

На правах рукописи

АНИСИМОВА ЕЛЕНА АЛЕКСЕЕВНА

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОНОТЕРАПИИ
БЛОКАТОРАМИ АНГИОТЕНЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ
И КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТОНИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

14.01.05 – кардиология
14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт кардиологии», г. Томск

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Мордовин Виктор Федорович

Научный консультант:

кандидат медицинских наук

Реброва Наталья Васильевна

Официальные оппоненты:

Смирнова Ирина Николаевна,

доктор медицинских наук,
Федеральное государственное бюджетное
учреждение Сибирский Федеральный
научно-клинический центр Федерального
медико-биологического агентства России,
терапевтическое отделение, руководитель

Яхонтов Давыд Александрович,

доктор медицинских наук, профессор,
Федеральное государственное
образовательное учреждение высшего
образования «Новосибирский
государственный медицинский
университет» Министерства
здравоохранения России, кафедра
фармакологии, клинической фармакологии
и доказательной медицины, профессор
кафедры

Ведущая организация:

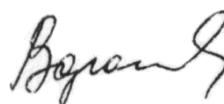
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Барнаул).

Защита состоится «__» _____ 2017 г. в «__» часов на заседании диссертационного совета Д 002.279.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по адресу 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» и на сайте <http://www.tnimc.ru/>

Автореферат разослан «__» _____ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор



Ворожцова И.Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое воспалительное ревматическое заболевание, ассоциированное с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ранней кардиоваскулярной смертностью. Метаанализ 17 проспективных исследований (n = 92000) свидетельствует о повышении уровня сердечно-сосудистой смертности при РА на 60% по сравнению с общей популяцией [Meune C., 2009], и на сегодняшний день отсутствует тенденция к ее снижению.

Риск развития ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда при РА выше в 1,4–4 раза, хронической сердечной недостаточности – в 1,5–2,6 раза, мозгового инсульта – в 1,7–2,7 раза по сравнению с общей популяцией [R. Sakai, 2015]. Установлено, что нарушение цереброваскулярной реактивности (ЦВР) сопровождается увеличением риска повторных ишемических атак головного мозга [Сергиенко В.Б., 2006]. В связи с чем, изучение ЦВР у данной категории больных позволит на доклинической стадии выявлять начальные проявления недостаточности мозгового кровообращения и ранние формы дисциркуляторной энцефалопатии. Детальное изучение характеристики регуляторных и приспособительных механизмов мозгового кровообращения, то есть оценки цереброваскулярной реактивности, позволит разработать профилактические и лечебные мероприятия, снизив количество инсультов, транзиторных ишемических атак у пациентов с сочетанием артериальной гипертензией (АГ) и РА.

Увеличение сердечно-сосудистого риска в популяции больных РА не удастся объяснить только традиционными факторами. Его нарастание отмечено уже в дебюте заболевания и ассоциировано с серопозитивностью по ревматоидному фактору (РФ) и/или с гиперпродукцией антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [Gerli R., 2008].

Предполагается, что РА является независимым фактором риска развития ишемической болезни сердца, а раннее ускоренное развитие атеросклероза и его осложнений расценивается как одно из системных проявлений РА [Innala L., 2016]. Это обусловлено сходными иммуновоспалительными механизмами, лежащими в основе патогенеза РА и атеросклероза [Насонов Е.Л., 2002].

АГ наряду с другими факторами риска является предиктором сердечно-сосудистой смертности при РА [Panoulas V.F., 2008]. Распространенность АГ у больных с РА варьирует от 18 до 70,5% [Никитина Н.М., 2008]. До сих пор до конца не изучены механизмы формирования АГ при РА. К возможным причинам повышения артериального давления (АД) при РА относят наличие хронического воспаления и аутоиммунных нарушений, составляющих основу патогенеза заболевания, метаболические нарушения, гиподинамию, генетические факторы и использование противоревматических препаратов с потенциально гипертензивными эффектами [Panoulas V.F., 2008].

Высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при РА является веским основанием для раннего назначения антигипертензивной терапии. Как известно, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов к

ангиотензину II (БРА) снижают риск развития ССО, замедляют прогрессирование атеросклероза, оказывают нефропротективное и противовоспалительное действие [Nissen S.E. et al., 2004]. Плейотропные эффекты этих препаратов могут положительно влиять на течение РА, что делает их предпочтительными при лечении АГ у больных РА.

Блокаторы кальциевых каналов (БКК) также занимают важное место в лечении АГ у больных РА. Они обладают антиатеросклеротическим (INSIGHT, VHAS, ELSA), нефропротективным, антиоксидантным и противовоспалительным [Zanchetti A. et al., 2002] действием, метаболически нейтральны и благоприятны при синдроме Рейно.

Однако в связи с частым и регулярным приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и глюкокортикостероидов (ГКС) возможно ослабление эффективности антигипертензивных препаратов при РА [Мареев В.Ю., 2003]. Только действие антагонистов кальция напрямую не связано с влиянием на каскад синтеза простаглицлина и сосудорасширяющих пептидов [Ежов М.В., 2009]. По данным литературы эти препараты сохраняют антигипертензивную эффективность при сочетании с НПВП [Каратеев А.Е., 2009].

До конца не изучены эффективность, гипотензивный эффект приема БКК и БРА на фоне комплексной антиревматической терапии. Высокая частота АГ при РА требует проведения агрессивного скрининга и тщательного контроля АД с более низким порогом назначения антигипертензивной терапии. Отсутствуют рекомендации по лечению АГ и преимущественному выбору различных классов антигипертензивных препаратов у больных РА.

В настоящее время отсутствуют сведения о состоянии ЦВР у пациентов с АГ и РА, а также влияние БКК амлодипина и БРА валсартана на ее показатели у данной категории больных.

Цель работы

Изучить в сравнительном аспекте антигипертензивную эффективность терапии блокаторами рецепторов к ангиотензину II валсартана и медленных кальциевых каналов амлодипина, оценить ее влияние на цереброваскулярную реактивность, сосудистую жесткость и функцию эндотелия у больных АГ в сочетании с РА.

Задачи исследования

1. В рамках открытого, рандомизированного, контролируемого, сравнительного 6-месячного исследования в параллельных группах изучить эффективность и переносимость терапии валсартаном, амлодипином у больных АГ в сочетании с РА.

2. Изучить цереброваскулярную реактивность в гипероксической и гиперкапнической пробах у больных АГ в сочетании с РА с помощью транскраниального цветового дуплексного сканирования средних мозговых артерий (СМА).

3. Изучить влияние терапии блокаторами рецепторов АТ II валсартана и медленных кальциевых каналов амлодипина на вазомоторную реактивность

сосудов головного мозга и структурно-функциональное состояние брахиоцефальных артерий у больных АГ в сочетании с РА.

4. Изучить влияние валсартана и амлодипина на суточный профиль АД, артериальную жесткость и эндотелиальную функцию у больных АГ в сочетании с РА.

Научная новизна

В рамках открытого, рандомизированного, контролируемого, сравнительного 6-месячного исследования в параллельных группах впервые было проведено сравнение эффективности и переносимости терапии валсартаном и амлодипином и ее влияния на цереброваскулярную реактивность, структурно-функциональное состояние магистральных артерий у больных АГ в сочетании с РА.

Впервые установлена высокая частота нарушения ауторегуляции мозгового кровотока у пациентов с сочетанием АГ и РА в виде снижения способности к вазодилатации и констрикции мозговых артерий. Показана взаимосвязь между измененной ЦВР в гиперкапнической пробе и увеличенной сосудистой жесткостью и эндотелиальной дисфункцией у пациентов с АГ в сочетании с РА.

Впервые доказано положительное влияние длительной 6-месячной терапии валсартаном на измененные ЦВР в гиперкапнической пробе и артериальную ригидность у пациентов с АГ и РА. Валсартан не оказывает влияние на эндотелийзависимую и эндотелийнезависимую вазодилатацию плечевой артерии у пациентов с данными коморбидными состояниями.

Впервые установлено, что высокая антигипертензивная эффективность длительной терапии амлодипином улучшает эластические свойства артерий, но не приводит к улучшению ЦВР и функции эндотелия у пациентов с АГ и РА.

Научно-практическая значимость

Разработаны практические рекомендации по рациональному применению валсартана и амлодипина у больных АГ в сочетании с РА. Показано, что 6-месячная терапия среднетерапевтическими дозами валсартана и амлодипина обладает высокой антигипертензивной эффективностью у пациентов с сочетанием АГ и РА. Выявленная высокая частота нарушения цереброваскулярной реактивности у пациентов с сочетанием АГ и РА требует проведения транскраниальной доплерографии средних мозговых артерий для раннего выявления дезадаптации мозгового кровотока и оценки влияния на нее антигипертензивной терапии. Установлено, что терапия валсартаном может быть использована для коррекции нарушения ауторегуляции мозгового кровотока у пациентов с АГ и РА. Длительное применение валсартана и амлодипина корригирует исходно повышенную артериальную ригидность у пациентов с АГ и РА.

Методология и методы исследования

Методологической базой проведенного исследования послужили труды отечественных и зарубежных авторов в области изучения коморбидных

заболеваний – АГ и РА, влияния сочетанной патологии на увеличение риска сердечно-сосудистой смертности и эффективности антигипертензивной терапии у данной категории больных.

Для выполнения поставленных задач были сформированы группы больных АГ в сочетании с РА. Все больные прошли стандартный объем клинических и лабораторных исследований, в том числе измерение суточного и офисного АД, изучение сосудистой жесткости, эндотелиальной функции. ЦВР оценивали с помощью транскраниальной доплерографии средних мозговых артерий с использованием гипероксической и гиперкапнической нагрузочных проб по методике, предложенной старшим научным сотрудником отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии Томского НИМЦ Т.М. Рипп и соавт., до и через 6 месяцев лечения изучаемых препаратов. Результаты исследования обработаны методами статистического анализа, позволяющими получить достоверные результаты.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Монотерапия валсартаном и амлодипином приводит к достижению целевого уровня АД у большинства больных АГ в сочетании с РА, улучшению эластических свойств сосудистой стенки, но не влияет на эндотелиальную функцию и толщину комплекса интима-медиа общих сонных артерий.

2. У больных АГ в сочетании с РА установлена высокая частота дезадаптации мозгового кровотока за счет снижения резерва вазодилатации и констрикции мозговых артерий, эндотелиальной дисфункции и повышения артериальной ригидности.

3. Терапия валсартаном обладает преимуществом перед терапией амлодипином в виду положительного влияния на цереброваскулярную реактивность у больных АГ и РА.

Внедрение в практику

Результаты работы по рациональному применению антигипертензивных препаратов у пациентов с АГ и РА используются в практической деятельности отделения АГ НИИ кардиологии Томского НИМЦ и клиниках ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Апробация работы

Основные положения диссертации представлены на: заседании IV международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, 2013); IV съезде кардиологов Сибирского федерального округа «Сибирская наука – Российской практике» (Барнаул, 2013); Российском национальном конгрессе кардиологов «Инновации и прогресс в кардиологии» (Казань, 2014); Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Инновационные подходы к эффективному контролю артериальной гипертензий» (Томск, 2014); Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2015); 25 European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection (Milan, Italy, 2015); V международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2016).

Публикации. По теме диссертации опубликована 21 научная работа, в том числе 3 статьи в рецензируемых журналах.

Личный вклад автора. Автором лично проводилось клиническое обследование пациентов на всех этапах исследования, измерение офисных цифр АД, СМАД, сосудистой жесткости, участие в проведении проб по изучению эндотелиальной функции, ЦВР, интерпретация полученных данных, статистическая обработка результатов, анализ литературных источников по теме диссертации, подготовка части научных публикаций по материалам выполненной работы.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 153 листах машинописного текста, содержит 28 таблиц, иллюстрирована 11 рисунками и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего в себя 266 источников, из них отечественных источников – 72, иностранных – 194.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для отбора пациентов использовали базы данных ревматологических отделений, стационаров и поликлиник города Томска. Всего в скрининге обследовано 116 больных с сочетанием АГ и РА, из них 78 пациентов соответствовало критериям включения в исследование. Полностью протокол исследования завершили 62 человека. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Клиническая характеристика включенных в исследование больных (n = 62), Me [Q25; Q75]

Показатель	Значение	Процент
Возраст, годы	60,5 [53,0; 64,0]	
Продолжительность АГ, годы	12,0 [8,0;19,5]	
АГ 1 степени, n (%)	12	19,4
АГ 2 степени, n (%)	50	80,6
Дислипидемия, n (%)	51	82,2
Общий холестерин, ммоль/л	6,21 [5,2;6,7]	
Атеросклероз сонных артерий со стенозом менее 40 %, n (%)	36	58,0
Ожирение I-II степени, n (%)	26	41,9
Число курящих пациентов	4	6,4
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	9	14,5
Продолжительность РА, годы	8,0 [4,0;17,5]	
Серопозитивность по РФ, n (%)	53	85,4
Серопозитивность по АЦЦП, n (%)	51	82,2
Активность РА (DAS28), усл. ед.	4,2 [2,7;4,8]	
Высокая активность РА, n (%)	12	19,3
Средняя активность РА, n (%)	28	45,1

Показатель	Значение	Процент
Низкая активность РА, n (%)	8	12,9
Ремиссия, n (%)	14	22,5
Рентгенологическая стадия I–II, n (%)	34	54,8
Рентгенологическая стадия III–IV, n (%)	28	45,1
Метотрексат, доза (мг/нед.)	10,0 [10,0;12,5]	
Преднизолон, доза (мг/сут.)	7,5 [5,0; 10,0]	
количество больных, n (%)	25	31,6
Селективные НПВП, n (%)	45	72,5
Примечание. АГ – артериальная гипертензия; РА – ревматоидный артрит; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты		

Обследование пациентов, включенных в исследование проводилось на базе отделения Артериальных гипертензий (руководитель – д-р мед. наук, профессор В.Ф. Мордовин) НИИ кардиологи Томского НИМЦ (директор – академик РАН С.В. Попов).

Критерии включения в исследование: наличие эссенциальной АГ в сочетании с РА, возраст 30–70 лет. Диагноз АГ и стратификация риска больных были установлены на основе европейских рекомендаций по лечению АГ Европейского общества гипертензий (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) (2013), диагноз РА – в соответствии с диагностическими критериями Американской коллегии ревматологов и Европейской антиревматической лиги EULAR/ACR (2008, 2010). Письменное информированное согласие пациентов на участие в исследовании.

Критерии исключения: симптоматические и злокачественная гипертензии, тяжелые нарушения функций печени и почек, хронические заболевания в обострении, тяжелые сопутствующие заболевания, наличие инсульта, тромбоэмболии легочной артерии в течение последних 6 месяцев, ИБС; нарушения ритма сердца и проводимости; ХСН II - IV функционального класса, непереносимость исследуемых препаратов в анамнезе, отсутствие согласия пациента на сотрудничество.

Дизайн исследования. Для оценки влияния длительной антигипертензивной терапии амлодипином и валсартаном на показатели суточного, офисного артериального давления, показатели жесткости сосудов, эндотелиальной функции, цереброваскулярной реактивности было проведено открытое, рандомизированное, контролируемое исследование в параллельных группах общей продолжительностью 6 месяцев.

Этапы исследования

I этап – элиминационный. На базе отделения артериальных гипертензий обследовано 116 пациентов с верифицированным диагнозом АГ и РА. Отбор пациентов для исследования осуществлялся в соответствии с критериями,

изложенными выше. Критериям включения соответствовали 78 пациентов. После подписания информированного согласия на участие в исследовании пациентам в течение 14 дней отменялась гипотензивная терапия (период «вымывания»), кроме препаратов «скорой помощи» нифедипина или каптоприла, которые пациенты принимали по требованию. Далее проводились клинические, биохимические и инструментальные исследования.

II этап – лечебный. После выполнения предусмотренных протоколом исследований проводили независимую последовательную рандомизацию пациентов с помощью таблицы случайных чисел. В 1-й группе (n = 45) назначали валсартан («Вальсакор», фирма КРКА) в дозе 40–80–160–320 мг/сут., 2-я группа (n = 33) принимала амлодипин («Тенокс», фирма КРКА) в дозе 2,5–5–10 мг/сут. Доза препаратов подбиралась индивидуально методом титрования в течение первого месяца лечения до достижения нормализации АД по данным измерения офисного и суточного мониторинга АД. Во время визитов проводились измерение офисных цифр АД и пульса, суточное мониторирование АД через 1 и 6 месяцев терапии. Через 6 месяцев лечения пациентам проводили повторные клинико-инструментальные исследования. Из 45 пациентов 1-й группы полностью терапию валсартаном в течение 6 месяцев завершили 34 пациента. По результатам офисного измерения АД и СМАД через 1 месяц терапии 11 пациентов были переведены на комбинированную терапию в связи с недостаточностью антигипертензивного эффекта монотерапии валсартана. Во второй группе полностью завершили 6-месячное лечение амлодипином 28 из 33 пациентов. Двое пациентов выбыло из-за развития побочного действия препарата, а 3 больных в связи с недостаточным антигипертензивным эффектом монотерапии амлодипином по результатам офисного измерения АД и СМАД.

За весь период наблюдения противоревматическая терапия не менялась и активность РА была стабильной.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

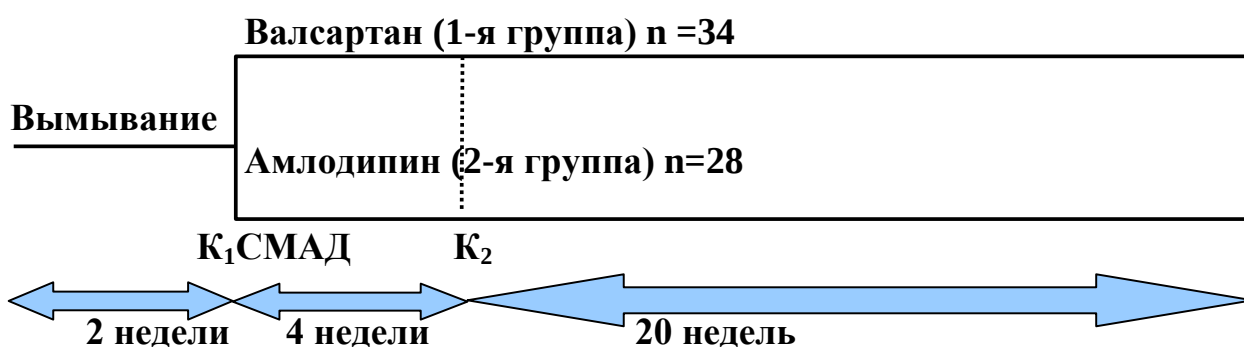


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Методы исследования

Наряду с общеклиническими методами исследования всем пациентам выполнялось:

– офисное измерение АД автоматическим стационарным измерителем АД и пульса ТМ-2654. Данное исследование проводилось на двух руках по очереди, с наложением манжеты на плечо на уровне сердца.

– суточное мониторирование АД (СМАД) с помощью системы полностью автоматического измерения давления АВРМ-04 (Meditech, Венгрия), основанной на осциллометрическом методе. Исследование проводилось в течение 24 часов на одной руке, в дневное время с интервалом в 15 минут, в ночное время – 30 минут. В исследование включались протоколы СМАД с процентом успешных измерений > 80%.

– ЦВР оценивали с помощью транскраниальной доплерографии СМА с проведением гипероксической (ингаляция кислорода, фаза вазоконстрикции) и гиперкапнической (ингаляция 4%-й смеси углекислого газа с воздухом, фаза вазодилатации), нагрузочных проб. Линейные скорости кровотока в СМА измеряли в покое, в течение 2 мин ингаляции кислорода и 3 мин восстановительного периода. Затем по этой же схеме проводили гиперкапническую пробу с вдыханием 4%-й смеси углекислого газа с воздухом. Использовали оригинальное ингаляционное устройство, обеспечивающее герметичность дыхательного контура, низкое сопротивление дыхательной системы, стабильную концентрацию подаваемой смеси. Оценивали изменение пиковой систолической скорости (V_{ps}), конечной диастолической скорости (V_{ed}), усредненной по времени максимальной скорости кровотока в СМА (ТАМАХ). Рассчитывали следующие индексы ЦВР: Коэффициент изменения скорости кровотока (КИС): абсолютный $КИС_{абс.} = V_2 / V_0$ или относительный $КИС_{отн.} = (V_2 - V_0) / V_0 * 100\%$, где V_0 – исходная ЛСК в СМА (см/с), V_2 – линейная скорость кровотока (ЛСК) через 2 минуты ингаляции газов (см/с). При проведении гипероксического теста выделяли: тип А – нормальная реакция ($КИС_{отн.} \leq -20\%$); тип В – снижение ответной реакции ($-20\% < КИС_{отн.} < 0\%$); тип С – «извращенная» реакция – отсутствие изменения или повышение ЛСК ($КИС_{отн.} \geq 0\%$). При проведении гиперкапнического теста: тип А – нормальная реакция ($50\% \leq КИС_{отн.} \leq 70\%$); тип В – снижение ответной реакции ($КИС_{отн.} < 50\%$); тип С – гиперергическая реакция – чрезмерное увеличение скорости кровотока ($КИС_{отн.} > 70\%$). Индекс реактивности (ИР) рассчитывали по формуле

$$ИР = ТАМАХ_2 / ТАМАХ_0,$$

где $ТАМАХ_2$ – ТАМАХ через 2 минуты ингаляции газов; $ТАМАХ_0$ – исходная ТАМАХ в состоянии покоя.

– для оценки податливости артерий использовали прибор VaSera (VS-1000) (Fucuda Denshi, Япония), являющийся сфигмоманометром и сфигмографом. Оценивали информативность и клиническое значение следующих показателей: скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) справа и слева (R-PWV, L-PWV), сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI)

– оценку сосудодвигательной функции эндотелия проводили с использованием пробы с реактивной гиперемией, предложенной Celermajer D. и соавт. Оценивали следующие показатели: пиковую

систолическую скорость кровотока (V_{ps} , см/с), максимальную конечную диастолическую скорость кровотока (V_{ed} , см/с), усредненную во времени максимальную скорость кровотока ($TAMAX$), индекс резистивности (RI).

– исследование структурных изменений сонных артерий проводилось на ультразвуковой диагностической системе Vivid-7 (GE) с использованием линейного датчика 10 МГц в двух проекциях. Курсор устанавливали на границе «просвет артерии-интима сосуда» и на границе «медиа-адвентиция». Изображение синхронизировали с диастолой. Оценивали толщину комплекса интима-медиа и скорость кровотока в общих сонных артериях.

Статистическая обработка полученных данных производилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 10,0. Правильность распределения выборки проверяли с помощью теста Колмогорова – Смирнова. Результаты представлены в виде $M \pm SD$ – при нормальном распределении данных, где M – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение, и в виде Me , Q_{25} ; Q_{75} – при ненормальном распределении, где Me – медиана, нижний и верхний квартили. При нормальном распределении достоверность межгрупповых различий средних величин оценивали при помощи критерия t-Стьюдента. При ненормальном распределении различия между независимыми группами определяли с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни, между зависимыми группами – критерием Вилкоксона. Для определения взаимосвязи между переменными вычисляли коэффициенты корреляции R-Спирмена. Результаты статистического анализа считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние длительной антигипертензивной терапии валсартаном и амлодипином на уровень офисного и суточного мониторинга АД

По результатам офисного измерения АД через 1 и 6 месяцев терапии валсартаном зарегистрировано статистически достоверное снижение уровня САД и ДАД (рисунок 1).

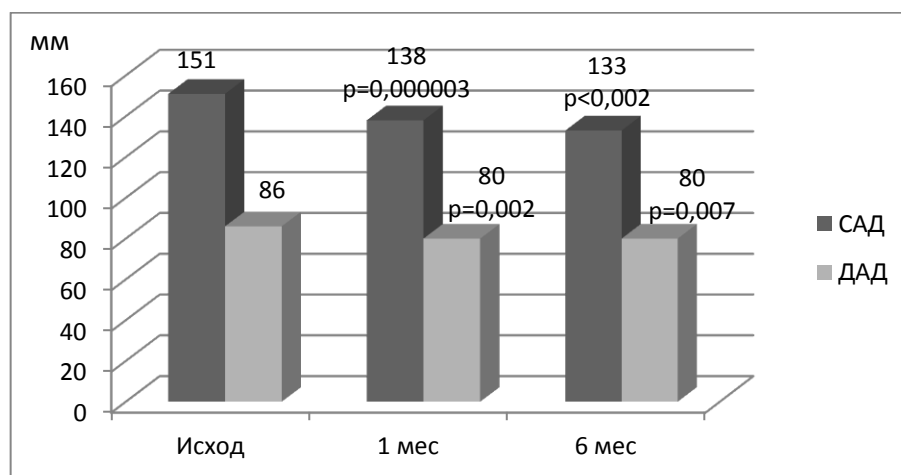


Рисунок 1 – Динамика уровней офисного систолического и диастолического АД на фоне терапии валсартаном

По результатам суточного мониторингирования АД через 4 и 24 недели терапии валсартаном отмечали достоверное снижение уровней САД, ДАД, среднего АД, пульсового АД (ПАД) за все реферируемые периоды (рисунок 2).

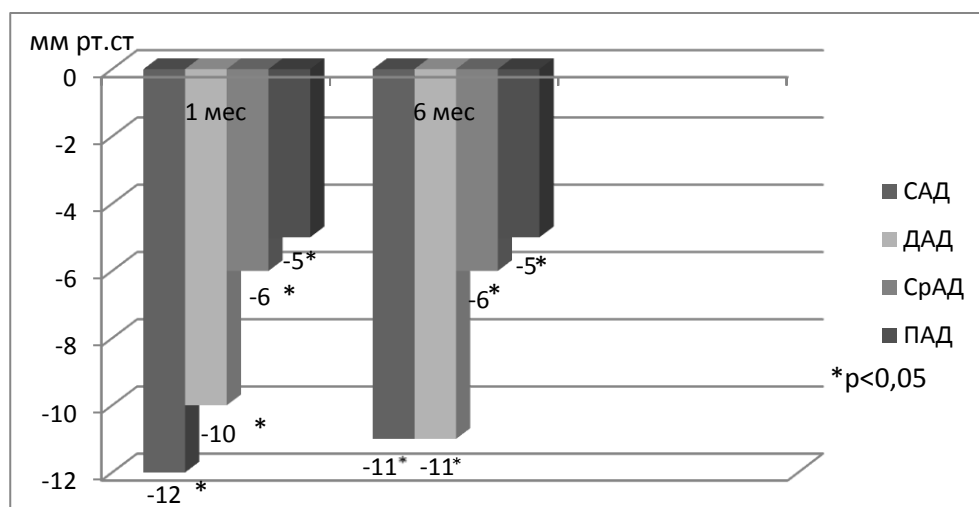


Рисунок 2 – Динамика уровней артериального давления по результатам суточного мониторингирования АД на фоне длительной терапии валсартаном

К завершению периода терапии целевой уровень АД достигли 29 (85,2%) пациентов.

По результатам офисного измерения АД на фоне длительной терапии амлодипином зарегистрировано статистически достоверное снижение уровня САД и ДАД, начиная с первого месяца лечения (рисунок 3).

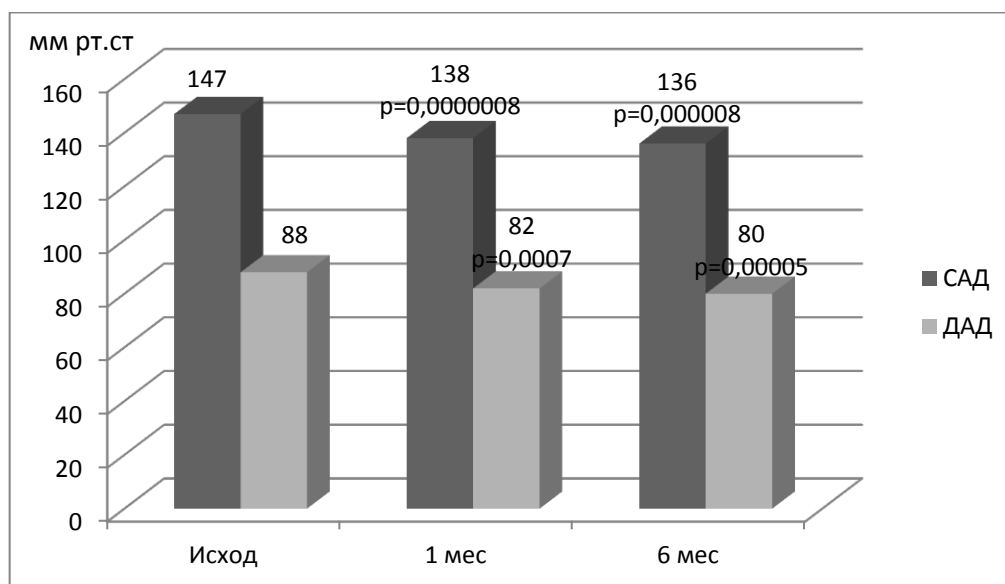


Рисунок 3 – Динамика уровней офисного систолического и диастолического АД на фоне терапии амлодипином

По результатам суточного мониторирования АД через 4 и 24 недели терапии амлодипином отмечали достоверное снижение уровней САД, ДАД, среднего АД, ПАД за все реферируемые периоды (рисунок 4).

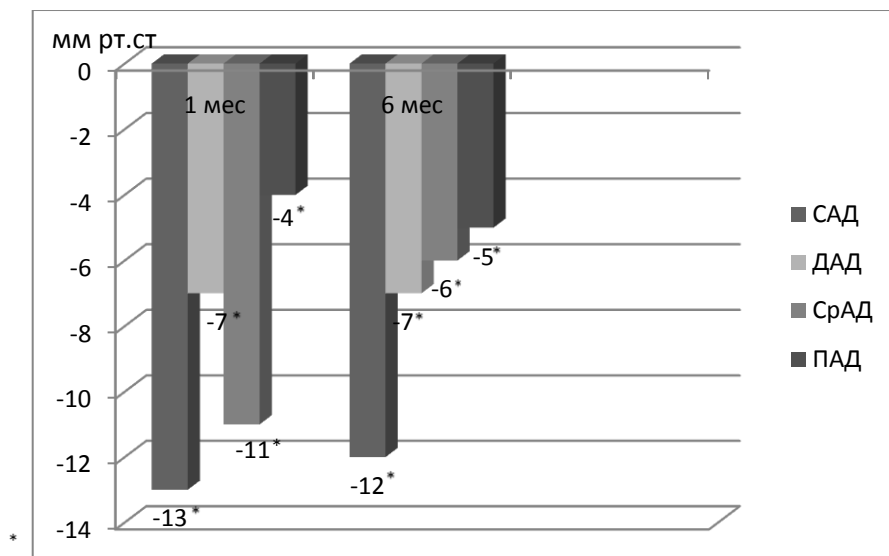


Рисунок 4 – Динамика уровней артериального давления по результатам суточного мониторирования АД на фоне длительной терапии валсартаном

К завершению периода терапии целевой уровень АД достигли 25 (89,2%) пациентов.

По результатам офисного измерения АД и СМАД выявлена сопоставимая антигипертензивная эффективность валсартана и амлодипина. При сравнительной оценке антигипертензивного действия БКК дигидропиридинового ряда амлодипина и БРА валсартана статистически значимого различия по влиянию на показатели СМАД выявлено не было.

Переносимость терапии валсартаном и амлодипином у пациентов с АГ в сочетании с РА

Развития побочного действия валсартана не отмечали. Переносимость терапии амлодипином была хуже. Из 32 пациентов, включенных в исследование у 13 (43%) пациентов наблюдали побочные эффекты терапии – тахикардию у 6 (18%), претибиальные отеки у 4 (12%), головную боль у 3(9%), покраснение лица у 1(3%) пациентов. Амлодипин отменяли у 5 пациентов.

Характеристика показателей цереброваскулярной реактивности у больных АГ в сочетании с РА до лечения

По результатам гипероксической пробы только у 17 (27%) пациентов выявлено адекватное снижение скорости кровотока в СМА на 20% и более. У 30 (49%) пациентов выявлено недостаточное снижение ЛСК. У 15 (24%) пациентов имело место парадоксальное увеличение ТАМАХ на 1–22%

(извращенная реакция). Таким образом, у больных с сочетанием АГ и РА установлено снижение резерва констрикции мозговых сосудов (рисунок 5).

В условиях гиперкапнии у 20 (32%) пациентов выявлен адекватный прирост ТАМАХ от 50 до 70% (положительная реакция), у 30 (48%) пациентов – недостаточное увеличение ТАМАХ менее 50% (снижение ответной реакции, у 12 (20%) пациентов – неадекватный ответ на гиперкапнию в виде чрезмерного прироста ТАМАХ более 70% (гиперергическая реакция). Полученные нами данные свидетельствуют о снижении резерва вазодилатации у больных АГ в сочетании с РА (рисунок 6).

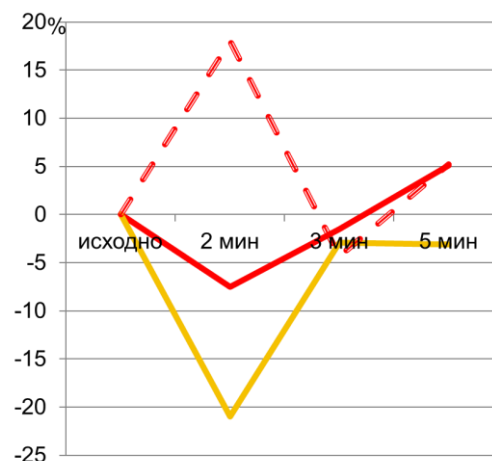


Рисунок 5 – Типы ответной реакции усредненной по времени максимальной скорости кровотока в СМА по результатам гипероксической пробы

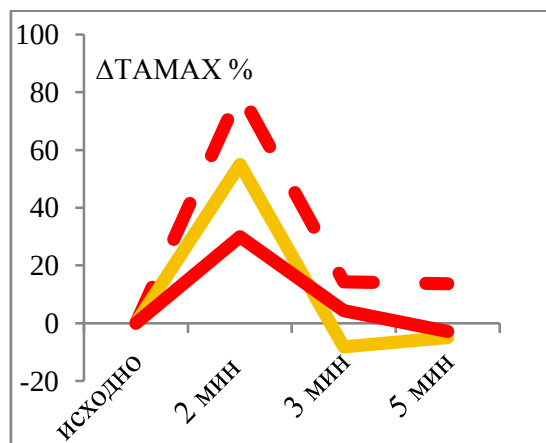


Рисунок 6 – Типы ответной реакции усредненной по времени максимальной скорости кровотока в СМА по результатам гиперкапнической пробы

При проведении корреляционного анализа выявлена прямая зависимость между нарушением ЦВР в гиперкапнической пробе и наличием нарушенной эндотелийзависимой вазодилатацией (ЭЗВД) ($r = 0,63$, $p = 0,02$), а также увеличенной жесткостью артерий ($CAVI > 9$; $r = 0,44$, $p = 0,04$).

Влияние длительной терапии валсартаном и амлодипином на цереброваскулярную реактивность у больных АГ в сочетании с РА

При изучении влияния 6-месячной терапии валсартана на цереброваскулярную реактивность у больных АГ в сочетании с РА по результатам гипероксической пробы не выявлено статистически значимых различий показателей ЦВР по сравнению с таковыми до лечения (рисунок 7).

Терапия валсартаном не влияла на частоту различных типов ответной реакции мозгового кровотока в СМА при гипероксии (рисунок 8).

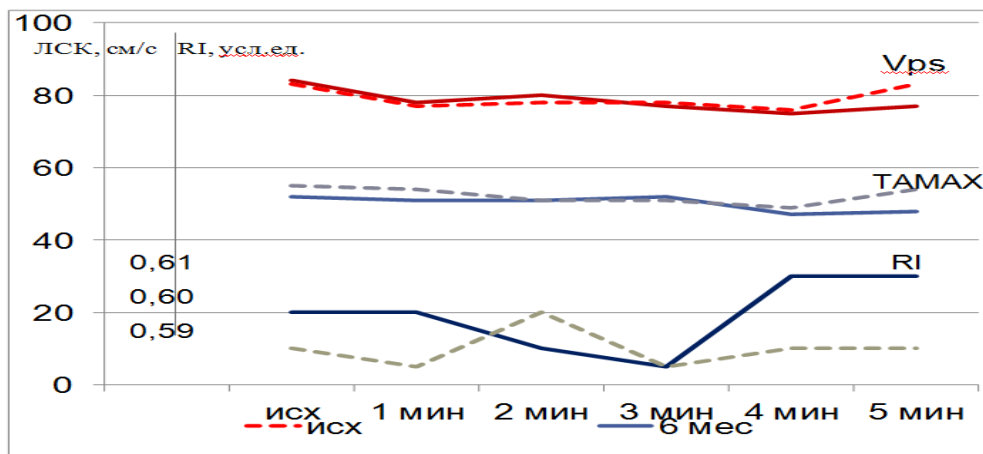


Рисунок 7 – Динамика пиковой систолической скорости (Vps), усредненной по времени максимальной скорости кровотока (TAMAX), резистивного индекса (RI) в СМА по результатам гипероксической пробы исходно и через 6 месяцев терапии валсартаном

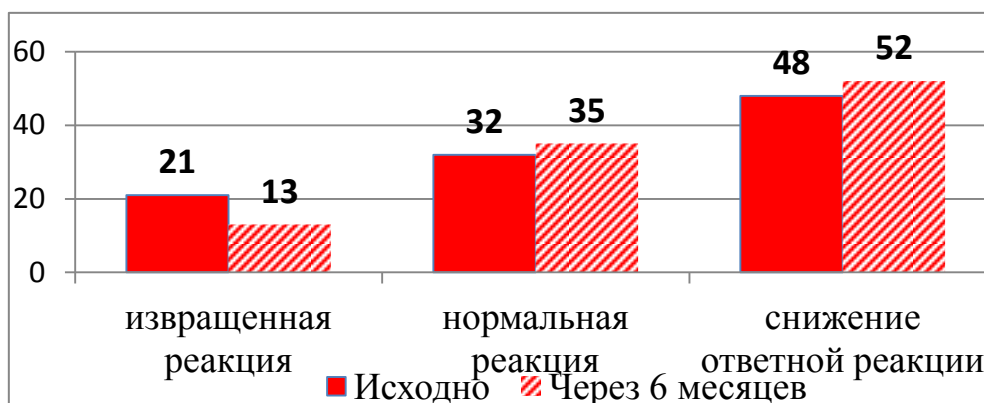


Рисунок 8 – Типы ответной реакции ЛСК в СМА при гипероксической пробе исходно и через 6 месяцев терапии валсартаном

По результатам гиперкапнической пробы через 6 месяцев терапии валсартаном выявлена нормализация восстановительного периода. Наблюдали достоверно более низкие значения пиковой систолической скорости кровотока,

усредненной по времени максимальной скорости кровотока с 3-й минуты пробы по сравнению с таковыми до лечения (рисунок 9).

Валсартан не оказывал достоверного влияния на изменение типа реакции мозгового кровотока на гиперкапнию (рисунок 10).

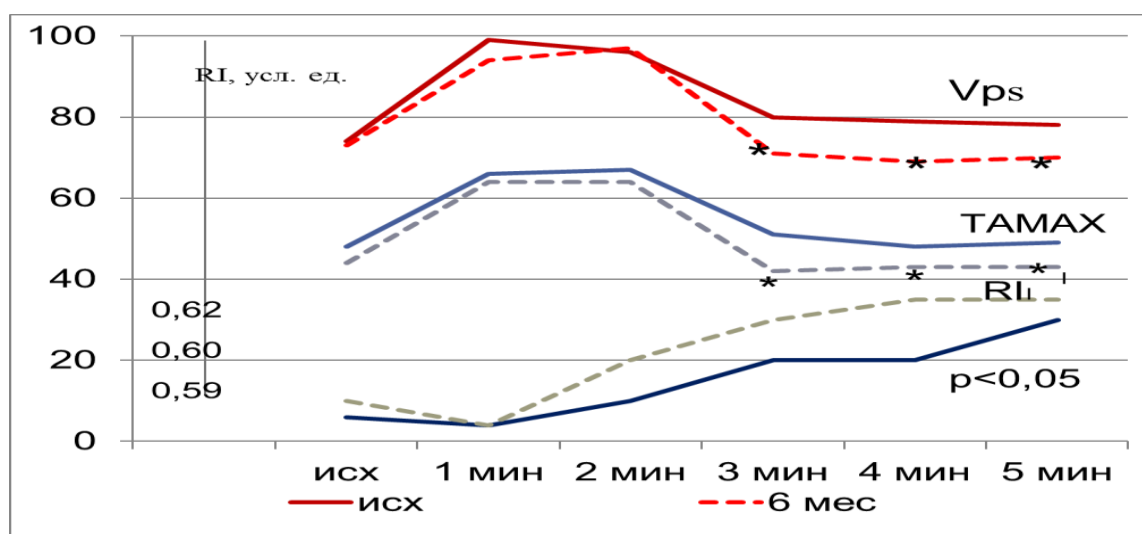


Рисунок 9 – Динамика пиковой систолической скорости, усредненной по времени максимальной скорости кровотока, резистивного индекса в СМА по результатам гиперкапнической пробы исходно и через 6 месяцев терапии валсартаном

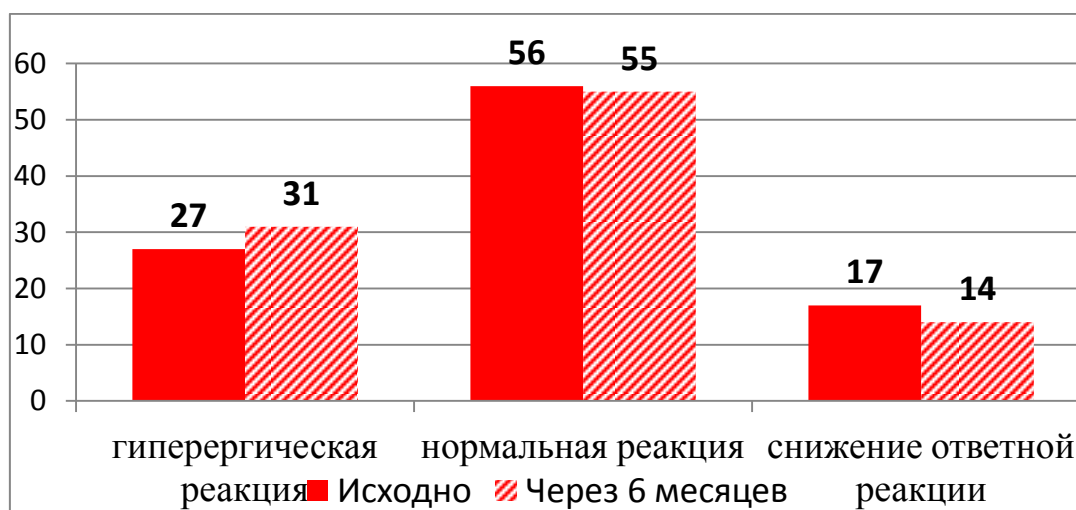


Рисунок 10 – Типы ответной реакции ЛСК в СМА при гиперкапнической пробе исходно и через 6 месяцев терапии валсартаном

При изучении влияния 6-месячной терапии амлодипина на цереброваскулярную реактивность у больных АГ в сочетании с РА по результатам гипероксической пробы не выявлено статистически значимых различий показателей ЦВР по сравнению с таковыми до лечения (рисунок 11).

Через 6 месяцев терапии амлодипином наблюдали недостоверное изменение количества больных с разными типами ответной реакции мозгового кровотока (рисунок 12).

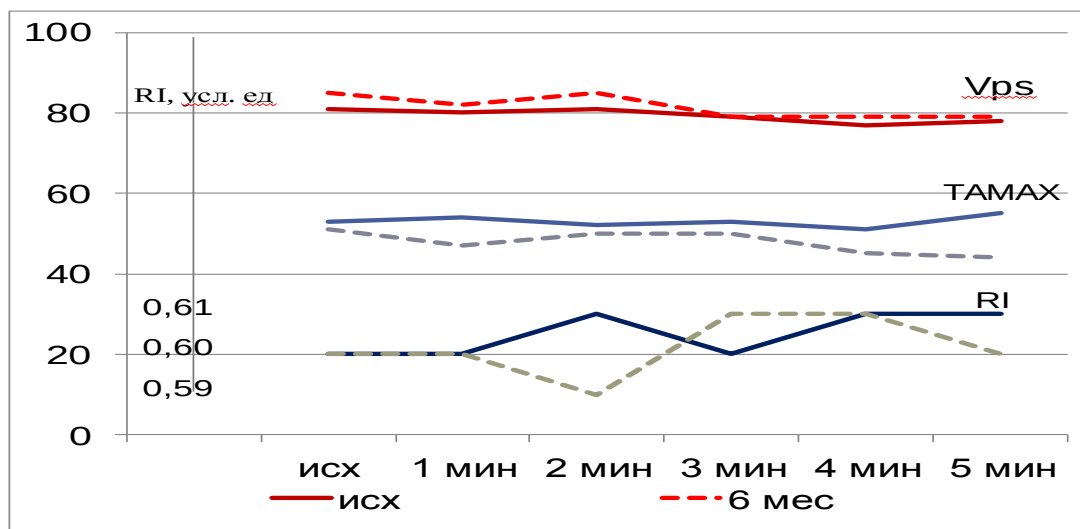


Рисунок 11 – Динамика пиковой систолической скорости, усредненной по времени максимальной скорости кровотока, резистивного индекса в СМА по результатам гипероксической пробы исходно и через 6 месяцев терапии амлодипином

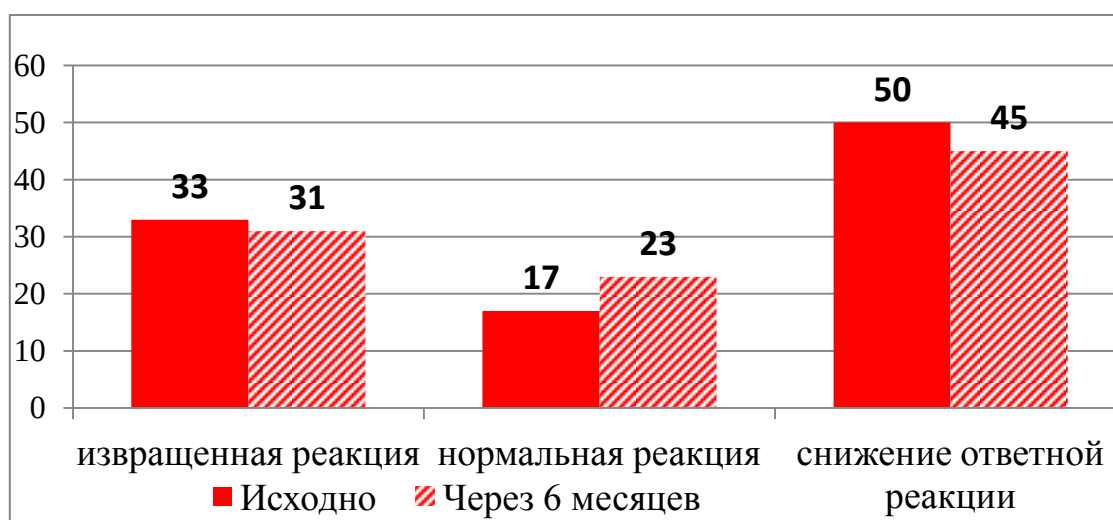


Рисунок 12 – Типы ответной реакции ЛСК в СМА при гипероксической пробе исходно и через 6 месяцев терапии амлодипином

При проведении гиперкапнической пробы через 6 месяцев терапии амлодипином не наблюдали улучшение цереброваскулярной реактивности (рисунок 13).

Амлодипин не оказывал достоверного влияния на изменение типа реакции на гиперкапнию (рисунок 14).

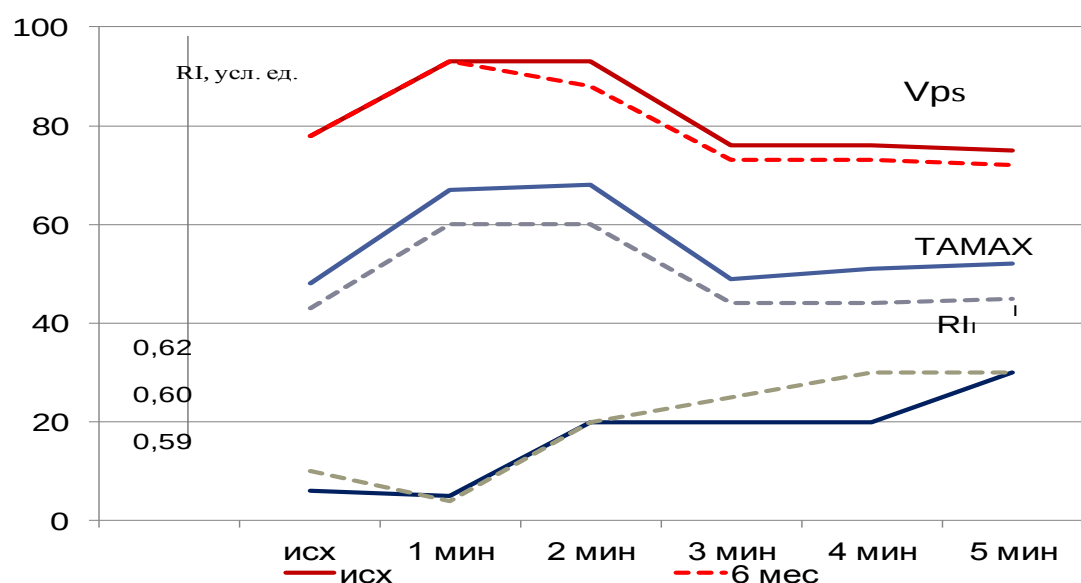


Рисунок 13 – Динамика пиковой систолической скорости, усредненной по времени максимальной скорости кровотока, резистивного индекса в СМА по результатам гиперкапнической пробы исходно и через 6 месяцев терапии амлодипином

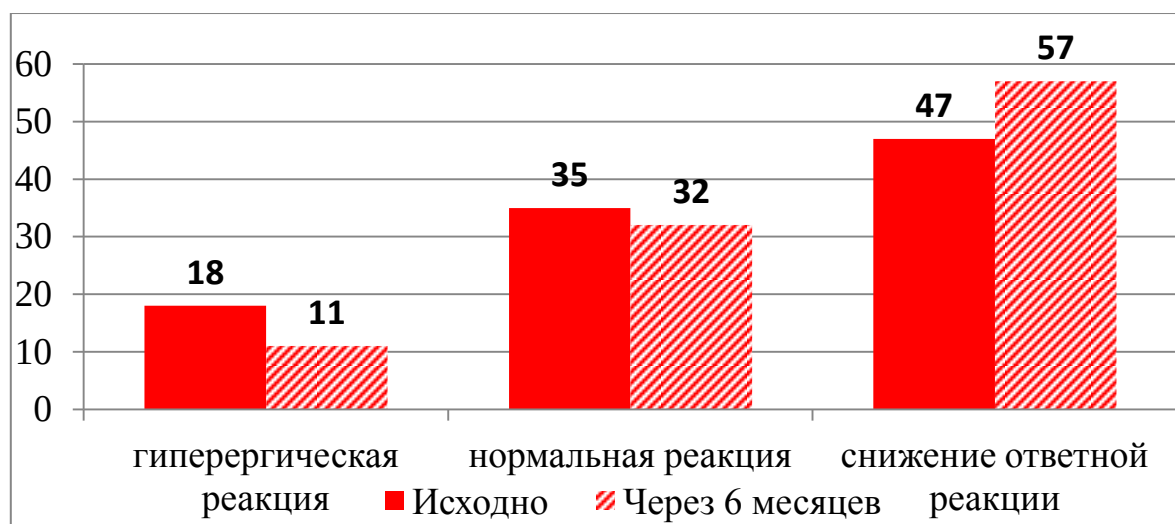


Рисунок 14 – Типы ответной реакции ЛСК в СМА при гиперкапнической пробе исходно и через 6 месяцев терапии амлодипином

Влияние длительной терапии валсартаном и амлодипином на показатели сосудистой жесткости у пациентов с АГ в сочетании с РА

Через 6 месяцев терапии валсартаном и амлодипином отмечали статистически значимое улучшение эластических свойств сосудистой стенки у больных АГ в сочетании с РА. Также регистрировали достоверное снижение скорости пульсовой волны (рисунок 15, 16).

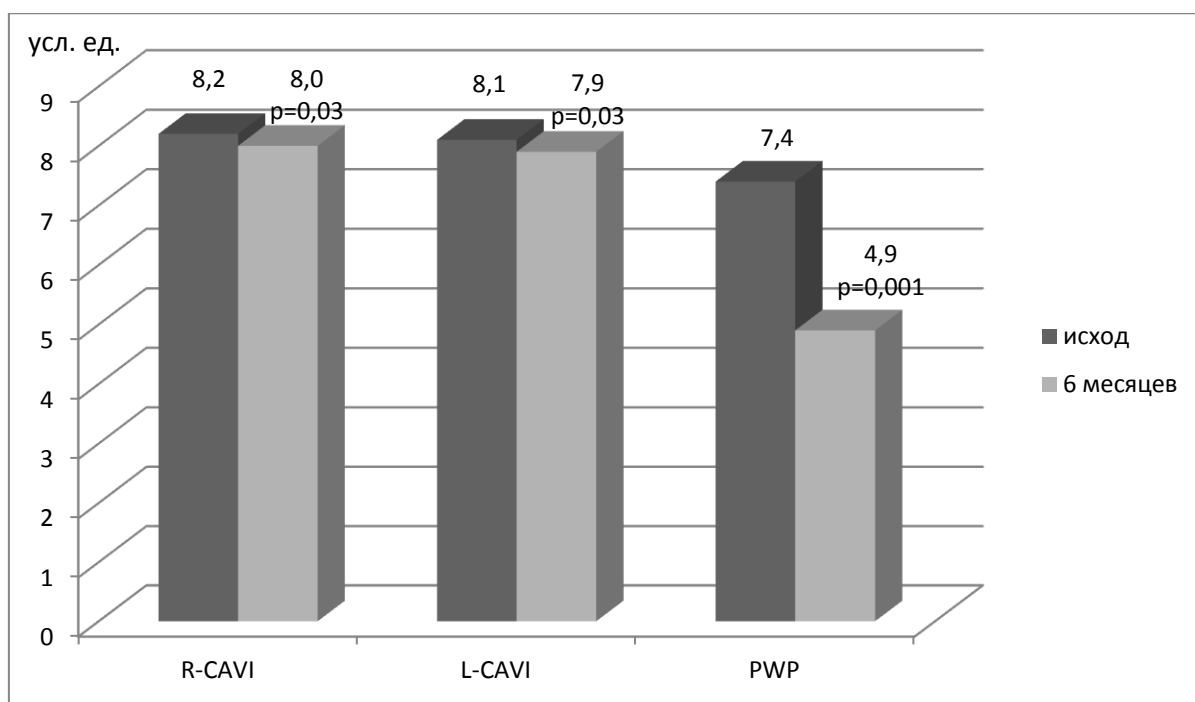


Рисунок 15 – Динамика показателей сосудистой жесткости у пациентов АГ в сочетании с РА до и через 6 месяцев терапии валсартаном

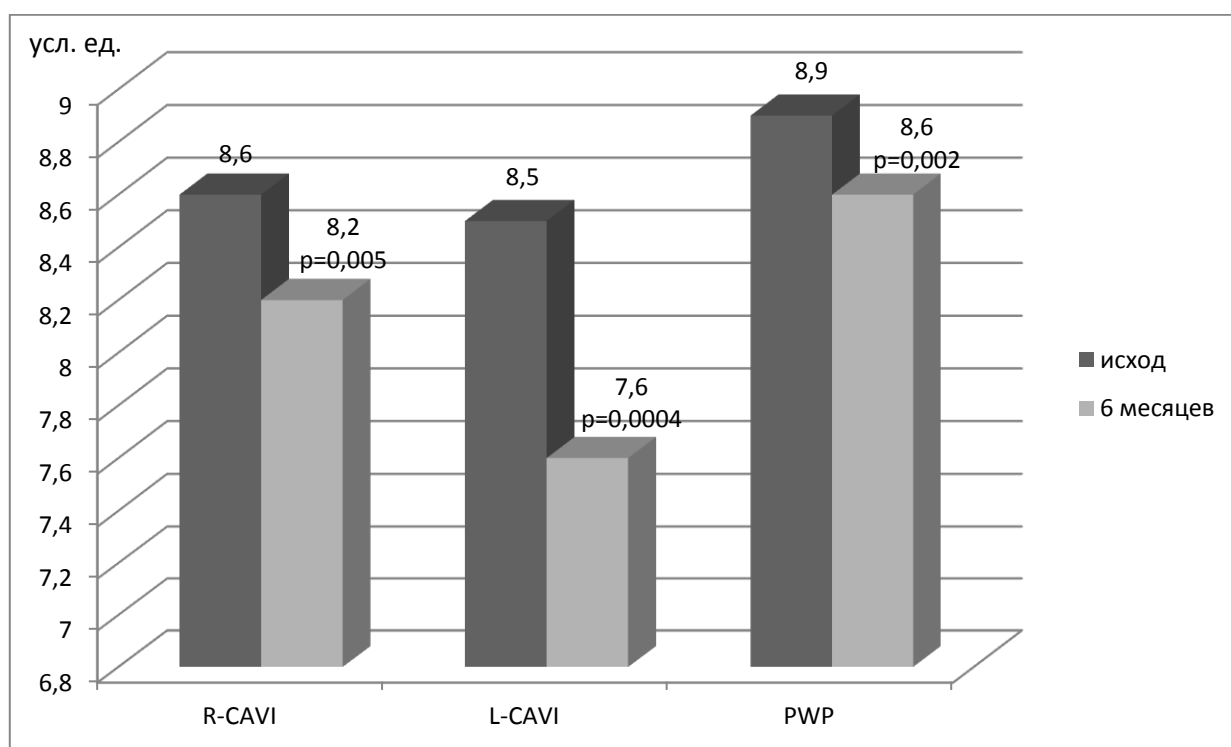


Рисунок 16 – Динамика показателей сосудистой жесткости у пациентов АГ в сочетании с РА до и через 6 месяцев терапии амлодипином

Динамика показателей функции эндотелия у пациентов с АГ и РА через 6 месяцев терапии валсартаном и амлодипином

Через 6 месяцев терапии валсартаном и амлодипином не отмечали статистически значимого улучшения функции эндотелия ни по среднегрупповым, ни по индивидуальным данным (таблица 2, 3).

Таблица 2 – Динамика показателей функции эндотелия у пациентов с АГ и РА через 6 месяцев терапии валсартаном

Показатели	Исходно	Через 6 месяцев терапии	р
Диаметр исходный, см	0,40 [0,39; 0,44]	0,42 [0,38; 0,45]	Нд
Диаметр максимальный, см	0,44 [0,42; 0,47]	0,45 [0,41; 0,47]	Нд
ЭЗВД, %	7,14 [4,8; 8,6]	6,8 [4,3; 7,6]	Нд
Примечание: ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация; р – уровень статистической значимости			

Таблица 3 – Динамика показателей функции эндотелия у пациентов с АГ и РА через 6 месяцев терапии амлодипином

Показатели	Исходно	Через 6 месяцев терапии	р
Диаметр исходный, см	0,39 [0,37; 0,43]	0,41 [0,39; 0,45]	Нд
Диаметр максимальный, см	0,42 [0,40; 0,46]	0,43 [0,42; 0,7]	Нд
ЭЗВД, %	7,7 [7,1; 9,5]	7,8 [6,0; 9,4]	Нд
Примечание: ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация; р – уровень статистической значимости			

ВЫВОДЫ

1. Установлена высокая и сопоставимая антигипертензивная эффективность 6-месячной терапии БРА валсартаном и БКК амлодипином у пациентов с сочетанием АГ и РА.

2. У пациентов с АГ в сочетании с РА установлена высокая частота нарушения ауторегуляции мозгового кровотока, что выражается в гипероксической пробе недостаточным снижением линейных скоростей кровотока в средних мозговых артериях у 49% больных или парадоксальным их

увеличением у 24% пациентов; в гиперкапнической пробе – в виде чрезмерного прироста линейных скоростей кровотока у 20% больных или недостаточного их увеличения – у 48% больных.

3. Достижение целевых уровней АД на фоне терапии валсартаном сопровождается улучшением цереброваскулярной реактивности в гиперкапнической пробе и эластических свойств артерий, но не влияет на эндотелийзависимую и эндотелийнезависимую вазодилатацию плечевой артерии и толщину комплекса интима-медиа в общих сонных артериях у пациентов с АГ и РА.

4. Высокая антигипертензивная эффективность 6-месячной терапии амлодипином сопровождается снижением исходно повышенной жесткости сосудистой стенки, но не влияет на цереброваскулярную реактивность в гипероксической и гиперкапнических пробах, функцию эндотелия и толщину комплекса интима-медиа в общих сонных артериях у пациентов с АГ в сочетании с РА.

Практические рекомендации

1. У большинства пациентов с АГ и РА валсартан и амлодипин позволяют достичь целевых уровней АД и обладают хорошей переносимостью.

2. Пациентам с сочетанием АГ и РА показано изучение цереброваскулярной реактивности с помощью транскраниальной доплерографии в средних мозговых артериях для выявления нарушения ауторегуляции мозгового кровотока, как предиктора высокого риска ишемических мозговых атак.

3. При выявлении нарушения цереброваскулярной реактивности у пациентов с АГ и РА показана терапия БРА валсартаном для коррекции нарушения ауторегуляции мозгового кровотока.

4. При сочетании АГ и РА показано проведение объемной сфигмографии для определения сосудистой жесткости. Для коррекции повышенной артериальной ригидности пациентам показана терапия как валсартаном, так и амлодипином.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Реброва Н.В. Реактивность сосудов головного мозга у больных ревматоидным артритом с артериальной гипертонией и без нее / Н.В. Реброва, Е.А. Анисимов, О.Л. Саркисова, В.Ф. Мордовин, Р.С. Карпов, Т.М. Рипп, Т.М. Трифонова, И.И. Богомолова // Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87, № 4. – С. 24–29.

2. Анисимова Е.А. Влияние амлодипина на показатели суточного мониторирования АД и сосудистую жесткость у больных артериальной гипертонией в сочетании с ревматоидным артритом / Е.А. Анисимова, Н.В. Реброва, В.Ф. Мордовин, Р.С. Карпов, И.И. Богомолова, О.Л. Саркисова // Клиническая фармакология и терапия. – 2016. – № 25(3). – С. 42–45.

3. Богомоллова И.И. Влияние терапии бисопрололом и его комбинацией с индапамидом на показатели цереброваскулярной реактивности и суточного мониторирования артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией в сочетании с ревматоидным артритом / И.И. Богомоллова, Н.В. Реброва, Е.А. Анисимова, О.Л. Саркисова // Сибирский медицинский журнал. – 2016. – С. 9–12.

4. Реброва Н.В. Состояние цереброваскулярного резерва у больных артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом / Н.В. Реброва, Е.А. Анисимова, В.Ф. Мордовин, Р.С. Карпов, Т.М. Рипп, Д.А. Дубовенко, О.Л. Саркисова, Е.Г. Рипп // V Съезд кардиологов Сибирского федерального округа «Сибирская наука – российской практике» совместно с межрегиональной научно-практической конференцией «Катетерные методы лечения резистентной артериальной гипертонии» материалы конгресса. – Барнаул. – 2013. – С. 197.

5. Реброва Н.В. Цереброваскулярная реактивность у больных артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом / Н.В. Реброва, Е.А. Анисимова, В.Ф. Мордовин, Р.С. Карпов, Т.М. Рипп, Т.Г. Хрулева, О.Л. Саркисова, Е.Г. Рипп // Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Кардиология: от науки к практике». – СПб. – 2013. – С. 458.

6. Реброва Н.В. Состояние цереброваскулярного резерва у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с ревматоидным артритом / Н.В. Реброва, Е.А. Анисимова, В.Ф. Мордовин, Т.М. Рипп, Д.А. Дубовенко, Е.Г. Рипп // Материалы IV международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук», совместно с VIII международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XX ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии». – Тюмень. – 2013. – С. 231.

7. Реброва Н.В. Сравнение цереброваскулярной реактивности у больных ревматоидным артритом с артериальной гипертензией и нормальным артериальным давлением / Н.В. Реброва, Е.А. Анисимова, О.Л. Саркисова, В.Ф. Мордовин, Р.С. Карпов, Т.М. Рипп, Т.Г. Трифонова, Т.Г. Хрулева, И.И. Богомоллова // Материалы Российского национального конгресса кардиологов: «Инновации и прогресс в кардиологии». – Казань. – 2014 г. – С. 399.

8. Реброва Н.В. Влияние амлодипина на цереброваскулярную реактивность у больных артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом / Н.В. Реброва, Е.А. Анисимова, В.Ф. Мордовин, Р.С. Карпов, Т.М. Рипп, О.Л. Саркисова, Т.Г. Хрулева, И.И. Богомоллова // Материалы XVIII Всероссийской научно-практической конференции «Многопрофильная больница: интеграция специальностей». – Ленинск-Кузнецкий. – 2014. – С. 255.

9. Реброва Н.В. Влияние амлодипина на показатели суточного мониторирования артериального давления и цереброваскулярную реактивность у больных артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом /

Н.В. Реброва, Е.А. Анисимова, В.Ф. Мордовин, Р.С. Карпов, Т.М. Рипп, О.Л. Саркисова, Т.Г. Хрулева, И.И. Богомолова // Инновационные подходы к эффективному контролю артериальных гипертензий: Сборник тезисов Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. – Томск. – 2014. – С. 82.

10. Реброва Н.В. Оценка влияния валсартана на показатели суточного мониторирования артериального давления и цереброваскулярного резерва у больных артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом / Н.В. Реброва, Е.А. Анисимова, Т.М. Рипп, О.Л. Саркисова, Т.Г. Трифонова, В.Ф. Мордовин, И.И. Богомолова, Р.С. Карпов // Сборник тезисов Всероссийского конгресса: «Артериальная гипертензия: от теории к практике». – Кемерово. – 2015. – С. 55.

11. Реброва Н.В. Состояние цереброваскулярной реактивности и функции сосудистого эндотелия у больных ревматоидным артритом с артериальной гипертензией и нормальным АД / Н.В. Реброва, Е.А. Анисимова, О.Л. Саркисова, В.Ф. Мордовин, Р.С. Карпов, Т.М. Рипп, И.И. Богомолова // Материалы IV форума кардиологов и терапевтов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – М. – 2015. – С. 183.

12. Реброва Н.В. Влияние амлодипина на показатели суточного мониторирования артериального давления и функцию эндотелия у больных артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом / Н.В. Реброва, Е.А. Анисимова, В.Ф. Мордовин, Р.С. Карпов, О.Л. Саркисова, И.И. Богомолова, Т.Г. Трифонова // Кардиология на перекрестке наук : тезисы докладов VI международного конгресса. – Тюмень. – 2015. – С. 133.

14. Реброва Н.В. Эффективность терапии амлодипином и валсартаном у больных артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом / Н.В. Реброва, Е.А. Анисимова, В.Ф. Мордовин, Р.С. Карпов, И.И. Богомолова, О.Л. Саркисова, Т.Г. Трифонова // Трансляционная кардиология – путь к прогрессу! : материалы VI съезда кардиологов Сибирского федерального округа. – Томск. – 2015. – С. 118.

15. Реброва Н.В. Влияние амлодипина на показатели суточного мониторирования артериального давления и функцию эндотелия у больных артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом / Н.В. Реброва, Е.А. Анисимова, В.Ф. Мордовин, Р.С. Карпов, О.Л. Саркисова, И.И. Богомолова, Т.Г. Трифонова // Кардиология на перекрестке наук : материалы VI международного конгресса. – Тюмень. – 2015. – С. 133–134.

16. Реброва Н.В. Влияние валсартана на цереброваскулярную реактивность у больных артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом / Н.В. Реброва, Е.А. Анисимова, Т.М. Рипп, В.Ф. Мордовин, Р.С. Карпов, О.Л. Саркисова, И.И. Богомолова // Артериальная гипертензия 2016: итоги и перспективы : материалы XII Всероссийского конгресса. – М. – 2016. – С. 15.

17. Реброва Н.В. Динамика показателей цереброваскулярной реактивности и артериальной жесткости на фоне терапии валсартаном у больных артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом /

Н.В. Реброва, Е.А. Анисимова, Т.М. Рипп, В.Ф. Мордовин, Р.С. Карпов, О.Л. Саркисова, И.И. Богомолова // Материалы V международного форума кардиологов и терапевтов. – М. – 2016. – С. 158.

18. Реброва Н.В. Динамика показателей цереброваскулярной реактивности на фоне терапии комбинацией бисопролола с индапамидом у больных артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом / Н.В. Реброва, И.И. Богомолова, Т.М. Рипп, В.Ф. Мордовин, Р.С. Карпов, О.Л. Саркисова, Е.А. Анисимова // Материалы Российского конгресса кардиологов. – Екатеринбург. – 2016. – С. 179–180.

19. Rebrova N. A comparison of cerebrovascular CO₂ reactivity in rheumatoid arthritis patients in combination with and without essential hypertension / N. Rebrova, E. Anisimova, O. Sarkisova, T. Ripp, V. Mordovin, R. Karpov, I. Bogomolova // J. of Hypertension. – Milan. – 2015. – V. 33, e-Suppl. 1: e441.

20. Rebrova N. Cerebrovascular reactivity in rheumatoid arthritis patients in combination with and without essential hypertension in hyperoxia / N. Rebrova, E. Anisimova, O. Sarkisova, T. Ripp, V. Mordovin, R. Karpov, I. Bogomolova // J. of Hypertension. – 2015. – V. 33, e-Suppl. 1: e440.

21. Rebrova N. The effect of valsartan treatment on cerebrovascular reactivity in patients with arterial hypertension and rheumatoid arthritis / N. Rebrova, E. Anisimova, O. Sarkisova, T. Ripp, V. Mordovin, R. Karpov, I. Bogomolova // J. of Hypertension. – Paris. – 2016. – 2016.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертония
АД	– артериальное давление
АЦЦП	– антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
БКК	– блокаторы кальциевых каналов
БРА	– блокаторы рецепторов к ангиотензину II
ГКС	– глюкокортикостероиды
ГЛЖ	– гипертрофия левого желудочка
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ДЛП	– дислипотеидемия
иАПФ	– ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
КИМ	– комплекс интима-медиа
ЛСК	– линейная скорость кровотока
Нд	– недостоверные различия
НПВП	– нестероидные противовоспалительные препараты
РА	– ревматоидный артрит
РФ	– ревматоидный фактор
САД	– систолическое артериальное давление
СМА	– средняя мозговая артерия
СРПВ	– скорость распространения пульсовой волны
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ССО	– сердечно-сосудистые осложнения
ТКДГ	– транскраниальная доплерография
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЦВР	– цереброваскулярная реактивность
ЭЗВД	– эндотелийзависимая вазодилатация
ЭНВД	– эндотелийнезависимая вазодилатация
САVI	– сердечно-лодыжечный сосудистый индекс
RI	– индекс пульсационности
ТАМАХ	– усредненная по времени максимальная скорость кровотока
Ved	– конечная диастолическая скорость кровотока
Vps	– пиковая систолическая скорость кровотока

Тираж 100 экз. Заказ .
Томский государственный университет
систем управления и радиоэлектроники.
634050, г. Томск, пр. Ленина, 40.
Тел. (3822) 533018.