве антигипертензивной терапии назначали лизиноприл, другой – верапамил продленного действия.

Исходно и через 24 недели терапии всем больным проводили полное клиничко-инструментальное обследование в условиях специализированного кардиологического стационара, которое включало измерение офисного АД, СМАД, исследование сосудистой жесткости, эндотелиальной функции, исследование скоростных показателей кровотока и толщины КИМ сонных

артерий, ЦВР. Через 4 недели от начала терапии амбулаторно всем больным проводили измерение офисного АД и СМАД.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о хорошем антигипертензивном эффекте лизиноприла у пациентов с АГ 1-2 степени в сочетании с РА. Целевой уровень АД достигли 20 (64,5%) больных через 4 недели и 25 (80,6%) пациентов через 24 недели терапии по данным измерения офисного АД. При этом 29 (93,6%) пациентов получали среднетерапевтические дозы лизиноприла 10-20 мг/сут, средняя доза препарата по группе составила $12,5 \pm 8,6$ мг/сут.

По данным СМАД терапия лизиноприлом сопровождалась статистически значимым снижением САД и ДАД, а также ИВГ и ИПГ за все реферируемые периоды через 24 недели терапии ($p < 0,005$).

Исходно повышенные параметры вариабельности АД через 24 недели терапии лизиноприлом соответствовали нормальным значениям за все реферируемые периоды. При этом наблюдали статистически значимое снижение вариабельности САД в ночные часы ($p = 0,0372$). В ряде исследований, прежде всего ASCOT BPLA (Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Blood Pressure Lowering Arm), продемонстрировано, что вариабельность АД у пациентов с АГ является значимым предиктором мозгового инсульта и коронарных событий [89, 203], в свою очередь, снижение вариабельности АД связано с уменьшением риска развития мозгового инсульта на 23% и коронарных событий на 14% [73].

К концу периода наблюдения отмечали значимое снижение ПАД за все реферируемые периоды ($p < 0,05$), тем не менее достичь нормализации показателей через 24 недели терапии лизиноприлом не удалось, что может быть обусловлено дополнительным вкладом системного аутоиммунного воспалительного процесса в артериальную ригидность.

При анализе суточного ритма колебаний АД у больных АГ в сочетании с РА было отмечено преобладание пациентов типа «non-dipper» (35,5%) и «night-reaker» (32,2%), в то время как нормальная степень ночного снижения АД была выявлена только у 7 (22,6%) больных, что, согласно данным литературы, может

быть обусловлено нарушением качества сна в связи с суточным биоритмом суставных болей и необходимостью приема противовоспалительных препаратов (НПВП и глюкокортикоидов) в вечернее время [66].

С целью оценки возможного влияния симптом-модифицирующей терапии РА на показатели офисного АД и СМАД нами был проведен сравнительный анализ обсуждаемых параметров в зависимости от приема НПВП и системных глюкокортикоидов.

Общеизвестно, что НПВП влияют на каскад синтеза простаглицлина и вазодилатирующих пептидов [11, 16], что может привести к ослаблению антигипертензивной эффективности ИАПФ. Исследование SUCCEC-VII продемонстрировало снижение эффективности ИАПФ (эналаприла) на фоне приема селективного ингибитора ЦОГ-2 рофекоксиба [248]. Еще один возможный механизм ослабления антигипертензивного действия ИАПФ на фоне приема НПВП – конкурентное взаимоотношение ИАПФ и НПВП за эстеразы печени, которые участвуют как в инактивации НПВП, так и биотрансформации неактивных пролекарственных молекул ИАПФ в активные. В рамках нашего исследования был проведен сравнительный анализ, целью которого было изучение выраженности антигипертензивного эффекта лизиноприла в зависимости от применения селективных ингибиторов ЦОГ-2. На основании данных проведенного дополнительного анализа не было обнаружено статистически значимых отличий ($p > 0,05$) в изучаемых параметрах САД и ДАД в зависимости от приема селективных НПВП. Стоит отметить, что наши данные согласуются с результатами работы М.П. Савенкова и соавт. [8], где в рамках сравнительного перекрестного исследования у больных АГ установлено НПВП-индуцированное ослабление антигипертензивного действия эналаприла, но не лизиноприла, что, безусловно, обосновывает преимущественное использование ИАПФ при сочетанном применении НПВП, которые являются активными молекулами и не требуют первичной биотрансформации в печени, таких как лизиноприл.

Прием системных глюкокортикоидов ассоциируется с повышением АД [201, 249]. Гипертензивный побочный эффект глюкокортикоидов может быть обусловлен способностью последних ингибировать экстранейрональный захват катехол-О-метилтрансферазы – фермента, участвующего в расщеплении норадреналина, что приводит к повышению уровня норадреналина в синаптических окончаниях, и увеличивать количество α_1 -адренорецепторов, что сопровождается повышением чувствительности периферических сосудов к адренергическим стимулам. Кроме того, глюкокортикоиды способны повышать продукцию АТФ жировыми клетками и подавлять синтез простагландинов, что сопровождается задержкой натрия и увеличением циркулирующего объема крови [195]. Вышесказанное послужило поводом для проведения сравнительного анализа исходных значений офисного АД и СМАД у больных АГ в сочетании с РА в зависимости от приема преднизолона в низких дозах с целью изучения возможного гипертензивного эффекта препарата. Кроме того, нами была проведена сравнительная оценка антигипертензивной эффективности лизиноприла в зависимости от применения низких доз преднизолона.

Результаты проведенного исследования не выявили статистически значимых отличий ($p > 0,05$) между исходными параметрами САД и ДАД в зависимости от приема низких доз преднизолона. Лизиноприл проявлял сопоставимую антигипертензивную эффективность, которая не зависела от применения низких доз преднизолона.

Полученные нами результаты не противоречат данным литературы. Ряд исследований свидетельствуют о том, что глюкокортикоиды в низких дозах (менее 7,5 мг/сут) в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами снижают выраженность воспалительного процесса и, как следствие, улучшают сердечно-сосудистый профиль пациентов с РА [136, 222]. S. Wellberg-Jonsson, H. Johansson и соавт. [255] в рамках ретроспективного когортного исследования оценивали факторы риска сердечно-сосудистых событий в группе из 211 больных РА, наблюдаемых на протяжении 25 лет.

Авторам удалось выявить снижение частоты сердечно-сосудистых событий под влиянием глюкокортикоидной терапии продолжительностью более 1 года.

Через 24 недели терапии лизиноприлом была выявлена отчетливая тенденция к увеличению доли пациентов типа «dipper» по САД с 22,6% до 45,2% ($p=0,0532$) и снижению числа больных типа «night-peaker» по САД с 32,2% до 12,9% ($p=0,0636$), что, безусловно, подтверждает благоприятное влияние терапии лизиноприлом на сердечно-сосудистый профиль у больных АГ в сочетании с РА.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о хорошем антигипертензивном эффекте верапамила продленного действия у пациентов с АГ 1-2 степени в сочетании с РА. Целевой уровень АД достигли 19 (63,3%) больных через 4 недели терапии, через 24 недели количество пациентов с целевым уровнем АД достигло 23 (76,7%) человек по данным измерения офисного АД. При этом средняя доза верапамила продленного действия в группе составила $220,0 \pm 77,7$ мг/сут, только 4 (13,3%) пациента принимали препарат в дозе 360 мг/сут для контроля АГ.

По данным СМАД терапия верапамилем продленного действия сопровождалась статистически значимым снижением САД и ДАД, ИВГ и ИПГ за все реферируемые периоды через 4 недели терапии ($p \leq 0,0002$). Антигипертензивный эффект сохранялся на протяжении 24 недель исследования ($p \leq 0,0001$).

К концу периода наблюдения мы регистрировали отчетливую тенденцию к снижению ЧСС за сутки с $75,9 \pm 10,8$ до $71,1 \pm 8,0$ уд./мин ($p=0,0604$), что согласуется с фармакодинамическими особенностями препарата. Кроме того, общеизвестно, что высокая частота сердечных сокращений (более 80 в минуту в состоянии покоя) является независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности и общей летальности [55].

Терапия верапамилем продленного действия, как и терапия лизиноприлом, статистически значимо влияла на показатели ПАД ($p \leq 0,0332$), но, как и в группе лизиноприла, терапия верапамилем продленного действия не

сопровождалась достижением нормальных значений указанного параметра, что может быть обусловлено дополнительным вкладом системного аутоиммунного воспалительного процесса в артериальную ригидность.

Через 24 недели наблюдения не выявлено статистически значимых изменений в частоте встречаемости разных типов суточной кривой АД, хотя отмечали изменение количества «dipper» по САД с 20% до 40% ($p=0,0790$).

В рамках нашего исследования был проведен сравнительный анализ антигипертензивной эффективности верапамила продленного действия в зависимости от применения селективных НПВП и системных глюкокортикоидов в низких дозах до 10 мг/сут в пересчете на преднизолон. Результаты проведенного исследования не выявили статистически значимых отличий ($p>0,05$) между параметрами САД и ДАД в сравниваемых группах. Верапамил продленного действия проявлял сопоставимую антигипертензивную эффективность, которая не зависела от применения селективных НПВП и низких доз преднизолона, что согласуется с данными литературы [32].

В целом терапия лизиноприлом и верапамилем продленного действия характеризовалась хорошей переносимостью. Побочный эффект в виде сухого кашля на прием лизиноприла был зарегистрирован у 3 (8,8%) больных. Побочные эффекты, потребовавшие отмены верапамила продленного действия, были зарегистрированы у 4 (11,1%) пациентов: у 2-х пациентов мы диагностировали выраженные претибиальные отеки, 2-е больных предъявили жалобы на значимые затруднения дефекации на фоне приема препарата. Эти пациенты выбыли из исследования и были переведены на другую антигипертензивную терапию.

Таким образом, изучая динамику показателей офисного АД и СМАД у больных АГ в сочетании с РА на фоне монотерапии лизиноприлом и верапамилем продленного действия, нам удалось установить сопоставимую и значимую антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость препаратов у данной категории пациентов.

По данным обзоров литературы, в качестве интегрального показателя для оценки сердечно-сосудистого риска у больных РА рассматривается жесткость

артериальной стенки [43]. В работе К. Maki-Petaja и соавт. [171] продемонстрировано увеличение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) у больных РА без традиционных факторов сердечно-сосудистого риска (8,35 м/с против 7,52 м/с, $p=0,005$). С целью оценки эластичности сосудистой стенки у больных АГ в сочетании с РА нами была проведена объемная сфигмография 61 больному до и через 24 недели терапии лизиноприлом и верапамилом продленного действия. Исходно повышенные параметры артериальной жесткости (CAVI) были выявлены у 23 (74,2%) пациентов из группы лизиноприла и 20 (66,7%) больных из группы верапамила продленного действия. При проведении корреляционного анализа нами была выявлена прямая взаимосвязь между продолжительностью РА и показателями CAVI, что согласуется с данными литературы [156, 84]. В работе R. Klocke и соавт. [156] была выявлена прямая корреляция между длительностью РА и увеличением артериальной ригидности.

В рамках нашей работы впервые изучено влияние 24-недельной терапии лизиноприлом и верапамилом продленного действия на показатели сосудистой жесткости у больных АГ в сочетании с РА.

На фоне монотерапии лизиноприлом и верапамилом продленного действия у пациентов с АГ в сочетании с РА с исходно повышенной сосудистой жесткостью зарегистрировано статистически значимое и сопоставимое улучшение эластических свойств сосудистой стенки. Так, R-CAVI уменьшился с $9,3 \pm 1,1$ до $8,8 \pm 1,2$ усл. ед. ($p=0,0028$), L-CAVI уменьшился с $9,2 \pm 1,2$ до $8,9 \pm 1,0$ усл. ед. ($p=0,0199$) на фоне терапии лизиноприлом в подгруппе больных с исходно повышенной сосудистой жесткостью. Терапия верапамилом продленного действия сопровождалась уменьшением R-CAVI с $9,2 \pm 1,3$ до $8,6 \pm 1,3$ усл. ед. ($p=0,0216$), L-CAVI – с $9,4 \pm 1,0$ до $8,7 \pm 1,3$ усл. ед. ($p=0,0188$) в подгруппе больных с исходно повышенной сосудистой жесткостью.

Снижение артериальной ригидности на фоне терапии лизиноприлом может быть обусловлено уменьшением уровня АТII и повышением активности брадикинина, простаглицлина, антиоксидантной активности [70]. В более

ранних работах мы обсуждали [7], что ангиопротективный эффект лизиноприла у пациентов с сочетанием АГ и РА может быть в некоторой степени обусловлен противовоспалительным действием препарата. В исследовании S.F. Delpraissy и соавт. [107] *in vitro* было обнаружено, что каптоприл обладает способностью ингибировать первичный антительный ответ Т-лимфоцитов путем активации моноцитов и супрессорных Т-лимфоцитов.

Верапамил продленного действия снижает тонус периферических артерий, противодействует вазоконстрикции вследствие ингибирования трансмембранного тока Ca^{2+} в гладкомышечные клетки сосудов [78, 177]. В работе A. Ahmed, S. Kobayashi и соавт. [76] описана активность недигидропиридиновых препаратов в отношении пролиферации гладкомышечных клеток сосудов. Тем не менее антипролиферативные эффекты БКК не могут быть объяснены только лишь предупреждением увеличения содержания внутриклеточного Ca^{2+} . У больных с РА один из механизмов АП-индуцированного воспаления и ремоделирования сосудистой стенки опосредуется через фактор транскрипции NF- κ B [44]. Исследование M. Hayashi, Y. Yamaji и соавт. [140] продемонстрировало, что БКК ингибируют эффект фактора транскрипции NF- κ B, играющего основную роль в передаче внутриклеточного сигнала при действии цитокинов и гормонов. Таким образом, полученный нами результат улучшения эластических свойств артерий у больных АГ в сочетании с РА с повышенной сосудистой жесткостью является закономерным следствием фармакодинамических особенностей обоих препаратов.

Данные литературы свидетельствуют о высокой частоте эндотелиальной дисфункции у больных РА [154, 21, 50], поскольку в генезе эндотелиальной дисфункции при РА, помимо традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, важную роль играют генетические факторы, системное аутоиммунное воспаление, сопровождающееся провоспалительным цитокиновым «штормом», гиперпродукцией аутоантител, продолжительность РА [130, 169, 199]. Наше исследование не противоречит данным других авторов. При анализе когорты больных АГ в сочетании с РА до лечения среднегрупповые значения ЭЗВД составили $7,8 \pm 3,0\%$ в группе лизиноприла и $6,4 \pm 3,4\%$ в группе верапамила

продленного действия. При индивидуальном анализе только у 25,8% больных в группе лизиноприла наблюдали нормальную вазодилатацию плечевой артерии на 10% и более в пробе с реактивной гиперемией. В группе верапамила продленного действия у 16,7% больных регистрировали нормальные показатели в пробе с реактивной гиперемией. При проведении корреляционного анализа выявлена обратная зависимость между продолжительностью РА и максимальным диаметром плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией ($r = -0,37$, $p=0,0036$).

Механизм действия ИАПФ основан на блокаде функций АПФ, что приводит к снижению синтеза АПГ, рассматриваемого в качестве индуктора оксидативного стресса, и уменьшению инактивации брадикинина, что, в свою очередь, сопровождается увеличением экспрессии NO-синтазы, в результате чего увеличивается синтез сосудорасширяющих простагландинов и оксида азота [2].

Улучшение функции эндотелия у больных ИБС и АГ под влиянием ИАПФ было продемонстрировано в исследованиях EUROPA [124], HOPE [235] и других [90, 173].

Для больных РА наличие плеiotропных эффектов ИПАФ также может иметь особое значение. В литературе приводится исследование, в которое вошло недостаточное количество больных с РА ($n=11$), подтверждающее благоприятное влияние ИАПФ на эндотелиальную функцию при РА [123]. В рамках рандомизированного, двойного слепого, перекрестного исследования пациенты с РА получали рамиприл, затем плацебо на фоне стандартной противоревматической терапии. Авторами было установлено, что 8-недельная терапия рамиприлом в дозе 10 мг/сут сопровождалась увеличением ЭЗВД с $2,9\pm 1,5\%$ до $4,0\pm 1,8\%$ ($p=0,017$), при этом ЭНВД статистически значимо не менялась и составила $12,7\pm 2,4\%$ против $13,4\pm 5,7\%$ до лечения ($p=0,67$) [123].

По данным нашего исследования через 24 недели терапии лизиноприл не оказывал значимого влияния на показатели вазомоторной функции эндотелия у больных АГ в сочетании с РА. Прирост диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией на фоне терапии лизиноприлом значимо не изменился

и составил $7,5 \pm 3,3\%$ против $7,8 \pm 3,0\%$ до лечения ($p=0,6669$). При индивидуальном анализе количество больных с нормальной ЭЗВД составило 9 (29%) против 8 (25,8%) больных до лечения ($p=0,5000$), а количество больных с нормальной ЭНВД изменилось с 25 (80,6%) до 27 (87,1%) ($p=0,3657$).

В литературе приводятся данные о наличии внутригрупповых различий между представителями класса ИАПФ. Так, в настоящее время обсуждается кинин-зависимый механизм действия ИАПФ. Препараты данного класса потенцируют действие брадикинина не только блокируя его инактивацию, но и оказывая влияние на рецепторы кининов [24]. Действие кининов в организме реализуется в результате взаимодействия с рецепторами двух типов – B_1 и B_2 рецепторами, относящимися к суперсемейству рецепторов, сопряжённых с G-белками [87, 208]. B_2 рецепторы экспрессированы на многих типах клеток [138]. B_1 рецепторы экспрессируются при патологических состояниях [174], в частности, индукция B_1 рецепторов осуществляется цитокинами (IL-1, IL-6), TNF- α при воспалении [174]. В ряде исследований было продемонстрировано, что в общий положительный терапевтический эффект ИАПФ вовлечены кининовые рецепторы обоих типов. Оба типа рецепторов среди прочих эффектов отвечают за освобождение NO [114, 225]. Лизиноприл, в отличие от рамиприла, не активирует B_1 рецепторы [178]. Углеродная цепь лизиноприла в положении P1 может закрывать доступ к цинк-связывающему участку B_1 рецептора, положительный заряд заместителя в положении P1 способствует отталкиванию молекулы лизиноприла от положительно заряженного рецептора [178]. Наличие внутригрупповых отличий представителей ИАПФ, в частности лизиноприла и рамиприла, во взаимодействии с кининовыми рецепторами, по крайней мере частично, может объяснить полученные нами результаты.

Через 24 недели терапии верапамилом пролонгированного действия также не отмечали статистически значимого улучшения функции эндотелия. Диаметр плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией увеличился с $6,4 \pm 3,4\%$ до $6,9 \pm 2,4\%$ ($p=0,5439$). При индивидуальном анализе число больных с нормальной ЭЗВД и ЭНВД не изменилось.

Сравнительный анализ динамики показателей эндотелиальной функции на фоне терапии лизиноприлом и верапамилом продленного действия не выявил значимых различий в изучаемых параметрах ($p > 0,05$).

Физиологические механизмы ЭЗВД обеспечиваются эндотелиальными посредниками, способными осуществлять связь между эндотелием и гладкой мускулатурой, важнейшим из которых является NO [153, 200]. Один из механизмов увеличения высвобождения NO в ответ на изменение напряжения сдвига опосредуется через изменения содержания внутриклеточного Ca^{2+} [102, 113]. При этом важно подчеркнуть, что речь идет об увеличении содержания внутриклеточного Ca^{2+} , в свою очередь, Ca^{2+} активирует фермент – эндотелиальную NO-синтазу [153, 200]. Принципиальным моментом является то, что эндотелиальная клеточная мембрана содержит Ca^{2+} активированные калиевые каналы, которые открываются в ответ на напряжение сдвига [95, 101, 183, 192], и задача открытых калиевых каналов заключается в гиперполяризации эндотелиальной клетки, увеличивая движущую силу для поступления кальция, поскольку в клетках эндотелия нет потенциал-зависимых кальциевых каналов. Таким образом, можно объяснить отсутствие прямого влияния верапамила продленного действия на динамику ЭЗВД плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией.

В рамках нашего исследования 61 больному АГ в сочетании с РА проводили дуплексное исследование брахиоцефальных артерий с измерением скоростных показателей кровотока и толщины КИМ до лечения и через 24 недели терапии лизиноприлом и верапамилом продленного действия. Мы установили, что 24-недельная терапия лизиноприлом и верапамилом продленного действия у пациентов с сочетанием АГ и РА не влияла на параметры кровотока и толщину КИМ в сонных артериях. Общеизвестно, толщина КИМ в настоящее время является сонографическим маркером раннего атеросклеротического поражения сосудистой стенки. Утолщение КИМ тесно ассоциировано с риском развития кардиальных и цереброваскулярных осложнений [112]. В этой связи, в ряде исследований проводили оценку

влияния антигипертензивной терапии на толщину КИМ [258, 259]. На основании данных рандомизированного, двойного слепого, контролируемого исследования ELSA (средний срок наблюдения составил 4 года) было сделано заключение о благоприятном влиянии БКК лацидипина на толщину КИМ [258]. Результаты исследования PHYLLIS (средний срок наблюдения составил 2,6 года) продемонстрировали способность фозиноприла предотвращать нарастание толщины КИМ в зоне бифуркации общих сонных артерий [259]. В работе Ю.И. Головченко, М.А. Трещинской и соавт. [63] терапия симвастатином в дозе 20 мг/сут не сопровождалась значимым уменьшением толщины КИМ, и через 12 недель показатель составил $0,816 \pm 0,039$ мм против $0,82 \pm 0,04$ мм до лечения ($p > 0,05$). Отсутствие значимого уменьшения толщины КИМ на фоне терапии статином вероятнее всего обусловлено небольшой длительностью периода наблюдения. Так и в нашем исследовании небольшой период наблюдения не позволяет сформировать однозначного мнения о влиянии терапии ИАПФ лизиноприлом и БКК верапамилом продленного действия на такой показатель как толщина КИМ у больных АГ в сочетании с РА.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о высокой частоте нарушений ЦВР у больных АГ в сочетании с РА как в гипероксической, так и в гиперкапнической пробах.

По результатам гипероксической пробы до лечения у больных АГ в сочетании с РА патологическую реакцию мозгового кровотока регистрировали в 73,8% случаев, при этом в среднем по группе обнаружено статистически значимое преобладание недостаточной реакции мозгового кровотока (55,8%) над «извращенной» 18% ($p = 0,000$) и нормальной реакциями 26,2% ($p = 0,0008$). Недостаточность вазоконстрикторного резерва в гипероксической пробе проявилась в отсутствии статистически значимого снижения скоростных показателей кровотока (V_{ps} , V_{ed} , $TAMAX$, V_{mn}) в СМА при ингаляции 100% O_2 . Полученные данные согласуются с результатами ранее проведенных нами исследований [57]. В работах Н.В. Ребровой, Е.А. Анисимовой была показана высокая и сопоставимая частота нарушения реактивности сосудов головного

мозга в гипероксической пробе как у больных с сочетанием РА и АГ (92%), так и у пациентов с РА без АГ (83%), при этом недостаточную реакцию на гипероксию регистрировали наиболее часто в обеих группах пациентов: в 84% и 66% случаев соответственно.

По данным нашего исследования, нарушения ЦВР в гипероксической пробе были обусловлены несостоятельностью фазы резерва. КИСотн, отражающий силу ответа на физиологический раздражитель, составил $-12,9 \pm 10,3\%$, показатель ТСИ ЛСК, характеризующий скорость ответа на стимул, составил $-0,09 \pm 0,08$ см/с за 1 с в среднем по группе. В то время как у здоровых лиц старше 40 лет по результатам исследования Т.М. Рипп, проведенного по аналогичной методике, значения показателей цереброваскулярного резерва составляли $-19,9 \pm 5,2\%$ для КИСотн и $-0,14 \pm 0,03$ см/с за 1 с для ТСИ ЛСК [59]. Мы можем предполагать о сохранности физиологических механизмов восстановления скоростных параметров мозгового кровотока у больных АГ в сочетании с РА, поскольку фаза ауторегуляции характеризовалась нормальным восстановлением исходных параметров мозгового кровотока. В частности, ИВ ЛСК составил $1,03 \pm 0,11$ и в полной мере соответствовал значению аналогичного показателя (ИВ ЛСК= $1,07 \pm 0,1$) у здоровых добровольцев старше 40 лет в работе Т.М. Рипп [59].

С целью изучения патогенетических механизмов нарушения ЦВР в гипероксической пробе нами был проведен сравнительный анализ подгрупп пациентов в зависимости от клинических характеристик, серопозитивности по РФ и АЦЦП, применения симптом-модифицирующей терапии РА с потенциально гипертензивным эффектом.

На основании проведенного исследования были обнаружены статистически значимо более выраженные нарушения фазы резерва в подгруппе пациентов серопозитивных по РФ ($p=0,0353$) и/или АЦЦП ($p=0,0056$), что согласуется с последними данными экспертов EULAR, которые выделили в качестве прогностических маркеров сердечно-сосудистых заболеваний серопозитивность по РФ и/или АЦЦП [199].

Кроме того, применение симптом-модифицирующей терапии РА сопровождалось статистически значимо более выраженными нарушениями фазы резерва в подгруппе больных, получавших системный глюкокортикоид в низких дозах до 10 мг/сут в пересчете на преднизолон. КИСотн составил $-4,4 \pm 11,9\%$ ($p=0,0031$), ТСИ ЛСК составил $-0,04 \pm 0,10$ см/с за 1 с ($p=0,0162$) в подгруппе больных, получавших преднизолон, против КИСотн $-15,6 \pm 11,3\%$ и ТСИ ЛСК $-0,11 \pm 0,09$ см/с за 1 с в подгруппе больных, которые не применяли системный глюкокортикоид.

При проведении корреляционного анализа нами была выявлена обратная взаимосвязь между скоростью ответа на стимул в условиях гипероксии и уровнем СРБ ($r= -0,3$; $p=0,0310$), что свидетельствует о вкладе системного аутоиммунного процесса в развитие нарушений ЦВР. В целом ряде исследований повышение концентрации СРБ рассматривается в качестве независимого предиктора сердечно-сосудистых катастроф в общей популяции [36, 42, 197].

Данные о влиянии РА-ассоциированных факторов на ЦВР у больных с сочетанием АГ и РА не представлены в литературе, являются новыми. Таким образом, больным АГ в сочетании с РА, позитивным по РФ и/или АЦЦП или применяющим системный глюкокортикоид в низких дозах, показано изучение ЦВР с помощью транскраниальной доплерографии СМА с учетом высокого риска развития острых церебральных катастроф у данной категории пациентов.

При проведении гиперкапнической пробы наблюдали статистически значимое увеличение скоростных показателей кровотока V_{ps} , V_{ed} , $TAMAX$, V_{mn} в СМА ($p \leq 0,0003$) и параметров гемодинамики САД, ДАД, ЧСС ($p \leq 0,0129$). Тем не менее в среднем по группе прирост показателя пиковой систолической скорости кровотока (V_{ps}) в СМА оказался недостаточным, чтобы говорить о нормальной реакции мозгового кровотока на ингаляцию 4% смеси углекислого газа с воздухом. В условиях гиперкапнии недостаточную ответную реакцию мозгового кровотока регистрировали у 65,6% больных, статистически значимо чаще, чем нормальную (26,2%) ($p=0,0000$) и гиперергическую реакции (8,2%) ($p=0,0000$). В целом, по результатам

гиперкапнического функционального теста патологическую реакцию мозгового кровотока наблюдали у 73,8% больных.

Как и в гипероксической пробе, нарушения ЦВР при ингаляции 4% CO₂ были обусловлены параметрами фазы резерва. В частности, КИСотн, отражающий силу ответа, составил 43,0±18,9%, в то время как КИСотн у здоровых добровольцев старше 40 лет оказался равным 50,8±7,2% [59]. Показатели ТСИ ЛСК и ИВ ЛСК соответствовали аналогичным значениям показателей у здоровых добровольцев старше 40 лет [59].

В нашем исследовании впервые установлено положительное влияние терапии лизиноприлом общей продолжительностью 24 недели на параметры ЦВР у больных АГ в сочетании с РА.

Через 24 недели терапии лизиноприлом в гипероксической пробе наблюдали значимое снижение ЛСК в средних мозговых артериях на пике нагрузки ($p \leq 0,0326$) и статистически значимое увеличение индекса резистентности (RI) ($p = 0,0148$) по сравнению с периодом до лечения. Через 24 недели терапии лизиноприлом отмечали статистически значимое снижение САД в течение пробы по сравнению с аналогичными показателями до лечения ($p = 0,0138 - 0,0454$).

Нами было зарегистрировано улучшение расчетных показателей фазы цереброваскулярного резерва в виде нормализации силы ($p = 0,0258$) и скорости ($p = 0,0504$) ответной реакции на гипероксию. На фоне лечения лизиноприлом наблюдали тенденцию к увеличению доли пациентов с адекватным снижением ЛСК в СМА в гипероксической пробе с 32,3% до 54,8% ($p = 0,0618$).

Имеет смысл рассмотреть физиологические механизмы регуляции тонуса церебральных резистивных сосудов для того, чтобы интерпретировать положительный эффект терапии лизиноприлом в гипероксической пробе. Механизм вазодилатации церебральных резистивных сосудов в гиперкапнической пробе опосредуется через активацию K⁺-каналов в гладкомышечных клетках сосудов [106, 146], повышение активности NO-синтазы с накоплением NO и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) [120, 150] и исключительную роль молекулы CO₂ в регуляции мозгового

кровообращения, способной легко проникать через гематоэнцефалический барьер, и, непосредственно воздействуя на гладкомышечные клетки, вызывать расслабление последних. В то время как вазоконстрикторный эффект гипероксической пробы реализуется преимущественно через повышение тонуса церебральных сосудов вследствие накопления внутриклеточного Ca^{2+} в гладкомышечных клетках и изменение внеклеточного pH [110, 27]. Для больных с сочетанием АГ и РА в условиях хронического аутоиммунного воспаления и избыточной активации РААС характерно повышение активности АПФ и продукции АТII [42, 43]. АТII, обладая мощным вазоконстрикторным действием, способен вызывать гипертрофию и гиперплазию гладкомышечных клеток сосудов [41], что, в свою очередь, сопровождается не только увеличением артериальной ригидности, но и сужением просвета сосуда за счет гипертрофии стенки [191]. Таким образом, логично предположить, что ремоделирование резистивных церебральных сосудов, в том числе и при РА, прежде всего снижает резерв вазоконстрикции, что проявляется в патологической реакции мозгового кровотока на предъявление функционального гипероксического теста. С другой стороны, исходя из описанного выше, применение ИАПФ с целью коррекции нарушенных механизмов цереброваскулярной регуляции, может оказаться весьма перспективным.

Положительная динамика параметров ЦВР при проведении гипероксического теста через 24 недели терапии может быть объяснена несколькими эффектами лизиноприла, одним из которых является антигипертензивное действие препарата. Действительно, с учетом того, что церебральное перфузионное давление зависит главным образом от среднего АД, логично предположить, что нормализация АД окажет благоприятное влияние и на параметры ЦВР. Другой механизм цереброваскулярной протекции препарата реализуется через блокаду РААС, что сопровождается снижением нейрогуморального влияния АТII и, как следствие, уменьшением выраженности вазоконстрикции, уменьшением секреции вазопрессина и альдостерона. Последнее, в свою очередь, сопровождается снижением

сосудистого тонуса церебральных резистивных артерий, обеспечивая нормализацию приспособительных реакций в условиях гипероксии.

Через 24 недели терапия лизиноприлом не оказывала значимого влияния на скоростные показатели мозгового кровотока в гиперкапнической пробе по сравнению с таковыми до лечения. При анализе изменений гемодинамики во время проведения нагрузочного теста и в восстановительном периоде наблюдали статистически значимо более низкие значения САД по сравнению с показателями до лечения ($p=0,0057-0,0374$). Остальные параметры гемодинамики значимо не изменялись по сравнению с периодом до лечения. Терапия лизиноприлом не оказывала значимого влияния на показатели ЦВР и частоту встречаемости разных типов ответной реакции мозгового кровотока в условиях гиперкапнии.

Улучшение параметров фазы резерва при проведении гиперкапнической пробы можно было ожидать при условии улучшения эндотелиальной функции церебральных сосудов. В нашем исследовании 24-недельная терапия лизиноприлом не сопровождалась улучшением функции эндотелия по данным пробы с реактивной гиперемией.

Через 24 недели терапии верапамилом пролонгированного действия по результатам гипероксической пробы не оказывал влияния на ЦВР ни по скоростным ($p>0,05$), ни по расчетным показателям ЦВР ($p>0,05$), ни по частоте встречаемости разных типов ответных реакций мозгового кровотока ($p>0,05$). При этом антигипертензивная состоятельность препарата у больных с сочетанием АГ и РА подтверждена как результатами СМАД, так и значимым снижением САД в течение пробы по сравнению с аналогичными показателями до лечения ($p<0,03$). Остальные параметры гемодинамики статистически значимо не изменились через 24 недели терапии.

Полученный нами результат можно объяснить с позиции фармакодинамики препарата. Вазоконстрикторный эффект гипероксии реализуется преимущественно через повышение тонуса церебральных сосудов вследствие накопления внутриклеточного Ca^{2+} в гладкомышечных клетках

[110, 27]. В свою очередь, верапамил продленного действия является БКК, что предполагает блокирование входящего тока Ca^{2+} в гладкомышечные клетки, и, соответственно, торможение процесса их сокращения.

По результатам гиперкапнической пробы через 24 недели терапии верапамил продленного действия не оказывал влияния на ЦВР ни по скоростным ($p > 0,05$), ни по расчетным показателям ЦВР ($p > 0,05$), ни по частоте встречаемости разных типов ответных реакций мозгового кровотока ($p > 0,05$). БКК являются мощными артериальными вазодилататорами, терапия верапамилем продленного действия сопровождается снижением сопротивления артерий, но быстрая дополнительная вазодилатация на ингаляцию 4% CO_2 требует повышения активности NO-синтазы с накоплением NO, что имеет место при состоятельности функции эндотелия. В нашем исследовании 24-недельная терапия верапамилем продленного действия не улучшала эндотелиальную функцию по данным пробы с реактивной гиперемией. Таким образом, терапия верапамилем продленного действия не влияла на ЦВР в гипероксической и гиперкапнической пробах у больных с сочетанием АГ и РА.

С другой стороны, полученный нами результат свидетельствует о том, что снижение системного АД не является единственным механизмом цереброваскулярной протекции. Разные классы антигипертензивных препаратов не равнозначны в плане цереброваскулярной протекции при сопоставимом антигипертензивном эффекте. В работе В.П. Куликова, Д.В. Кузнецовой, А.Н. Зари [27] доказано наличие механизмов так называемой собственной «истинной» цереброваскулярной регуляции, которая реализуется в узких пределах пороговых значений давления CO_2 в альвеолах (PetCO_2) от 26 до 43 мм. рт. ст. Реакция системного АД включается при более значимых отклонениях содержания CO_2 от уровня нормакапнии. Вместе с тем, авторы, безусловно, признают, что при прогрессировании АГ возникает зависимое от степени повышения АД нарушение цереброваскулярной регуляции. Таким образом, нельзя исключить разную выраженность степени влияния

антигипертензивных препаратов различных классов в том числе и на механизмы «истинной» ЦВР за счет плейотропных эффектов.

Таким образом, результаты нашего исследования показали статистически значимую и сопоставимую антигипертензивную эффективность монотерапии лизиноприлом и верапамилом продленного действия у больных АГ в сочетании с РА, обеспечивающей достижение целевого уровня АД в высоком проценте случаев, не зависящей от применения селективных НПВП и системных глюкокортикоидов в дозе до 10 мг/сут. Результаты проведенного исследования продемонстрировали положительное влияние терапии лизиноприлом общей продолжительностью 24 недели на показатели ЦВР в гипероксической пробе у пациентов с АГ в сочетании с РА. В рамках нашей работы было зарегистрировано статистически значимое и сопоставимое улучшение эластических свойств сосудистой на фоне монотерапии лизиноприлом и верапамилом продленного действия у пациентов с АГ в сочетании с РА с исходно повышенной сосудистой жесткостью. Нами впервые установлено, что нарушения ЦВР у больных АГ в сочетании с РА как в гипероксической, так и в гиперкапнической пробах обусловлены несостоятельностью фазы цереброваскулярного резерва. Кроме того, серопозитивность по РФ и/или АЦЦП, применение системных глюкокортикоидов в низких дозах ассоциируются с более выраженными нарушениями ЦВР у больных с сочетанием АГ и РА.

ВЫВОДЫ

1. Монотерапия лизиноприлом и верапамилом продленного действия в течение 24 недель у больных АГ в сочетании с РА характеризуется высоким, сопоставимым антигипертензивным эффектом, который сохраняется при применении селективных ингибиторов ЦОГ-2 и системных глюкокортикоидов в низких дозах до 10 мг/сут в пересчете на преднизолон, и хорошей переносимостью.

2. У пациентов с сочетанием АГ и РА монотерапия лизиноприлом и верапамилом продленного действия общей продолжительностью 24 недели сопровождается улучшением эластических свойств артерий, но не оказывает влияния на эндотелиальную функцию и толщину комплекса интима-медиа общих сонных артерий.

3. У больных с сочетанием АГ и РА нарушение регуляции мозгового кровообращения как в гипероксической, так и в гиперкапнической пробах обусловлено несостоятельностью фазы цереброваскулярного резерва. Серопозитивность по РФ и/или АЦЦП, применение системных глюкокортикоидов в низких дозах до 10 мг/сут в пересчете на преднизолон ассоциируются с более выраженными нарушениями ЦВР у больных АГ в сочетании с РА.

4. Коррекция патологически измененной цереброваскулярной реактивности у больных с сочетанием АГ и РА достигается только при использовании монотерапии лизиноприлом. Терапия верапамилом продленного действия в течение 24 недель не оказывает влияния на параметры цереброваскулярной реактивности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Монотерапия лизиноприлом и верапамилом продленного действия может быть рекомендована для контроля АГ у пациентов с АГ 1-2 степени и РА, в том числе получающих симптоматическую терапию селективными ингибиторами ЦОГ-2 и системными глюкокортикоидами в низкой дозе до 10 мг/сут в пересчете на преднизолон.

2. Пациентам с АГ в сочетании с РА с повышенной сосудистой жесткостью показана монотерапия ИАПФ лизиноприлом и БКК верапамилом продленного действия для улучшения эластических свойств артерий.

3. Больным с сочетанием АГ и РА, серопозитивным по РФ и/или АЦЦП или принимающим системные глюкокортикоиды, показано динамическое изучение цереброваскулярной реактивности с помощью транскраниальной доплерографии средних мозговых артерий с учетом высокого риска нарушения регуляции мозгового кровообращения.

4. Больным АГ в сочетании с РА с нарушением цереброваскулярной реактивности целесообразно применять терапию ИАПФ лизиноприлом для нормализации приспособительных реакций мозгового кровотока.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертония
- АД – артериальное давление
- АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
- АТII – ангиотензин II
- АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
- БКК – блокаторы кальциевых каналов
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИВГ – индекс времени гипертонии
- ИМ – инфаркт миокарда
- ИМТ – индекс массы тела
- ИПГ – индекс площади гипертонии
- КИМ – комплекс интима-медиа
- ЛЖ – левый желудочек
- ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
- ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
- ЛСК – линейная скорость кровотока
- МИ – мозговой инсульт
- НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
- ПАС – постокклюзионная амплитуда сигнала
- РА – ревматоидный артрит
- РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
- РФ – ревматоидный фактор
- САД – систолическое артериальное давление
- СМА – средняя мозговая артерия
- СМАД – суточное мониторирование артериального давления
- СРБ – С-реактивный белок

СРПВ – скорость распространения пульсовой волны

СРПВ – скорость распространения пульсовой волны

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

СТТГ – стандартный тест толерантности к глюкозе

ТГ – триглицериды

ТКДГ – транскраниальная доплерография

ХС – общий холестерин

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦВР – цереброваскулярная реактивность

ЦОГ – циклооксигеназа

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация

ЭНВД – эндотелийнезависимая вазодилатация

САVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс

HLA II – главный комплекс гистосовместимости II

IFN- γ – интерферон-гамма

IL-1,6 – интерлейкин 1,6

SE – «общий эпитоп» («shared epitope»)

TAMAX – усредненная по времени максимальная скорость кровотока

TNF- α – фактор некроза опухоли-альфа

Ved – конечная диастолическая скорость кровотока

Vps – пиковая систолическая скорость кровотока

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова, Е.Н. Высокочувствительные методы определения С-реактивного белка (обзор литературы) / Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, Е.Л. Насонов // Клиническая диагностика. – 2004. – № 11. – С. 16–18.
2. Артериальная гипертензия и высокий риск сердечно-сосудистых осложнений: фокус на лизиноприл / А.Г. Евдокимова, В.В. Евдокимов, А.В. Сметанин, С.А. Юнко // Трудный пациент. – 2010. – Т. 8, №11. – С. 9–13.
3. Аршин Е.В. Эпидемиология артериальной гипертензии у больных ревматоидным артритом / Е.В. Аршин // Научно-практическая ревматология. – 2005. – № 5. – С. 23–26.
4. Балабанова, Р.М. Динамика заболеваемости ревматическими заболеваниями взрослого населения России за 2010–2014 гг. / Р.М. Балабанова, Т.В. Дубинина, Ш.Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. 2016. – Т. 54, № 3. – С. 266–270.
5. Бродская, Т.А. Артериальная ригидность и болезни органов дыхания : (патофизиологические механизмы и клиническое значение) / Т.А. Бродская, Б.И. Гельцер, В.А. Невзорова. – Владивосток : Дальнаука, 2008. – 247 с.
6. Брундтланд, Г.Х. Речь на открытии заседания научной группы ВОЗ по ущербу при мышечно-скелетных заболеваниях (The Bone and Joint Decade 2000-2010, 13 January 2000, Geneva) / Г.Х. Брундтланд // Научно-практическая ревматология. – 2001. – № 1. – С. 5–7.
7. Влияние лизиноприла на показатели суточного мониторирования артериального давления и сосудистую жесткость у больных артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом / О.Л. Саркисова, Н.В. Реброва, И.И. Богомолова, Е.А. Анисимова и др. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 5. – С. 661–666.
8. Влияние нестероидных противовоспалительных средств на антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ / М.П. Савенков, С.А. Бродская, С.Н. Иванов, Н.И. Судакова // РМЖ. – 2003. – № 19. – С. 1056–9.

9. Демографический ежегодник России. Статистический сборник // Росстат. – М.: Росстат, 2015. – 118 с.

10. Добронравов, В.А., Царькова О.В. Блокаторы кальциевых каналов в нефропротекции / В.А. Добронравов, О.В. Царькова // Нефрология. – 2004. – Т. 8, № 1. – С. 7–21.

11. Ежов, М.В. Артериальная гипертония и применение нестероидных противовоспалительных препаратов: преимущества амлодипина / М.В. Ежов // Системные гипертензии. – 2009. – № 1. – С. 23–25.

12. Зверева, К В. Особенности артериальной гипертонии при ревматоидном артрите / К.В. Зверева, Е.А. Грунина, Н.Н. Надирова // Тер. Архив. – 1997. – № 5. С. 26–27.

13. Значение факторов риска в прогнозировании клинических проявлений атеросклероза при СКВ и РА / Т.В. Попкова, Д.С. Новикова, Е.В. Герасимова и др. // Сборн. матер. V съезда ревматологов России. – Москва, 2009 – С. 91.

14. Исследование нарушений ритма сердца, суточной динамики артериального давления и внутрисердечной гемодинамики у больных ревматоидным артритом / А.В. Истомина, А.А. Каракин, О.А. Хрусталева и др. // Росс. Кардиол. журнал. – 1999. – № 6. – С. 18–20.

15. Каратеев, А.Е. Применение нестероидных противоревматических препаратов / А.Е. Каратеев, Н.Н. Яхно, Л.Б. Лазебник // Клинические рекомендации. – М. : ИМА-ПРЕСС, 2009. – 168 с.

16. Каратеев, А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» / А.Е. Каратеев, Е.Л. Насонов, Н.Н. Яхно // Современная Ревматология. – 2015. – Т. 9, № 1. – С. 4–23.

17. Каратеев, А.Е. Общероссийский регистр пациентов с ревматоидным артритом: настоящее и будущее / А.Е. Каратеев, Е.Л. Насонов, А.М. Сатыбалдыев, Современная ревматология. – 2014. – № 1. – С. 84–86.

18. Карпов, Ю.А. Роль антагонистов кальция в лечении пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и ИБС / Ю.А. Карпов // Артериальная гипертензия. – 2007. – Т. 13, № 1. – С. 27–33.

19. Кисляк, О.А. Ингибитор АПФ лизиноприл в лечении пожилых пациентов с изолированной систолической и систоло-диастолической артериальной гипертензией / О.А. Кисляк // Лечебное дело. – 2007. – № 2. – С. 43–50.

20. Клинические рекомендации: ревматология / под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 288 с.

21. Князева, Л.А. Изменение показателей эндотелиальной функции и жесткости артериального русла у больных ревматоидным артритом на фоне терапии лефлуномидом // Л.А. Князева, Л.И. Князева, Н.С. Мещерина // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – 2016. – № 2. – С. 20–28.

22. Корягина, Н.В. Особенности артериальной гипертензии при ревматоидном артрите / Н.В. Корягина, С.Е. Мясоедова, О.В. Лебедева // V съезд ревматологов России: матер. Конф. – СПб., 2009. – С. 57.

23. Кривенко, Л.Е., Кузьменко Е.А., Вуд Т.Г. Оценка цереброваскулярной реактивности и функционального резерва мозгового кровообращения по данным функциональных проб у больных гипертонической болезнью / Л.Е. Кривенко, Е.А. Кузьменко, Т.Г. Вуд // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 9–13.

24. Кугаевская, Е.В. Ингибиторы АПФ – активаторы рецепторов кининов / Е.В. Кугаевская, Ю.Е. Елисеева // Биомедицинская химия. – 2011. – Т. 57, вып. 3. – С. 282–299.

25. Куликов, В.П. Артериовенозная церебральная реактивность на гиперкапнию в диагностике нарушений мозгового кровообращения / В.П. Куликов // Клиническая физиология кровообращения. – 2009. – № 4. – С. 5–15.

26. Куликов, В.П. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний: руководство для врачей / В.П. Куликов. – 2-е изд. – М. : Стром, 2011. – 512 с.

27. Куликов, В.П. Цереброваскулярная и кардиоваскулярная CO₂-реактивность в патогенезе артериальной гипертензии / В.П. Куликов,

Д.В. Кузнецова, А.Н. Заря // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 23, № 5. – С. 433–446.

28. Лелюк В.Г. Ультразвуковая ангиология / В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк. – М.: Реальное время, 1999. – С. 121–124.

29. Лелюк, В.Г. Цереброваскулярный резерв при атеросклеротическом поражении брахиоцефальных артерий. Этюды современной ультразвуковой диагностики / В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк. – Выпуск 2. – Киев: Укрмед, 2001. – С. 31–41.

30. Леонова, М.В. Органопротективные эффекты рамиприла в лечении артериальной гипертензии / М.В. Леонова // Consilium Medicum. – 2014. – № 1. – С. 7–12.

31. Лондон, Ж. Ремоделирование артерий и артериальное давление у больных с уремией / Ж. Лондон // Нефрология и диализ – 2000. – Т 2. № 3. – С. 124–130.

32. Мареев, В.Ю. Применение диклофенака и целебрекса у пациентов с артериальной гипертензией, остеоартрозом и болями в нижней части спины на фоне гипотензивной терапии аккупро или норваском (исследование ДОЦЕНТ) / В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов // Серд. недостаточность. – 2005. – С. 204–8.

33. Мошнина, М.А. Генетика ревматоидного артрита / М.А. Мошнина // Научно-практическая ревматология. – 2005. – № 4. – С. 62–68.

34. Мясоедова, Е.Е. Роль традиционных факторов риска, хронического аутоиммунного воспаления и фармакотерапии в развитии кардиоваскулярных нарушений при ревматоидном артрите / Е.Е. Мясоедова // Вестник ИвГМА. – 2013. – № 1. – С. 57–64.

35. Насонов, Е.Л. Клинические рекомендации: ревматология / под ред. Е.Л. Насонова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 230 с.

36. Насонов, Е.Л., Панюгова Е.В., Александрова Е.Н. С-реактивный белок – маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные) / Е.Л. Насонов, Е.В. Панюгова, Е.Н. Александрова Е.Н // Кардиология. – 2002. – № 7. – С. 53–62.

37. Насонова, В.А. Эффективность капотена при лечении ревматоидного артрита с артериальной гипертензией: анализ гипотензивного и

противовоспалительного действия / В.А. Насонова. О.С. Саморядова, В.П. Масенко, Р.М. Балабанова, Е.М. Насонов // Терапевт. Архив. – 1992. – № 48. – С. 68–73.

38. Национальное руководство: ревматология / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 207–214.

39. Никитина Н.М. Артериальная гипертензия у больных ревматоидным артритом / Н.М. Никитина, А.П. Ребров // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2009. – № 3. – С. 67–70.

40. Никитина, Н.М., Ребров А.П. Активность ревматоидного артрита и факторы кардиоваскулярного риска на фоне базисной противовоспалительной терапии / Н.М. Никитина, А.П. Ребров // Клиницист. – 2010. – № 1. – С. 25–29.

41. Новикова, Д.С. Современные представления о патогенезе и особенности лечения артериальной гипертензии при ревматоидном артрите (Обзор) / Д.С. Новикова, Т.В. Попкова, Е.Л. Насонов // Тер. Архив. – 2011. – № 5. – С. 24–33.

42. Новикова, Д.С., Попкова Т.В., Маркелова Е.И. Клиническое значение оценки вариабельности ритма сердца у больных ревматоидным артритом / Д.С. Новикова, Т.В. Попкова, Е.И. Маркелова // Клиническая медицина. – 2009. – № 1. – С. 27–32.

43. Новикова, Д.С., Попкова Т.В., Мач Э.С. Ригидность артерий – интегральный показатель сердечно-сосудистого риска у больных ревматоидным артритом / Д.С. Новикова, Т.В. Попкова. Э.С. Мач // Науч. – практич. Ревматол. – 2009. – № 5. – С. 38–47.

44. Новикова, Д.С., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Артериальная гипертензия при ревматоидном артрите / Д.С. Новикова, Т.В. Попкова, Е.Л. Насонов // Науч. – практич. Ревматол. – 2011. – № 3. – С. 52–68.

45. Новый автоматизированный метод определения скорости распространения пульсовой волны / В.А. Милягин, И.В. Милягина, М.В. Грекова и др. // Функцион. диагностика. – 2004. – № 1. – С. 33–9.

46. Пат. 2351281, 2351282 Российская Федерация. Способ оценки цереброваскулярной реактивности. Способ оценки ауторегуляции мозгового кровотока / Т.М. Рипп с соавт. – 10.04.2009.

47. Пат. 53881 Российская Федерация. Устройство для оценки цереброваскулярного резерва / Е.Г. Рипп с соавт. – 10.06.2006.

48. Патопфизиология 2006: учебник для медицинских вузов / под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга. – 3-е изд., стереотип. – Томск: изд-во Том.Унта, 2006. – С. 150–163.

49. Петрищев, Н.Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Н.Н. Петрищев. – СПб. : СПбГМУ, 2003. – 184 с.

50. Полякова, С.А., Влияние системной воспалительной реакции на сосудодвигательную функцию эндотелия у больных ревматоидным артритом женщин репродуктивного возраста / С.А. Полякова, Т.А. Раскина // Научно-практическая ревматология. – 2006. – № 2. – С. 106а–106.

51. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Атеросклероз при ревматических заболеваниях. В кн.: Ревматология: клинические рекомендации / Т.В. Попкова, Д.С. Новикова, Е.Л. Насонов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 678–702.

52. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите: новые данные / Т.В. Попкова, Д.С. Новикова, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54, №2. – С. 122–128.

53. Попкова, Т.В., Новикова Д.С., Писарев В.В. Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний при ревматоидном артрите / Т.В. Попкова, Д.С. Новикова, В.В. Писарев // Науч-практич ревматол. – 2009. – № 3. – С. 4–11.

54. Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Европейского общества атеросклероза (ЕОА) по лечению дислипидемий. Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза по лечению дислипидемий // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – Т. 8, № 1s. – 58 с.

55. Рабочая группа по лечению артериальной гипертонии Европейского общества гипертонии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC). Рекомендации по лечению артериальной гипертонии. ESH/ESC 2013 // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 1, № 105. – С. 7–94.

56. Ратова, Л.Г., Чазова И.Е. Нефропротективный эффект антигипертензивной терапии: исследование ИРИС / Л.Г. Ратова, И.Е. Чазова // Системные гипертензии. Приложение к журналу Consilium medicum. – 2004. – Т. 6, № 2. – С. 3–7.

57. Реактивность сосудов головного мозга у больных ревматоидном артритом в сочетании с гипертонией и без нее / Н.В. Реброва, Е.А. Анисимова, О.Л. Саркисова и др. // Тер. архив. – 2015. – Т. 87, № 4. – С. 24–30.

58. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I) / Е.Л. Насонов, Д.Е. Каратеев, А.М. Сатыбалдыев и др. // Научно-практическая ревматология. – 2015. – Т. 5, № 35. – С. 472-84.

59. Рипп, Т.М. Нарушения реактивности артерий: комплексные методы оценки и возможности коррекции, органопротективные эффекты симпатической денервации почек у пациентов с артериальной гипертензией: автореферат диссертации доктора медицинских наук: 14.01.05 / Рипп Татьяна Михайловна. – Томск, 2017. – 49 с.

60. Рипп, Т.М. Нарушение процессов цереброваскулярной регуляции и когнитивной функции у пациентов с АГ, возможности коррекции антагонистом рецепторов к ангиотензину II / Т.М. Рипп, В.Ф. Мордовин, Р.С. Карпов // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16, № 5. – С. 504–510.

61. Рипп, Т.М. Оценка цереброваскулярного резерва / Т.М. Рипп, Е.Г. Рипп, В.Ф. Мордовин // Общая реаниматология – 2010. – № 6. – С. 39–44.

62. Роль нарушений в системе транспорта холестерина крови в развитии атеросклероза при ревматоидном артрите / Т.В. Попкова, Д.С. Новикова, А.А. Новиков и др. // Научно-практическая ревматология. – 2007. – № 5. – С. 4–10.

63. Роль статинов в терапии цереброваскулярной патологии / Ю.И. Головченко, М.А. Трещинская, В.В. Ломако и др. // Практическая ангиология. – 2007. – Т. 5, № 10. – С. 65–71.

64. Российское согласованное мнение экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике [проект] [Электронный ресурс] / Российское кардиологическое общество. – Москва, 2015. – Режим доступа: <http://www.scardio.ru>.

65. Самородская, Н. А., Елисеева Л. Н., Бледнова А. Ю. Влияние лизиноприла на регуляторно-адаптивный статус больных гипертонической болезнью II стадии в сочетании с ревматоидным артритом / Н.А. Самородская, Л.Н. Елисеева. А.Ю. Бледнова // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6. – С. 190–198.

66. Самородская, Н.А. Оптимизация терапии амлодипином у больных с гипертонической болезнью II стадии в сочетании с ревматоидным артритом / Н.А. Самородская // Фундаментальные исследования. – 2013. – Т. 2, № 1. – С. 151–156.

67. Сатыбалдыев, А.М. Международный опыт регистров больных ревматоидным артритом. Зарубежные регистры / А.М. Сатыбалдыев, Д.Е. Каратеев // Современная ревматология. – 2014. – № 1. – С. 83–84.

68. Сердечно-сосудистый риск у больных ревматоидным артритом / Е.П. Колесова, А.Л. Маслянский, О.П. Ротарь и др. // Бюллетень федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2012. – Т. 4, № 15. – С. 47–53.

69. Структурно-функциональное состояние сердца при лечении периндоприлом сердечной недостаточности в зависимости от полиморфизма гена АПФ / С.Н. Терещенко, И.В. Демидова, Ж.Д. Кобалава и др. // Кардиология. – 2000. – № 1. – С. 34–43.

70. Тюренков, И.Н. Эндотелиопротекторы – новый класс фармакологических препаратов / И.Н. Тюренков, А.В. Воронков, А.А. Слиецанс // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – Т. 67, № 7. – С. 50–57.

71. Чернякова, Н.С. Влияние длительной антигипертензивной терапии на реактивность церебральных артерий / Н.С. Чернякова, Н.А. Самородская, Г.С. Иванчура // Научный вестник здравоохранения Кубани. – 2010. – № 11. – С. 1–10.

72. Шевченко, О.В. Генетические основы патогенеза эссенциальной артериальной гипертензии (обзор) / О.В. Шевченко, Е.Н. Бычков // *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. – 2011. – Vol. 7, N 1. – P. 83–87.

73. Aalbers, J. Reduced blood pressure variability in ASCOT-BPLA trial favours use of amlodipine/perindopril combination to reduce stroke risk / J. Aalbers // *Cardiovasc. J. Afr.* – 2010, Mar-Apr. – Vol. 21, N 2. – P. 115.

74. Abdominal adiposity in rheumatoid arthritis: association with cardiometabolic risk factors and disease characteristics / J. T. Giles [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2010. – Vol. 62. – P. 3173–3182.

75. A/C1166 gene polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor (AT1) and ambulatory blood pressure: the Ohasama Study / M. Kikuya, K. Sugimoto, T. Katsuya et al. // *Hypertens. Res.* – 2003. – Vol. 26, N 2. – P. 141–145.

76. Ahmed, A. Differential effects of Ca²⁺ channel blockers on Ca²⁺ transients and cell cycle progression in vascular smooth muscle cells / A. Ahmed, S. Kobayashi, T. Shikasho // *Eur J Pharmacol.* – 1998. – Vol. 344, N 2–3. – P. 323–331.

77. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) / *JAMA*. – 2002. – Vol. 288, N 23. – P. 2981–97.

78. Anderson, S. Nifedipine versus fosinopril in uninephrectomised diabetic rats / S. Anderson, H.G. Rennke, B.M. Brenner // *Kidney Int.* – 1992. – Vol. 41, N 4. – P. 891–897.

79. Andersson, D. Improvement of glucose tolerance by verapamil in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus / D. Andersson, S. Rojdmarm // *Acta Med. Scand.* – 1981. – Vol. 210, N 1–2. – P. 27–33.

80. Anti-inflammatory effects of simvastatin in subjects with hypercholesterolemia / J. Musial, A. Undas, P. Gajewski et al. // *Int J Cardiol.* – 2001. – Vol. 77. – P. 247–53.

81. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies with subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis / R. KpGerli, E. Bartoloni Bocci, Y. Sherer et al. // *Ann Rheum Dis.* – 2008. – Vol. 67. – P.724–725.

82. Atherogenic lipid profile is a feature characteristic of patients with early rheumatoid arthritis: effect of early treatment – a prospective, controlled study / A.N. Georgiadis, E.C. Papavasiliou, E.S. Lourida et al. // *Arthr Res Ther.* – 2006. – Vol. 8, N 3. – P. R82.

83. Aukrust, P. Chemokines and Cardiovascular Risk / P. Aukrust, B. Halvorsen, A. Yndestad // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2008. – Vol. 28. – P. 1909–1919.

84. Avalos, I., Chung CP, Oeser A. Increased augmentation index in rheumatoid arthritis and its relationship to coronary artery atherosclerosis / I. Avalos, C.P. Chung, A. Oeser // *Rheumatology.* – 2007. – Vol. 34. – P. 2388–2394.

85. Aw, T.J. Metaanalysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure / T.J. Aw, S.J. Haas, D. Liew // *Arch Intern Med.* – 2005. – Vol. 165. – P. 490–6.

86. Benjamin, E.J. Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report from the American Heart Association / E.J. Benjamin, M.J. Blaha, S.E. Chiuve // *Circulation.* – 2017. – Vol. 135, N 10. – P. 146–603.

87. Bhoola, K.D. Bioregulation of kinins: kallikreins, kininogens, and kininases / K.D. Bhoola, C.D. Figueroa, K. Worthy // *Pharmacol Rev.* – 1992. – Vol. 44, N 1. – P. 1–80.

88. Blockade of tumour necrosis factor-alpha in rheumatoid arthritis: effects on components of rheumatoid cachexia / G. S. Metsios [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2007. – Vol. 46, N 12. – P. 1824–1827.

89. Blood pressure variability predicts cardiovascular events independently of traditional cardiovascular risk factors and target organ damage: a LIFE substudy /

J.K. Vishram, B. Dahlof, R.B. Devereux et al. // *J. Hypertens.* – 2015, Dec. – Vol. 33, N 12. – P. 2422–30.

90. Bots, M.L., Remme WJ, Luscher TF ACE Inhibition and Endothelial Function: Main Findings of PERFECT, a Sub-Study of the EUROPA Trial / M.L. Bots, W.J. Remme, T.F. Luscher // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2007. – Vol. 21, N 4. – P. 269–79.

91. Brenner, B. Nephron mass as a risk factor for progression of renal disease / B. Brenner, H. Mackenzie // *Kidney Int.* – 1997. – Vol. 52, Suppl. 63 – P 124–127.

92. Cardiovascular co-morbidity in early rheumatoid arthritis / H. John [et al.] // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* – 2009. – Vol. 23, N 1. – P. 71–82.

93. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study / H. Maradit-Kremers [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 52, N 3. – P. 722–732.

94. Carmines, P.K., Ohishi K., Ikenaga H. Functional impairment of renal afferent arteriolar voltage gated calcium channels in rats with diabetes mellitus / P.K. Carmines, K. Ohishi, H.J. Ikenaga // *Clin Invest.* – 1996. – Vol. 98, N 11. – P 2564–2571.

95. Chaturvedi, N., Stevenson J., Fuller J.H. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group / N. Chaturvedi, J. Stevenson, J.H. Fuller // *Lancet.* – 1997. – Vol. 349, N 9068. – P 1787–92.

96. Choi, E. Interpreting lipid levels in the context of highgrade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions / E. Choi, N. Sattar // *Ann Rheum Dis.* – 2009. – Vol. 68. – P. 460–469.

97. Choi, H.K. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study / H.K. Choi, N.A. Hern n, J.D. Seeger et al. // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359(9313). – P. 1173–7.

98. Chung, C.P. Utility of the Framingham risk score to predict the presence of coronary atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis / C.P. Chung, A. Oeser, I. Avalos // *Arthritis Res. Ther.* – 2006. – Vol. 8, N 6. – P. R186.

99. Clustering of cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: the rationale for using statins / I. Gazi, D. Boumpas, D. Mikhailidis. et al. // *Clin. Exp. Rheum.* – 2007. – Vol. 25. – P. 102–111.

100. Comorbid depression is an independent risk factor for mortality in patients with rheumatoid arthritis / D.C. Ang, H. Choi, K. Kroenke, F. Wolfe // *J Rheumatol.* – 2005. – Vol. 32. – P. 1013–1019.
101. Cooke, J.P. Flow activates an endothelial potassium channel to release an endogenous nitrovasodilator / J.P. Cooke, Jr.E. Rossitch, N.A. Andon // *J Clin Invest.* – 1991. – Vol. 88. – P 1663–1671.
102. Corson, M.A. Phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase in response to fluid shear stress / M.A. Corson, N.L James, S.S.E Latta // *Circ Res.* – 1996. – Vol. 7. – P 984–991.
103. Cruickshank, J.M., Lewis J., Moore V. Reversibility of left ventricular hypertrophy by differing types of antihypertensive therapy / J. M. Cruickshank, J. Lewis, V. Moore // *J Hum Hypertens.* – 1992. – Vol. 6, N 2. – P. 85–90.
104. Cypiene, A. Non-invasive assessment of arterial stiffness indices by applanation tonometry and pulse wave analysis in patients with rheumatoid arthritis treated with TNF- α blocker Remicade (infliximab) / A. Cypiene, A. Laucevicius, A. Venalis // *Proc West Pharmacol Soc.* – 2007. – Vol. 50. – P. 119–122.
105. Dahl, F.B. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies / F.B. Dahl, K. Pennert, L. Hansson // *Am J Hypertens.* – 1992. – Vol. 5, N.2. – P. 95–110.
106. Davies, N.W. Modulation of ATP-sensitive K⁺ channels in skeletal muscle by intracellular protons / N.M. Davies // *Nature.* – 1990. – Vol. 343, N 6256. – P. 375–7.
107. Delpraissy, S.F. Captopril and immune regulation / S.F. Delpraissy, Y.F. Balavoine, C. Wallon // *Kidney Int.* – 1984. – Vol. 25. – P. 923–925.
108. Dessen, P.H. Glucocorticoids and insulin sensitivity in rheumatoid arthritis / P.H. Dessen, B.I. Joffe, A.E. Stanwix // *J. Rheumatol.* – 2004. – N 31. – P. 867–874.
109. Dickens, C. Association of depression and rheumatoid arthritis / C. Dickens, M.R. Psycii, J. Jackson // *Psychosomatics.* – 2003. – Vol. 44, N 3. – P. 209–215.
110. Dietrich, H.H. N omega-nitroL-arginine constricts cerebral arterioles without increasing intracellular calcium levels / H.H. Dietrich, M. Kimura, RG.Jr. Dacey // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 1994. – Vol. 266. – P. 1681–1686.

111. Different functions of monocyte subsets in familial hypercholesterolemia: potential function of CD14+CD16+ monocytes in detoxification of oxidized LDL / S. Mosig, K. Rennert, S Krause et al. // *FASEB J.* – 2009. – Vol. 23. – P. 866–874.
112. Dijk, J.M. Carotid stiffness indicates risk of ischemic stroke and TIA in patients with internal carotid artery stenosis: the SMART study / J.M. Dijk, Y. van der Graaf, D.E. Grobbee // *Stroke.* – 2004. – Vol. 35, N 10. – P. 2258–62.
113. Dimmeler, S. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation / S. Dimmeler, I Fleming, B Fisslthaler // *Nature.* – Vol. 399, N 1999. – P. 601–605.
114. Duka, I. Vasoactive potential of the B1 bradykinin receptor in normotension and hypertension / I. Duka, E. Kintsurashvili, I. Gavras // *Circ Res.* – 2001. – Vol. 88. – P. 275–281.
115. Duque, I. Calcium channel blockers inhibit hydrogen peroxide-induced proliferation of cultured rat mesangial cells / I. Duque, P.M. Rodriguez, P. Ruiz // *Pharmacol Exp Ther.* – 1993. – Vol. 267, N 2. – P. 612–616.
116. Effect of disease modifying agents on the lipid profiles of patients with rheumatoid arthritis / R. Munro, E. Morrison, A. McDonald et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 1997. – Vol. 56. – P. 374–377.
117. Effects of antirheumatic therapy on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study / Y.B. Park, H.K. Choi, M.Y. Kim et al. // *Am J Med.* – 2002. – Vol. 113, N 3. – P. 188–193.
118. EULAR evidence – based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis — TASK FORCE «Cardiovascular risk management in RA» / M.J. Peters [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2010. – Vol. 69, N 2. – C. 325–331.
119. Fagard, R.H. Sympathetic activity, assessed by power spectral analysis of heart rate variability, in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension / R.H. Fagard, K. Stolarz, T. Kuznetsova // *J Hypertens.* – 2007. – Vol. 25, N 11. – P. 2280–5.

120. Faraci, F.M. Nitric oxide in the cerebral circulation / F.M. Faraci, JE.Jr. Brian // *Stroke*. – 1994. – Vol. 25, N 3. – P. 692–703.

121. Ferrari, R. How do calcium antagonists differ in clinical practice? / R. Ferrari, K. Cuchnt, R. Bobgneti // *Cardiovasc. Drug Therapy*. – 1994. – Vol. 8, suppl. 3. – P. 566–575.

122. Finkel, M.S. Calcium channels binding characteristics in the human heart / M.S. Finkel, R.E. Patterson, W.C. Roberts // *Am J Cardiol*. – 1988. – Vol. 62, N 17. – P. 1281–1284.

123. Flammer, A.J. Angiotensin-converting enzyme inhibition improves vascular function in rheumatoid arthritis / A.J. Flammer, I. Sudano, F Hermann // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117. – P. 2262–9.

124. Fox, K.M. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study) /K.M. Fox // *Lancet*. – 2003. – Vol. 362. – P. 782–788.

125. Full, L.E. The inextricable link between atherosclerosis and prototypical inflammatory diseases rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus / L.E. Full, C. Ruisanchez, C. Monaco // *Arthr Res Ther*. – 2009. – Vol. 11. – P. 217.

126. Gálvez, B.G. TNF-alpha is required for the attraction of mesenchymal precursors to white adipose tissue in Ob/ob mice / B.G. Gálvez, N. San Martín, C. Rodríguez // *PLoS One*. – 2009. – Vol. 4. – P. 4444.

127. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6 / A. Woods, D. Brull, S. Humphries et al. // *Eur. Heart J*. – 2000. – Vol. 21. – P. 1574–1583.

128. Genomewide Linkage Analysis of Weight Change in the Framingham Heart Study / C.S. Fox, N.L. Heard-Costa, R.S. Vasan et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. – 2005. – Vol. 15. – P. 3197-3201.

129. Gerli, R. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies with subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis / R. Gerli, E. Bartoloni Bocci, Y. Sherer Y // *Ann Rheum Dis*. – 2008. – Vol. 67. – P. 724–5.

130. Gonzalez-Gay, M.A. Inflammation and endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis / M.A. Gonzalez-Gay, C. Gonzalez-Juanatey, J. Martin / *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2006. – Vol. 24. – P. 115–117.

131. Gonzalez-Juanatey, C. Active but transient improvement of endothelial function in rheumatoid arthritis patients undergoing long-term treatment with anti-tumor necrosis factor alpha antibody / C. Gonzalez-Juanatey, A. Testa, A. Garcia-Castelo // *Arthr Rheum*. – 2004. – Vol. 51. – P. 447–50.

132. Goodson, N.I. Mortality on early inflammatory arthritis: cardiovascular mortality in seropositive patients / N.I. Goodson, N.J. Willes, N.C. Lunt // *Arthritis Rheum*. – 2002. – Vol. 46. – P. 2010–2019.

133. Granier, P. Improvement in left ventricular hypertrophy and left ventricular diastolic function following verapamil therapy in mild to moderate hypertension / P. Granier, M. Douste-Blazy, P. Tredez // *Eur. J. Clin. Pharmacol*. – 1990. – Vol. 39, Suppl. 1. – P. 45–46.

134. Gregersen, P.K., Silver J., Winchester R.J. The shared epitope hypothesis. An approach to understand the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis / P.K. Gregersen, J. Silver, R.J. Winchester // *Arthr. Rheum*. – 1987. – Vol. 30. – P. 1205–1213.

135. Grip, O. Pravastatin down-regulates inflammatory mediators in human monocytes in vitro / O. Grip, S. Janciauskiene, S. Lindgren // *Eur J Pharmacol*. – 2000. – Vol. 410. – P. 83–92.

136. Hafstrom, I. Effects of low-dose prednisolone on endothelial function, atherosclerosis, and traditional risk factors for atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis – a randomized study / I. Hafstrom, M. Rohani, S. Deneberg // *J Rheumatol*. – 2007. – Vol. 34. – P. 1810–6.

137. Hall, F.C. Disease modification and cardiovascular risk reduction: two sides of the same coin / F.C. Hall, N. Dalbeth // *Rheumatology*. – 2005. – Vol. 44. – P. 1473–82.

138. Hall, J. The Pharmacology and Immunopharmacology of Kinin Receptors, in: *The Kinin System* / J. Hall, I Morton, edited by G.S. Farmer. – London : Academic Press, 1997. – P. 9–43.

139. Han, C. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis / C. Han, D.W. Robinson, M.V. Hackett // *J Rheumatol.* – 2006. – Vol. 33. – P. 2167–72.

140. Hayashi, M. The effects of calcium channel blockers on nuclear factor kappa B activation in the mesangium cells / M. Hayashi, Y. Yamaji, Y. Nakazato // *Hypertens Res.* – 2000. – Vol. 23, N 5. – P. 521–525.

141. Hemmeler, M.H. Antiproteinuric efficacy of verapamil in comparison to trandolapril in non-diabetic renal disease / M.N. Hemmeler, D. de Zeeuw, P.E. de Jong // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1999. – Vol. 14, N 1. – P. 98–104.

142. Herrmann, J. The endothelium: dysfunction and beyond / J. Herrmann, A. Lerman // *J. Nucl. Cardiol.* – 2001. – Vol. 8, N 2. – P. 197–206.

143. Holgreve, H. Verapamil versus hydrochlorthiazide in the treatment of hypertension. Results of long-term double-blind comparative trial (VERDI) / H. Holgreve, A. Distler, J. Michaelis // *Brit. Med. J.* – 1989. – 299. – P. 881–886.

144. How much of the increased incidence of heart failure in rheumatoid arthritis is attributable to traditional cardiovascular risk factors and ischemic heart disease / C. S. Crowson [et al.] // *Arthritis. Rheum.* – 2005. – Vol. 52, N 10. – P. 3039–3044.

145. HR variability in systemic hypertension / H. Huikuri, A. Ylitalo, S.M. Pikkujamsa et al. // *Am J Cardiol.* – 1996. – Vol. 77, N 12. – P. 1073–1077.

146. Huckstepp, R.T. CO₂-dependent opening of an inwardly rectifying K⁺ channel / R.T. Huckstepp, N. Dale // *Pflugers Arch.* – 2011. – Vol. 461, N 3. – P. 337–44.

147. Hulthe, J., Fogberg B. Circulating oxidized LDL is associated with subclinical atherosclerosis development and inflammatory cytokines (AIR study) / J. Hulthe, B. Fogberg // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2002. – Vol. 22. – P. 1162–1167.

148. Human leukocyte antigen class II immune response genes, female gender, and cigarette smoking as risk and modulating factors in abdominal aortic aneurysms / T.E. Rasmussen, J.W. Hallett, H.D. Tazelaar et al. // *J Vasc Surg.* – 2002. – Vol. 35. – P. 988–993.

149. Hurlimann, D. Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis / D. Hurlimann, A. Forster, G. Noll // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 2184–7.

150. Ide, K. Effects of the nitric oxide synthase inhibitor L-NMMA on cerebrovascular and cardiovascular responses to hypoxia and hypercapnia in humans / K. Ide, M. Worthley, T. Anderson T, // *J Physiol*. – 2007. – Vol. 584, Pt 1. – P. 321–32.

151. Intima-media thickness evolution after treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis / Di Micco, P.P. Ferrazzi, L. Libre et al. // *Int J Gen Med*. – 2009. – Vol. 30, N 2 – P 141–4.

152. Jacob, M. P. Extracellular matrix remodeling and matrix metalloproteinases in the vascular wall during aging and pathological conditions / M. P. Jacob // *Biomed. Pharmacother*. – 2003. – Vol. 57. – P. 195–202.

153. Joannides, R., W.E Haefeli, L Linder et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo / R. Joannides, W.E. Haefeli, L. Linder // *Circulation*. – 1995. – Vol. 91. – P. 1314–1319.

154. Kerekes, G. Endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a multiparametric analysis using imaging techniques and laboratory markers of inflammation and autoimmunity / G Kerekes, Z Szekanecz, H Dér // *The Journal of rheumatology*. – 2008. – Vol. 5, N 3. – P. 398–406.

155. Khovidhunkit, W., Kim M., Memon R. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host / W. Khovidhunkit, M. Kim, R. Memon // *J. Lipid Res*. – 2004. – Vol. 45 – P. 1169–1196.

156. Klocke, R. Arterial stiffness and central blood pressure, as determined by pulse wave analysis, in rheumatoid arthritis / R. Klocke, J.R. Cockcroft, G.J. Taylor // *Ann Rheum Di*. – 2003. – Vol. 62. – P. 414–18.

157. Kreuzer, J, Bader J, Jahn L, Hautmann M, Kubler W, Von Hodenberg E: Chemotaxis of the monocyte cell line U937: dependence on cholesterol and early mevalonate pathway products /J. Kreuzer, J. Bader, L. Jahn // *Atherosclerosis*. – 1991. – Vol. 90. – P. 203–209.

158. Lacki, J.K. The role of MHC class II genes in the etiopathogenesis of rheumatoid arthritis / J.K. Lacki, L. Korczowska, S.H. Mackiewicz // *Przegl. Lek.* – 1998. – Vol. 55, N 10. – P. 524–527.
159. Laurent, S. Structural and genetic bases of arterial stiffness / S. Laurent, P. Boutouyrie, P. Lacolley // *Hypertension.* – 2005 – Vol. 45. – P. 1050–1054.
160. Lazzerini, P.E., Acampa M., Hammoud M. Arrhythmic risk during acute infusion of infliximab: a prospective, singleblind, placebo-controlled, crossover study in patients with chronic arthritis / P.E. Lazzerini, M. Acampa, M. Hammoud // *J Rheum.* – 2008. – Vol. 10. – P. 1958–65.
161. Leflunomide and hypertension / B. Rozman [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2002. – N 61. – P. 567–569.
162. Lefrandt, J.D. The effects of dihydropyridine and phenylalkylamine calcium antagonist classes on autonomic function in hypertension: the VAMPHYRE study / J.D. Lefrandt, J. Heitmann, K. Sevre // *Am. J. Hypertens.* – 2001. – Vol. 14, N 11, Pt 1. – P. 1083–1089.
163. Lequerre, T. Management of infusion reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis or spondyloarthritis: experience from an immunotherapy unit of rheumatology / T. Lequerre, O. Vittecoq, N. Klemmer // *J Rheumatol.* – 2006. – Vol. 7. – P. 1307–14.
164. Levy, G. Clinical pharmacokinetics of salicylates: a re-assessment / G. Levy // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 1980. – Vol. 10. – P. 285S–290S.
165. Libretti, A. Lipid profile during antihypertensive treatment. The SLIP Study Group. Study on Lipids with Isoptin Press / A. Libretti, M. Catalano // *Drugs.* – 1993. – Vol. 46, Suppl. 2. – P. 16–23.
166. Lipid profiles in untreated patients with rheumatoid arthritis / Y. Park, S. Lee, C. Suh et al. // *J. Rheumatol.* – 1999. – Vol. 26. – P. 1701–1704.
167. Lipids and inflammation: serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis / V.P. Van Halm, M.M. Nielen, M.T. Nurmohamed et al. // *Ann Rheum Dis.* – 2007. – Vol. 66. – P. 184–8.

168. Lonn, E. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE) / E. Lonn, S. Yusuf, V. Dzavik // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103, N 7. – P. 919–925.

169. Lopez-Longo, F.J. Association between anticyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis / F.J. Lopez-Longo, D. Oliver-Minarro, I. de la Torre I. // *Arthr Rheum*. – 2009. – Vol. 61. – P. 419–24.

170. Lp(a) lipoprotein and lipids in patients with rheumatoid arthritis: serum levels and relationship to inflammation / Dursunoglu D., Ervengul H., Polat B. et al. // *Rheumatol. Int*. – 2005. – Vol. 25. – P. 241–255.

171. Mäki-Petäjä, K.M. Ezetimibe and simvastatin reduce inflammation, disease activity and aortic stiffness and improve endothelial function in rheumatoid arthritis / K.M. Mäki-Petäjä, A.D. Booth, F.C. Hall // *JACC*. – 2007. – Vol. 9 – P. 852–8.

172. Mancia, G. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation / G. Mancia, A. Zanchetti, E. Agabiti-Rosei // *Circulation*. – 1997. – Vol. 95, N 6. – P. 1464–70.

173. Mancini, GB.J. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) study / GB.J. Mancini, G.C. Henry, C. Macaya // *Circulation*. – 1996. – Vol. 94. – P. 258–65.

174. Marceau, F., Hess J., Bachvarov D. Further pharmacological evaluation of a novel synthetic peptide bradykinin B2 receptor agonist / F. Marceau, J. Hess, D. Bachvarov // *Pharmacol. Rev*. – 1998. – Vol. 50. – P. 357–386.

175. Markers of inflammation are negatively correlated with serum leptin in rheumatoid arthritis / C. Popa, M. Netea, T. Radstake et al. // *Ann. Rheum. Dis*. – 2005. – Vol. 64. – P. 303–305.

176. McDonagh, J.E. Compound heterozygosity for the shared epitope and the risk and severity of rheumatoid arthritis in extended pedigrees / J.E. McDonagh, A. Dunn, W. Oilier, D.J. Wolker // *Br. J. Rheumatol.* – 1997. – Vol. 36. – P. 322–327.

177. McNally, P.G. Pathophysiology of cyclosporine A nephrotoxicity: Experimental and clinical observations / P.G. McNally, J. Feehally // *Nephrol Dial Transplant.* – 1992. – Vol. 7. – P. 791–804.

178. Menard, J. Angiotensin-converting enzyme inhibitors / J. Menard, A.A. Patchett // *Adv. Protein Chem.* – 2001. – Vol. 56. – P. 13–75.

179. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study / H.K. Choi, M.A. Hernan, J.D. Seeger et al. // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359, N 9313. – P. 1173–7.

180. Meune, C., Touze E., Trinquart L. et al. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies / C. Meune, E. Touze, L. Trinquart // *Rheumatology.* – 2009. – Vol. 48, N 10. – P. 1309–1313.

181. Micha, R. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease / R. Micha, F. Imamura, M. Wyler von Ballmoos // *Am. J. Cardiol.* – 2011. – N 108. – P. 1362–1379.

182. Mingyong, L Cerebrovascular Reserve may be a More Accurate Predictor of Stroke than Degree of ICA or MCA Stenosis / L. Mingyong, L. Zhou // *Med Sci Monit.* – 2014. – Vol. 20. – P. 2082–2087.

183. Miura, H. Flow-induced dilation of human coronary arterioles important role of Ca²⁺-activated K⁺ channels / H. Miura, R.E Wachtel, Y Liu // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 1992–1998.

184. Mogensen, C.E. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study / C.E. Mogensen, S. Neldam, I. Tikkanen // *BMJ.* – 2000. – Vol. 321, N 7274. – P. 1440–1444.

185. Morrison, A. Systematic review of trials of the effect of continued use of oral non-selective NSAIDs on blood pressure and hypertension / A. Morrison, D.R. Ramey, J. van Adelsberg, D.J. Watson // *Curr Med Res Opin.* – 2007. – Vol. 23. – P. 2395–2404.

186. Myasoedova, E. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: a step forward / E. Myasoedova, S. E. Gabriel // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2010. – Vol. 22, N 3. – P. 342–347.

187. Naranjo, A. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study / A. Naranjo, T. Sokka, M.A. Descalzo // *Arthritis Res. Ther.* – 2008. – Vol. 10, N 2. – P. R30.

188. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch et al. // *Lancet.* – 1992. – Vol. 340. – P. 1111–1115.

189. Nurmohamed, M., Dijkmans B. Dyslipidemia, statins and rheumatoid arthritis / M. Nurmohamed, B. Dijkmans // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009. – Vol. 68 – P. 453–455.

190. Nurmohamed, M.T. Atherogenic lipid profiles and its management in patients with rheumatoid arthritis / M. T. Nurmohamed // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2007. – Vol. 3, N 6. – P. 845–852.

191. Oku, N. Hemodynamic influences of losartan on the brain in hypertensive patients / N. Oku, K. Kitagawa, M Imaizumi // *Hypertens Res.* – 2005. – Vol. 28, N 1. – P. 43–9.

192. Olesen, S.P. Haemodynamic shear stress activates a K⁺ current in endothelial cells / S.P. Olesen, D.E. Clapham, P.F Davies // *Nature* – 1988. – Vol. 331. – P. 168–170.

193. Oliveira, G.H. Novel serologic markers of cardiovascular risk / G. H. Oliveira // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2005. – Vol. 7 (2). – P. 148–154. O1.

194. Palinski, W. Immunomodulation: a new role for statins? / W. Palinski // *Nature Med.* – 2000. – Vol. 12. – P. 1311–2.

195. Panoulas, V.F. Hypertension in rheumatoid arthritis / V.F. Panoulas, G.S. Metsios, A.V. Pace // *Rheumatology (Oxford).* – 2008. – Vol. 47. – P. 1286–1298.

196. Parving, H.H. Effects of ACE inhibitors on renal function in incipient and overt diabetic nephropathy / H.H. Parving // *J Diabetes Complications*. – 1996. – Vol. 10, N 3. – P. 133–135.

197. Pearson, T.A. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association / T.A. Pearson, G.A. Mensah, R.W. Alexander // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 499–511.

198. Perna, A. Remuzzi A. Abnormal permeability to protein and glomerular lesions a: meta-analysis of experimental and human studies / A. Perna, A. Remuzzi // *Am J Kidney Dis*. – 1996. – Vol. 27, N 1. – P. 34–41.

199. Peters, M.J. EULAR evidence – based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis — TASK FORCE «Cardiovascular risk management in RA» / M.J. Peters [et al.] // *Ann Rheum Dis*. – 2010. – Vol. 69, N 2. – C. 325–331.

200. Pohl, U. Crucial role of the endothelium in the vasodilator response to flow in vivo / U. Pohl, J. Holtz, R. Busse // *Hypertension*. – 1985. – Vol. 8. – P. 37–44.

201. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis / V.F. Panoulas, K.M.J. Douglas, H.J. Milionis et al. // *Rheumatology*. – 2007. – Vol. 46. – P. 1477–82.

202. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA) / M. Dougados, M. Soubrier, A. Antunez et al. // *Ann Rheum Dis*. – 2014. – Vol. 73, N 1. – P. 62–68.

203. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators / P.M. Rothwell [et al.] // *Lancet Neurology*. – 2010. – Vol. 9. – P. 469.

204. Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis / H. M. Kremers [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 50, N 11. – P. 3450–3457.

205. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* – 2001. – Vol. 358. – P. 1033–1041.

206. Redefining overweight and obesity in rheumatoid arthritis patients / A. Stavropoulos-Kalinoglou [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol. 66, N 10. – P. 1316–1321.

207. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor α therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register / W G Dixon, K D Watson, M Lunt et al. // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 56, N 9. – P. 2905–2912.

208. Regoli, D. Bradykinin receptors and their antagonists / D. Regoli, S. N. Allogho, A. Rizzi // *Eur. J. Pharmacol.* – 1998 – Vol. 348, N 1. – P. 10.

209. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy / K. Maki-Petaja, F.C. Hall, A.D. Booth et al. // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114. – P. 1184–92.

210. Rheumatoid arthritis is preceded by a preclinical phase, characterized by increased C-reactive protein levels and a more atherogenic lipid profile / M.J. Nielen, van Halm, M.T. Numohamed et al. // *Arthr Rheum.* – 2003. – Vol. 48. – P. 344–50.

211. Rose, D.M. Integrin modulation and signaling in leukocyte adhesion and migration / D.M. Rose, R. Alon, M.N. Ginsberg // *Immunol Rev.* – 2007. – Vol. 218. P. 126–134.

212. Rosenson, R.S. Inhibition of proinflammatory cytokine production by pravastatin / R.S. Rosenson, C.C. Tangney, L.C. Casey // *Lancet.* – 1999. – Vol. 353. – P. 983–984.

213. Rosenthal, T. Role of calcium channel blocker in the future, in view of the INSIGHT Study / T. Rosenthal // *Kidney Int.* – 2002. – Vol. 62, Suppl. 82. – P. 32–37.

214. Rostagno, C. Effects of calcium channel blockers on platelet aggregation and thromboxane A₂ formation: an in vivo double blind randomized study / C. Rostagno, D. Prisco, R. Paniccia // *Thromb Res.* – 1990. – Vol. 59. – P. 531–539.

215. Rovo, S., Alaimo G., Abrignani M.G. Noninvasive blood pressure monitoring evaluation of verapamil slow-release 240-mg antihypertensive effectiveness / S. Rovo, G. Alaimo, M.G. Abrignani // *J. Cardiovasc. Pharm.* – 1989. – Vol. 13, Suppl. 4. – P. S38–S41.

216. Ruggenti, P. For the Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing Microalbuminuria in Type 2 Diabetes / P. Ruggenti, A. Fassi, A.P. Ilieva // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – N. 351. – P. 1941–1951.

217. Sattar, N. Effects of tumor necrosis factor blockade on cardiovascular risk factors in psoriatic arthritis: a double-blind, placebo-controlled study / N. Sattar, P. Crompton, L. Cherry // *Arthritis Rheum* – 2007. – Vol. 56 – P. 831–839.

218. Savoia, C. Reduction of C-reactive protein and the use of antihypertensive / C. Savoia, E.L. Schiffrin // *Vascular Health and Risk Management.* – 2007. – Vol. 3, N 6. – P. 975–983.

219. Schmieder, R.E. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double-blind studies / R.E. Schmieder, P. Martus, A. Klingbeil // *JAMA.* – 1996. – Vol. 275, N 19. – P. 1507–13.

220. Schultz, P. Inhibition of human mesangial cell proliferation by calcium channel blockers / P. Schultz, L. Raij // *Hypertension.* – 1990. – Vol. 15, Suppl. 2. – P. 176–180.

221. Scott, D.L. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide: two years follow up of a double blind, placebo-controlled trial versus sulfasalazine / D.L. Scott, J.S. Smolen, J.R. Kalden // *Ann Rheum Dis.* – 2001. – Vol. 60. – P. 913–23.

222. Sihnoven, S. Mortality in patients with rheumatoid arthritis treated with low-dose oral glucocorticoids. A population-based cohort study / S. Sihnoven, M. Korpela, J. Mustonen // *J Rheumatol.* – 2006. – Vol. 33. – P. 1740–6.

223. Smith, A.C. Differential effects of calcium channel blockers on size selectivity of proteinuria in diabetic glomerulopathy / A.C. Smith, R. Toto, G.L. Bakris // *Kidney Int.* – 1998. – Vol. 54. – P. 889–896.

224. Speders, S. Efficacy and safety of verapamil SR 240 mg in essential hypertension: results of a multicentric phase IV study / S. Speders, J. Sosna, A. Schumacher // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1989. – Vol. 13, Suppl. 4. – P. 47–49.

225. Stanisavljevic, S. Angiotensin I-converting enzyme inhibitors block protein kinase C epsilon by activating bradykinin B1 receptors in human endothelial cells / S. Stanisavljevic, T. Ignjatovic, V. Brovkovich // *Mol. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 66. – P. 1310–1316.

226. Stassen, J.A. Randomized double blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension / J.A. Stassen, R. Fagard, L. Thijs // *Lancet.* – 1997. – Vol. 350. – P. 754–764.

227. Statins as a newly recognized type of immunomodulator / B. Kwak, F. Mulhaupt, S. Myit, F. Mach // *Nat Med.* – 2000. – Dec. Vol. 6. – P. 1399–1402.

228. Subissi, A. Preclinical Profile of Zofenopril: An angiotensin converting enzyme inhibitor with peculiar cardioprotective properties / A. Subissi, S. Evangelista, A. Giachetti // *Cardiovascular. Drug Reviews.* – 1999. – Vol. 17, N 2. – P. 115–33.

229. Sweeney, C. Interactions of the endothelium and mesangium in glomerular injury / C. Sweeney, P. Shultz, L. Raji // *J Am Soc Nephrol.* – 1990. – Vol. 1, Suppl. – P. 13–20.

230. Sympathetic activity, assessed by power spectral analysis of heart rate variability, in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension / R.H. Fagard, K. Stolarz, T. Kuznetsova et al. // *Hypertens.* – 2007. – Vol. 25, N 11. – P. 2280–2285.

231. Targeting cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: a dual role for statins / R. Bisioendial, E. Stroes, J. Kastelein, P. Tak // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2010. – Vol. 6, N 3. – P. 157–164.

232. Terpstra, W.F. Effects of amlodipine and lisinopril on intima-media thickness in previously untreated, elderly hypertensive patients (the ELVERA trial) / W.F. Terpstra, J.F. May, A.J. Smit // *J Hypertens.* – 2004. – Vol. 22, N 7. – P. 1309–16.

233. Terpstra, W.F. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial / W.F. Terpstra, J.F. May, A.J. Smit // *J Hypertens* – 2001. – Vol. 19, N 2. – P. 303–9.

234. The European Network for Noninvasive Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent, J. Cockcroft, L. Van Bortel et al. // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27, N 21. – P. 2588–2605.

235. The HOPE Study Investigators. Effects of an angiotensin–converting enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction, and stroke in high–risk patients. – *N Engl J Med.* – 2000. – Vol. 342. – P. 145–53.

236. The verapamil in hypertension and atherosclerosis study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness / A. Zanchetti, E.A. Rosei, C.D. Palu et al. // *J Hypertens.* – 1998. – Vol. 16. – P. 1667–1676.

237. Tomasson, G. The effect of rheumatoid factor on mortality and coronary heart disease / G. Tomasson, T. Aspelund, T. Jonsson // *Ann Rheum Dis* – 2010. – Vol. 69, N. 9. – P. 1649–54.

238. Touboul, P.J. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006 / P.J. Touboul, M.G. Hennerici, S. Meairs S // *Cerebrovasc Dis.* – 2007. – Vol. 23, N 1. – P. 75–80.

239. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis / P. H. Dessen [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2005. – Vol. 32 (3). – P. 435–442.

240. Turesson, C. Increased stiffness of the abdominal aorta in women with rheumatoid arthritis / C. Turesson, L. Jacobsson, A. Ryde // *Rheumatology*. – 2005. – Vol. 44. – P. 896–901.

241. Tzoulaki, I. C-reactive protein, interleukin-6, and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population: Edinburgh Artery Study / I. Tzoulaki, G.D. Murray, A.L. Lee // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112, N 7. – P. 976–983.

242. Unger, T. Converting enzyme inhibitors / T. Unger, P. Gohlke, M.G., Gruber // *Handbook of Experimental Pharmacology* / edited by D. Ganten, P.J. Mulrow. – Berlin/Heidelberg : Springer Verlag, 1990. – P. 377–481.

243. Van Halm, V.P. Rheumatoid arthritis versus type 2 diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study / V.P. Van Halm, M.-J. Peters, A.E. Voskuyl // *Ann Rheum Dis*. – 2009. – Vol. 68. – P. 1395–400.

244. Van Merode, T. The effect of verapamil on carotid artery distensibility and cross-sectional compliance in hypertensive patients / T. Van Merode, L. Van Bortel, F.A. Smeets // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1990 Jan. – Vol. 15. N 1. – P. 109–113.

245. Vlammer, A.J. Angiotensin-converting enzyme inhibition improves vascular function in rheumatoid arthritis / A.J. Vlammer, I. Sudano, F. Hermann // *Circul.* – 2008. – Vol. 117. – P. 2262–9.

246. Wang, C.H. C-reactive protein upregulates angiotensin type I receptors in vascular smooth muscle / C.H. Wang, S.H. Li, R.D. Weisel // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 1783–90.

247. Wasserman, M.J., Weber D.A., Guthrie J.A. Infusion-related reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis in a clinical practice setting: relationship to dose, antihistamine pretreatment, and infusion number / M.J. Wasserman, D.A. Weber, J.A. Guthrie // *J Rheumatol.* – 2004. – Vol. 10. – P. 1912–7.

248. Wbelton, A. Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients 65 years of age with systemic hypertension and osteoarthritis / A. Wbelton, W. White, A.E. Bello A E // *Am J Cardiol.* – 2002. – Vol. 90. – P. 959–63.

249. Wei, L. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease / L. Wei, T.M. MacDonald, B.R. Walker // *Ann Intern Med.* – 2004. – Vol. 141. – P. 764–70.

250. Weidmann, P. Therapeutic efficacy of different antihypertensive drugs in human diabetic nephropathy: An updated metanalysis / P. Weidmann, M. Schneider, L. Bohlen // *Nephrol Dial Transplant.* – 1995. – Vol. 10, Suppl. 9. – P. 39–45.

251. Weir, M. Impact of age, race, and obesity on hypertensive mechanism and therapy / M. Weir // *Amer. J. Med.* – 1991. – Vol. 90, Suppl. 5A. – P. 3S–I4S.

252. Weir, M. Nocturnal reduction of blood pressure and the antihypertensive response to a diuretic or angiotensin converting enzyme inhibitor in obese hypertensive patients. TROPHY Study Group / M. Weir, E. Reisin, B. Falkner // *Am J Hypertens.* – 1998. – Vol. 11, N 8, Pt 1. – P. 914–20.

253. White, D. Atherogenic lipid profiles in rheumatoid arthritis / D. White, S. Fayed, A. Doube // *N. Z. Med. J.* – 2006. – Vol. 119, N 1240. – P. 2125.

254. Wiseman S.J. Cerebrovascular Disease in Rheumatic Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis / S.J. Wiseman, S.H. Ralston, J.M. Wardlaw // *Stroke.* – 2016. – Vol. 47, N 4. – P. 943-50.

255. Wellberg-Jonsson, S. Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease onset / S. Wellberg-Jonsson, H. Johansson, M-L. Whman // *J. Rheumatol.* – 1999. – N 26. – P. 2562–2571.

256. Yoo, W. Dyslipoproteinemia in patients with active rheumatoid arthritis: effects of disease activity, sex, and menopausal status on lipid profiles / W. Yoo // *J. Rheumatol.* – 2004. – Vol. 31. – P. 1746–1753.

257. Yoshizawa, Y.T. Brachioankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index (CAVI) / Y.T. Yoshizawa, M.S. Yamaguchi, S. Konno S // *Biomed Pharmacother.* – 2004. – Vol. 58, Suppl. – P. 95–98.

258. Zanchetti, A. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study

on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, doubleblind, long-term trial / A. Zanchetti, M.G. Bond, M. Hennig // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 2422–2427.

259. Zanchetti, A. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS - a randomized double-blind trial / A. Zanchetti, G. Crepaldi, M.G. Bond // *Stroke*. – 2004, – Vol. 35, N 12. – P. 2807–2812.

260. Zeitler, H. Cell cycle arrest in G0/ G1 phase of growth factor induced endothelial cell proliferation by various calcium channel blockers / H. Zeitler, Y. Ko, B. Glodny // *Cancer Detect Prev*. – 1997. – Vol. 21, N 4. – P. 332–339.

261. Ziemann, S. J. Mechanisms, pathophysiology and therapy of arterial stiffness / S. J. Ziemann // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. – 2005. – Vol. 25. – P. 932–943.