

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КАРДИОЛОГИИ»

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

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор В.Ф. Мордовин

Научный консультант:
кандидат медицинских наук
Н.В. Реброва

Томск – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1 Современные представления о ревматоидном артрите и его месте в прогрессировании сердечно сосудистых заболеваний	13
1.2 Эпидемиологические аспекты встречаемости артериальной гипертонии у больных ревматоидным артритом	15
1.3 Механизм формирования артериальной гипертонии при ревматоидном артрите	16
1.4 Цереброваскулярная реактивность у больных артериальной гипертонией	33
1.5 Фармакологические эффекты БКК и БРА, их влияние на прогноз у пациентов с высоким риском развития ССО	36
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1 Клиническая характеристика обследованных больных.....	47
2.1.1 Дизайн исследования.....	49
2.2 Инструментальные методы исследования	52
2.2.1 Измерение суточного и офисного артериального давления	52
2.2.2 Изучение функции эндотелия.....	55
2.2.3 Изучение артериальной жесткости	56
2.2.4 Изучение цереброваскулярной реактивности.....	58
2.2.5 Исследование сонных артерий	60
2.2.6 Лабораторные методы исследования.....	60
2.2.7 Рентгенологические методы исследования.....	61
2.3 Статистическая обработка результатов	62
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	
3.1 Клиническая эффективность и переносимость длительной антигипертензивной терапии валсартаном и амлодипином у больных АГ в сочетании с РА.....	63
3.1.1 Влияние длительной антигипертензивной терапии валсартаном на уровень офисного и суточного мониторирования АД	63
3.1.2 Переносимость антигипертензивной терапии валсартаном у больных АГ в сочетании с РА	70
3.1.3 Влияние длительной антигипертензивной терапии амлодипином на уровень офисного и суточного мониторирования АД	70

3.1.4 Переносимость антигипертензивной терапии амлодипином у больных АГ в сочетании с РА	77
3.1.5 Сравнительная характеристика действия валсартана и амлодипина на показатели СМАД у пациентов с АГ и РА	77
3.2 Исследование цереброваскулярной реактивности у больных АГ в сочетании с РА до лечения и на фоне антигипертензивной терапии валсартаном и амлодипином.....	79
3.2.1 Характеристика показателей цереброваскулярной реактивности у больных АГ в сочетании с РА без лечения	80
3.2.2 Влияние длительной терапии валсартаном на цереброваскулярную реактивность у больных РА в сочетании с АГ	85
3.2.3 Влияние длительной терапии амлодипином на ЦВР у больных АГ в сочетании с РА	93
3.3 Влияние длительной терапии валсартаном и амлодипином на кровоток и толщину КИМ в сонных артерий у больных АГ в сочетании с РА.....	100
3.3.1 Динамика показателей кровотока и толщины КИМ сонных артерий у больных АГ в сочетании с РА на фоне длительной терапии валсартаном.....	100
3.3.2 Влияние длительной терапии амлодипином на кровоток и толщину КИМ в сонных артериях у больных РА в сочетании с АГ	102
3.4 Динамика показателей сосудистой жесткости у пациентов с АГ в сочетании с РА через 6 месяцев терапии валсартаном и амлодипином ...	102
3.4.1 Влияние длительной терапии валсартаном на показатели сосудистой жесткости у пациентов с АГ в сочетании с РА	102
3.4.2 Влияние длительной терапии амлодипином на показатели сосудистой жесткости у пациентов с АГ в сочетании с РА	104
3.4.3 Сравнительная оценка влияния терапии валсартаном и амлодипином на показатели сосудистой жесткости у пациентов с АГ и РА.....	105
3.5 Влияние длительной терапии валсартаном и амлодипином на функцию эндотелия у больных АГ и РА	105
3.5.1 Динамика показателей функции эндотелия у пациентов с АГ и РА через 6 месяцев терапии валсартаном	105
3.5.2 Влияние длительной терапии амлодипином на функцию эндотелия у больных АГ и РА	106
3.5.3 Сравнительная оценка влияния валсартана и амлодипина на функцию эндотелия у пациентов с АГ и РА	108
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	109
ВЫВОДЫ.....	123

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	124
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	125

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертония
АД	– артериальное давление
АЦЦП	– антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
БКК	– блокаторы кальциевых каналов
БРА	– блокаторы рецепторов к ангиотензину II
ГБ	– гипертоническая болезнь
ГКС	– глюкокортикостероиды
ГЛЖ	– гипертрофия левого желудочка
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ДЛП	– дислиппротеидемия
ДЭ	– дисфункция эндотелия
иАПФ	– ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИЛ-6, 8, 17	– интерлейкин 6, 8, 17
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИВГ	– индекс времени гипертонии
КИМ	– комплекс интима-медиа
Нд	– недостоверные различия
НПВП	– нестероидные противовоспалительные препараты
РА	– ревматоидный артрит
РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РФ	– ревматоидный фактор
САД	– систолическое артериальное давление
СД	– сахарный диабет
СМА	– средняя мозговая артерия
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
СРБ	– С-реактивный белок
СРПВ	– скорость распространения пульсовой волны
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания

ССО	– сердечно-сосудистые осложнения
ТГ	– триглицериды
ТКДГ	– транскраниальная доплерография
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФНО- α	– фактор некроза опухоли- α
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ХС ЛПНП	– холестерин липопротеидов низкой плотности
ХС ЛПВП	– холестерин липопротеидов высокой плотности
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЦВР	– цереброваскулярная реактивность
ЭЗВД	– эндотелийзависимая вазодилатация
ЭНВД	– эндотелийнезависимая вазодилатация
ЭКГ	– электрокардиограмма
L-NMMA	– N-монометил-L-аргинин
PI	– индекс пульсационности
TAMAX	– усредненная по времени максимальная скорость кровотока
Ved	– конечная диастолическая скорость кровотока
Vps	– пиковая систолическая скорость кровотока

ВВЕДЕНИЕ

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 [248], и на сегодняшний день отсутствует тенденция к ее снижению.

Риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда при РА выше в 1,4–4 раза, хронической сердечной недостаточности (ХСН) — в 1,5–2,6 раза, мозгового инсульта — в 1,7–2,7 раза по сравнению с общей популяцией [159]. Установлено, что нарушение цереброваскулярной реактивности (ЦВР) сопровождается увеличением риска повторных ишемических атак головного мозга [66]. 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 АГ и РА.

Увеличение сердечно-сосудистого риска в популяции больных РА не удается 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) [58, 84, 221].

Предполагается, что РА является независимым фактором риска развития ИБС, а раннее ускоренное развитие атеросклероза и его осложнений расценивается как одно из системных проявлений РА [111, 161, 223].

Это обусловлено сходными иммуновоспалительными механизмами, лежащими в основе патогенеза РА и атеросклероза [33].

Артериальная гипертензия (АГ) наряду с другими факторами риска является предиктором сердечно-сосудистой смертности при РА [161]. Распространенность АГ у больных с РА варьирует от 18 до 70,5% [37, 42, 68, 102]. 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 [161].

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 [122, 123, 125, 186, 190, 199, 217, 236, 253, 286]. 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 [96, 109, 190] 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 [28]. Только действие антагонистов кальция напрямую не связано с влиянием на каскад синтеза простаглицлина и сосудорасширяющих пептидов [11]. По данным литературы эти препараты сохраняют антигипертензивную эффективность при сочетании с НПВП [14].

Степень разработанности темы исследования

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.

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 ЦВР, 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 ЦВР 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 для определения эффективности и влияния монотерапии валсартаном и амлодипином на суточный профиль, эндотелиальную функцию, сосудистую жесткость и ЦВР у данной когорты больных. 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 диссертации

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.

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 артериальных гипертензий НИИ кардиологии Томского НИМЦ и терапевтической клинике ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Апробация работы

Материалы диссертации были представлены на заседаниях 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 артериальных 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.

Структура и объём 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.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные представления о ревматоидном артрите и его месте в прогрессировании сердечно сосудистых заболеваний

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются одной из главных современных проблем медицины и занимают лидирующие позиции в структуре смертности населения. По данным литературы к поражению сердечно сосудистой системы или усугублению течения кардио-васкулярных заболеваний приводят коморбидные состояния, обладающие общими неспецифическими патофизиологическими механизмами, играющими важную роль в развитии основного заболевания. Многочисленные исследования и наблюдения подтверждают, что наличие сопутствующих заболеваний влияет на исход и прогноз основного заболевания. Данная проблема является актуальной по сей день, проводятся работы по изучению состояний, значительно повышающих смертность от ССЗ. Одним из заболеваний с неблагоприятным профилем кардиоваскулярного риска является РА [31, 171].

РА — хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание, ассоциированное с ранним развитием ССЗ и кардиоваскулярной летальностью [247]. РА является наиболее часто встречающимся заболеванием из всех иммуновоспалительных болезней костно-мышечной системы и выявляется в 1% случаев в популяции [37]. Помимо основного проявления заболевания — воспалительных изменений в суставах [95] — в патологический процесс при РА вовлекаются другие органы и системы, наиболее важными из которых является поражение сердечно-сосудистой системы.

По результатам многочисленных исследований при РА отмечено повышение уровня сердечно-сосудистой летальности в 2–4 раза по

сравнению с общей популяцией [98, 247] и, на сегодняшний день отсутствует тенденция к ее снижению.

Значительное увеличение интереса ученых к данной проблеме связано с тем, что пациенты с РА относятся к группе повышенного риска развития и смертности от ССЗ. Риск развития ИБС и инфаркта миокарда при РА выше в 1,4–4 раза, ХСН — в 1,5–2,6 раза, мозгового инсульта — в 1,7–2,7 раза по сравнению с общей популяцией [52, 140, 219].

По результатам проведенных многоцентровых исследований был сделан вывод, что высокая смертность пациентов с РА связана с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений (ССО), в первую очередь — инфаркта миокарда и внезапной коронарной смерти [106]. Причиной такого высокого процента кардиоваскулярных осложнений у данной категории больных является раннее, ускоренное развитие атеросклеротического поражения сосудов [45].

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что нарастание риска смерти прослеживается уже в дебюте РА и ассоциируется с серопозитивностью по РФ [151, 221]. Повышение уровня АЦЦП ассоциируется с большей частотой выявления атеросклеротических бляшек, коррелирует с увеличением толщины комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий [58, 84] и является независимым предиктором развития ИБС [80].

По мнению большинства ученых, основную роль в развитии ССО у больных РА играет хроническое аутоиммунное воспаление, лежащее в основе патогенеза, как атеросклероза, так и РА [40, 50], а также прием кардиотоксичных противоревматических препаратов, прежде всего НПВП и ГКС [30, 35]. Однако отсутствует единое мнение о состоянии ССС при различных клинических вариантах РА у больных с АГ и без нее, что препятствует разработке адекватных методов профилактики ССО у данной категории больных.

1.2 Эпидемиологические аспекты встречаемости артериальной гипертонии у больных ревматоидным артритом

Данные о распространенности АГ при РА противоречивы. Результаты многочисленных исследований показали, что АГ встречается у больных с РА с частотой от 18 до 70,5% [37, 42, 66, 102].

По данным Д.С. Новиковой, Т.В. Попковой (2009) АГ встречается у 37% пациентов, страдающих РА [68], что совпадает с данными М. Boers и соавт. [27]. Другие исследователи регистрировали АГ у больных РА реже, чем в популяции — 16–18% [12]. Напротив, по данным Н.М. Никитиной и А.П. Реброва (2009) АГ при РА встречается в 59% случаях [37]. В американской популяции АГ при РА встречается в 50% случаях на момент постановки диагноза РА и увеличивается до 80% по мере прогрессирования заболевания [100].

По результатам эпидемиологического исследования, проведенного в популяции 1622 больных с РА в городе Перми в 2005 году [2] выявлено сочетание АГ с РА у 45, 25% (732 чел.), а у 54,75 % (886 чел.) РА протекал без АГ. Средний возраст больных АГ с РА составил $61,90 \pm 10,22$ лет против $51,27 \pm 13,10$ лет у больных РА без АГ. Эти данные подтверждают известное положение об ассоциации АГ с возрастом, в том числе у больных РА [12]. Анализ частоты АГ у больных РА по десятилетним периодам жизни показал, что с возрастом частота АГ у больных РА значительно увеличивается. Также была проанализирована общая распространенность АГ среди женщин и мужчин с РА, и она оказалась достоверно выше у женщин ($p=0,0001$). Из 226 мужчин с РА — 79 имели АГ, что составило 34,95%, тогда как из 1392 женщин с РА сочетание с АГ выявлено у 653 больных, что составило 46,77%. При этом, влияние возраста на половые различия в частоте сочетания РА с АГ было исключено, поскольку средний возраст женщин и мужчин, имеющих оба заболевания, не отличался между собой, у женщин он составил $56,13 \pm 12,67$ лет, а у мужчин — $56,08 \pm 12,99$ лет. Дополнительным

аргументом в пользу того, что АГ у больных с РА ассоциирована с женским полом, являются результаты анализа соотношения женского и мужского пола у больных РА с АГ (89%:11 %=8,1:1) и у больных РА без АГ (83%:17 %=4, 9:1). Соотношение женщин и мужчин у больных РА с АГ было в 1,65 раз выше, чем аналогичное соотношение у больных РА без АГ.

Большинство исследований резюмирует, что уровень АД у больных РА зависит от возраста, активности РА и выраженности внесуставных проявлений [12, 32].

Следует отметить, что, несмотря на большое количество исследований, нет единой точки зрения на взаимосвязь между активностью РА и уровнем АД. Ребровым А.П. и Никитиной Н.М. (2009) доказано, что при высокой активности РА АГ наблюдается достоверно чаще, чем у пациентов с низкой активностью (61,8% против 18%, $p<0,01$) [37]. Напротив, по данным исследования V.F. Panoulas и соавт. (2007), не выявлено значимых различий в активности и тяжести РА у больных с АГ и без нее [205].

Частота встречаемости АГ нарастает также с увеличением длительности РА. При продолжительности РА до 5 лет АГ страдают 33% пациентов, более 10 лет — 48% больных в возрасте до 60 лет ($p<0,05$) [37].

1.3 Механизм формирования артериальной гипертензии при ревматоидном артрите

Несмотря на многочисленные исследования, механизм формирования АГ при РА изучен недостаточно. Большинство исследований описывают мультифакторный генез формирования АГ при системных заболеваниях, обусловленный вкладом традиционных и не традиционных факторов риска ССЗ.

Традиционные факторы риска развития ССЗ, включающих АГ, дислипидемию (ДЛП), ожирение и курение, у больных РА встречаются чаще

по сравнению с общей популяцией, и их частота существенно возрастает по мере прогрессирования РА [101, 108].

Основной фактор риска развития атеросклеротического поражения сосудов при АГ и РА принадлежит, прежде всего ДЛП, которая встречается у 84% пациентов с РА [59, 235], что совпадает с частотой встречаемости ДЛП у больных АГ без РА [139].

За несколько лет до клинической манифестации РА у пациентов наблюдается повышение уровня холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) и снижение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). В развернутой стадии заболевания липидный спектр крови характеризуется сниженной концентрацией ЛПВП, что приводит к увеличению индекса атерогенности [178]. В литературе нет единого мнения об изменениях в липидном спектре крови в зависимости от особенностей клинического течения РА. В ряде работ выявлено увеличение атерогенных показателей крови с ростом активности заболевания [69]. Напротив, в исследовании W. Nichols и соавт. (2002) установлено снижение уровня общего холестерина и ЛПВП на фоне повышения активности РА [192].

В исследованиях Т.В. Попковой [59] и N. Sattar [222] выявлена связь между уровнем С-реактивного белка (СРБ), цитокинами и показателями липидного спектра, подтверждая концепцию о вкладе хронического воспаления в развитие ДЛП при РА.

Использование противоревматической терапии приводит не только к снижению СРБ, интерлейкина-6 (ИЛ-6), но и к увеличению концентрации ХС ЛПВП и возвращению ХС и ТГ к нормальным значениям [193].

Большинство работ посвящено изучению влияния метотрексата на липидный спектр больных РА и, полученные на сегодняшний день данные противоречивы. Так, в работах A.N. Georgiadis, T. Toms и соавт. (2006, 2009) [86, 188] выявлено положительное влияние терапии метотрексатом на липидный профиль больных РА в виде снижения индекса атерогенности, содержания ТГ в крови и повышения антиатерогенных липопротеидов ХС

ЛПВП. Это противоречит данным исследования Y. Park и соавт. (2002), которые показали отсутствие влияния терапии метотрексатом в течение года на показатели липидного спектра у больных с РА [130]. Имеющиеся на сегодняшний день данные о благоприятном влиянии терапии метотрексатом на липидный профиль у больных РА требуют дальнейшего изучения и проведения длительных исследований.

К настоящему времени в ряде работ изучено влияние ингибиторов фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) на липидный спектр у пациентов с РА. В исследовании M. Vis и соавт. Отмечено значительное повышение ОХС и ХСЛПВП после 6 недель лечения инфликсимабом [228]. Рора С. и соавт. Сообщают об аналогичном увеличении уровня ОХС, ХСЛПВП без изменений содержания ТГ, ХСЛПНП, атерогенного индекса после 2-недельной терапии адалимумабом [167]. В ходе исследования выявлена корреляция между уменьшающейся активностью заболевания (СРБ, СОЭ) и нормализацией концентрации анти-атерогенного ХСЛПВП.

Курение распространено в популяции больных РА (около 30% пациентов) и представляет собой фактор риска более тяжелого течения РА, более раннего эрозивного поражения суставов и инвалидизации и связано с высоким числом развития ССО у курящих больных РА [97, 100, 152]. Курение вызывает эндотелиальную дисфункцию (ЭД) вследствие повреждения эндотелия токсинами и свободными радикалами табачного дыма [97, 158]. Курение сочетается с повышением уровней маркеров воспаления: СРБ, интерлейкина 8 (ИЛ-8), ФНО- α и межклеточных молекул адгезии [195].

Такие клинические проявления РА, как боль, скованность в суставах и их функциональная недостаточность, приводят к снижению физической активности больных РА, что, в свою очередь, ведет к ожирению, ассоциированному с повышением АД [161].

Еще одним важным фактором развития АГ и атеросклеротического поражения сосудов при РА является инсулинорезистентность, предиктором

которой при РА является хроническое аутоиммунное воспаление. Повышение концентрации ФНО- α и ИЛ-6 приводит к нарушениям нейросекреции в ядрах гипоталамуса, вследствие чего повышается продукция кортизола, приводя к инсулинорезистентности [53].

Наличие хронического аутоиммунного воспаления приводит к дисбалансу автономной нервной системы у больных РА, повреждая гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, что ассоциируется с высокой частотой поражения органов мишеней при РА [160]. В исследовании Panoulas V. и соавт. поражение органов мишеней выявлено у 24% пациентов с РА без клинических признаков поражения ССЗ. Поражение органов мишеней у данной когорты больных ассоциировалось с возрастом, наличием АГ, частотой сердечных сокращений (ЧСС), пульсовым давлением [234]. В исследовании H. Mitdbo и соавт. выявлена высокая частота бессимптомного повреждения органов сердечно-сосудистой системы (аномальная геометрия левого желудочка (ЛЖ), диастолическая дисфункция ЛЖ у пациентов с РА и АГ вне зависимости от активности воспалительного процесса [238].

Ряд авторов считает высокую распространенность АГ у больных РА случайным совпадением двух нозологических форм заболеваний. Большинство же, как зарубежных, так и отечественных ученых во главе с В.А. Насоновой считают, что хронический иммуновоспалительный процесс, характерный для РА, патологически воздействует на регулирующие системы АД, приводя к формированию АГ [53, 111, 161, 223].

К возможным причинам повышения АД при РА относят также наличие хронического воспаления и аутоиммунных нарушений, составляющих основу патогенеза заболевания, метаболические нарушения, гиподинамию, генетические факторы и использование противоревматических препаратов с потенциально гипертензивными эффектами [161].

Одной из основных причин формирования и большой распространённости ССЗ и смертности у пациентов с аутоиммунными

заболеваниями может быть признано ускоренное развитие атеросклеротической бляшки. В связи с этим, в настоящее время большое количество работ посвящено вопросам общности патогенеза РА и атеросклероза. Активно изучаются иммунологические маркеры воспаления, являющиеся предшественниками сердечно сосудистых осложнений и обязательным компонентом хронического воспаления при РА [33].

Доказано, что в основе двух разных нозологических форм — РА и атеросклероза — лежит аутоиммунное воспаление. При РА в условиях хронической активации иммунного ответа отмечена гиперпродукция провоспалительных цитокинов и недостаточный синтез противовоспалительных медиаторов, что приводит к сосудистым нарушениям, составляющим основу атеротромбоза [52]. Многие иммунологические маркеры являются общими предикторами развития, как атеросклероза, так и РА и системной красной волчанки [33]. Также имеются данные о том, что клеточный состав воспалительного инфильтрата синовиальной оболочки при РА и атеросклеротической бляшки одинаков [149]. Доказано, что при атеросклерозе и РА происходит однотипная активация системного и местного иммунитета [176, 201].

Воспалительная гипотеза атерогенеза при РА подтверждается данными исследований, свидетельствующих о снижении риска кардио-васкулярных заболеваний на фоне применения базисной противовоспалительной терапии, в частности при лечении метотрексатом [187, 231] и биологическими агентами [89, 209].

Субклиническое воспаление, локализованное в сосудистой стенке, играет ключевую роль в патогенезе не только атеросклероза, но и АГ [93, 223, 224]. По данным исследований у больных эссенциальной АГ отмечен более высокий уровень СРБ, провоспалительных цитокинов: ИЛ-6, ФНО- α , моноцитарного хемотаксического протеина 1, клеточных молекул адгезии: Р-селектина, растворимой клеточной молекулы адгезии-1, сосудистого эндотелиального фактора роста. Выявлена тесная связь между

концентрацией этих биомаркеров в сыворотке крови и уровнем систолического и диастолического АД, пульсового АД и повышением вариабельности АД в течение суток у пациентов с эссенциальной АГ [51, 82, 91, 136, 162].

Большое внимание ученых направлено на изучение медиатора воспаления — С-реактивного протеина, играющего важную роль в каскаде воспалительной реакции, сопровождающей различные кардиоваскулярные и аутоиммунные заболевания [153, 172].

В ряде исследований показано, что повышенный уровень СРБ является независимым предиктором развития АГ в общей популяции [75, 92, 114, 157] и кардиоваскулярных осложнений и летальности при РА, псориатическом артрите и анкилозирующем спондилоартрите [203].

Существуют разные мнения о влиянии уровня СРБ на выраженность атеросклеротического поражения сонных артерий. Del Rincon I. и соавт. (2003) отметили линейную связь между уровнем СРБ (и СОЭ) и толщиной комплекса «интима-медиа» (КИМ) с поправкой на традиционные факторы риска при РА ($p < 0,001$) [83]. В работе С. Gonzales-Juanatey и соавт. (2003) связи между концентрацией СРБ и толщиной КИМ при одномоментном исследовании этих показателей не установлено [164]. Nagata-Sakurai M. и соавт. (2003) выявили прямую корреляцию между уровнем СРБ с динамикой толщины КИМ сонных артерий при повторном исследовании через 18–36 мес. [165].

Хронический воспалительный процесс у больных РА является ключевым фактором в развитии эндотелиальной дисфункции, и значительным снижении эластичности мелких и крупных сосудов [55], которые выступают как одно из звеньев патогенеза АГ [54].

В настоящее время большое внимание уделяют диагностике субклинических изменений сосудистого русла у пациентов с ССЗ, а также изучению эндотелиальной функции, являющейся ранним маркером сосудистого повреждения. В настоящее время функцию эндотелия исследуют

с помощью функциональных методик — оценки эндотелийзависимой дилатации сосудов (ЭЗВД) с помощью прямой плетизмографии или ультразвука высокого разрешения, эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНВД) с экзогенными нитратами, а также путем определения содержания в крови маркеров дисфункции эндотелия (ДЭ) — нитратов, NO-синтетазы, фактора Виллебранда, гомоцистеина. Одним из общепризнанных методов изучения функции эндотелия является измерение эндотелийзависимых сосудорасширяющих реакций, нарушение которых рассматривается в качестве предиктора отдаленных коронарных событий у пациентов с ССЗ [148].

В литературе имеются противоречивые данные о наличии эндотелиальной дисфункции у пациентов с РА. В исследовании G. Vaudo и соавт. (2004) у больных РА с отсутствием ССЗ было выявлено достоверное снижение эндотелиальной функции по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев [262]. Примечательно, что выраженное снижение ЭЗВД было обнаружено даже у больных с низкой активностью ($\text{DAS28} < 3,2$) и средними показателями СРБ, в среднем не превышающими 10 мг/л. Средний уровень СРБ в совокупности с длительностью заболевания был единственным предиктором нарушенной ЭЗВД в исследуемой группе пациентов с РА наряду с холестерином ЛПНП. Однако при этом имеются исследования, результаты которых противоположны. Van Doornum S. и соавт. обнаружили нормальные значения ЭЗВД у пациентов с активным, длительно текущим РА, возраст которых был < 55 лет. Изучаемые группы (25 пациентов с РА и 25 здоровых добровольцев) были корректно сопоставимы по возрасту, факторам риска (избыточной массе тела, АГ, ДЛП), но при этом в группе РА достоверно преобладали пациенты с инсулинорезистентностью [227].

В исследовании Л.А. Князевой и соавт. (2013) по результатам пробы с реактивной гиперемией установлено, что после 5-минутной окклюзии имеет место снижение постокклюзионной амплитуды сигнала у 76% больных с

длительностью РА менее 2 лет и у 91% пациентов с анамнезом заболевания более 2 лет [43].

В исследовании W. Foster и соавт. (2010) у пациентов с РА выявлена исходно нарушенная ЭНВД, выявлена ее корреляционная связь с воспалением и отсутствие изменения эндотелиальной функции при кратковременном использовании противовоспалительной терапии (2–4 недели) [166].

В исследовании А.В. Волкова (2010), изучающем влияние применения ритуксимаба на эндотелиальную функцию у больных с РА, в исходе исследования, не выявлено статистически значимых отклонений показателей ЭЗВД от таковых в группе здоровых добровольцев, сопоставимой по полу и возрасту. Только у 4 пациентов при скрининге была выявлена дисфункция эндотелия. ЭЗВД была ниже 8% (4,0; 5,4; 7,2; 7,5%), коррелировала с возрастом, длительностью заболевания, уровнем холестерина, толщиной КИМ общих сонных артерий, а также суммарным коронарным риском.

Не было обнаружено связи между ЭЗВД и активностью РА: индексом DAS 28, числом болезненных и припухших суставов, продолжительностью утренней скованности, а также с лабораторными показателями — уровнями РФ и АЦЦП, СРБ и СОЭ. В целом в изучаемой группе после проведения курса лечения ритуксимабом не было выявлено статистически значимых различий ЭЗВД между исходным значением и показателями, полученными на 2, 8, 16 и 24-й неделях. Возможно, такой срок исследования и малое количество больных с дисфункцией эндотелия (ДЭ) являются недостаточным для получения статистически значимого результата [8].

В тоже время в других клинических исследованиях у пациентов с РА на фоне лечения инфликсимабом в течение 12 месяцев отмечено достоверное улучшение ЭЗВД, коррелирующее со снижением показателей воспалительной активности заболевания, в том числе концентрацией СРБ [76].

Данные литературы о влиянии БКК на функцию эндотелия весьма противоречивы. В рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании у 45 пациентов с мягкой и умеренной АГ отмечено достоверное улучшение поток-опосредованной вазодилатации при приеме амлодипина 10 мг/сут в течение 8 недель [78]. Достоверное улучшение ЭЗВД установлено в результате 2-месячной терапии амлодипином у 18 больных АГ [128]; авторы считают, что механизм действия препарата связан с его антиоксидантной активностью.

Продемонстрирована дозозависимость эффекта амлодипина: если у больных АГ, получавших дозу 2,5 мг/сут., не выявлено существенных изменений ЭЗВД, то при приеме препарата в дозе 5 мг/сут. ЭЗВД достоверно улучшалась по сравнению с исходным уровнем (27% против 12% соответственно $p < 0,05$) [6].

Однако в ряде других исследований не установлено существенного влияния БКК на функцию эндотелия. В проспективном рандомизированном исследовании [119] проведена сравнительная оценка влияния различных антигипертензивных препаратов на ЭЗВД у больных АГ. В течение 6 мес. 168 больных получали нифедипин, амлодипин, атенолол, небиволол, телмисартан или ингибитор АПФ периндоприл. Только ингибитор АПФ достоверно увеличивал поток-опосредованную вазодилатацию, уменьшая оксидативный стресс и увеличивая антиоксидантный потенциал плазмы, хотя АД достоверно и в равной степени снизилось во всех группах. У представителей других классов антигипертензивных препаратов — БКК, β -блокаторов, сартанов положительного влияния на ЭЗВД не выявлено. Эти результаты подтверждают мнение ряда исследователей о том, что только ингибиторы АПФ способны улучшать ЭЗВД у больных АГ [119]. Недостоверное улучшение ЭЗВД наблюдали на фоне терапии амлодипином в течение 1 года у 19 ранее не леченных больных АГ [226]. Хотя был достигнут контроль АД, но отмечена лишь тенденция к увеличению ЭЗВД (с $84,3 \pm 5,5\%$ до $90,5 \pm 4,8\%$) ($p = 0,06$).

Проводили сравнительную оценку влияния валсартана и амлодипина на функцию эндотелия проводили у больных АГ. В исследовании N. Tzemos и соавт. для определения базального и форсированного синтеза NO внутриартериально вводили ацетилхолин и N-монометил-L-аргинин (L-NMMA). Гипотензивный эффект двух препаратов был одинаков. Вазодилатирующий эффект на введение ацетилхолина был максимальным при применении валсартана (максимальное процентное изменение скорости кровотока в плечевой артерии $\max \Delta \text{СКПА}$ 301% против 185%, $p < 0,05$) по сравнению с плацебо, но оставался без изменений по сравнению с амлодипином. Валсартан и амлодипин вызывали сопоставимый вазоконстрикторный ответ на введение L-NMMA. Вазодилатирующий эффект валсартана после совместной инфузии ацетилхолина и L-NMMA был значительно выше ($p < 0,005$). Таким образом, валсартан способен оказывать влияние как на эндотелий-зависимый, так и на эндотелий-независимый путь регуляции функции эндотелия, тогда как амлодипин, обладая равным по силе антигипертензивным действием, мог только частично воздействовать на биоактивность оксида азота [253, 254]. Данные о положительном влиянии валсартана на функцию эндотелия по сравнению с амлодипином приведены в исследовании Y. Kimura. Также выявлен сопоставимый антигипертензивный эффект обеих групп препаратов, но улучшение эндотелиальной функции было зарегистрировано в группе пациентов, принимавших валсартан в течение 12 месяцев (5,8% до 10,7%, $p < 0,05$) [134].

Не проводились исследования по влиянию антигипертензивных препаратов на функцию эндотелия у пациентов с сочетанием АГ и РА.

В патогенезе многих заболеваний ССС важную роль играет увеличение сосудистой жесткости. Эти данные подтверждены в ряде зарубежных и отечественных исследований [18, 19, 25, 39, 41, 79, 88, 106].

Увеличение сосудистой жесткости может приводить к повышению постнагрузки на ЛЖ, формированию гипертрофии ЛЖ, ухудшению коронарной перфузии, увеличению САД и снижению ДАД. При низкой

податливости артерий происходит увеличение пульсового давления, которое на сегодняшний день является важным предиктором ССО [155]. Повышенная артериальная ригидность увеличивает риск развития сердечно-сосудистых нарушений даже в отсутствии выраженного атеросклеротического поражения сосудов и является важным самостоятельным фактором риска развития ССО, в том числе мозговых инсультов [196].

По данным зарубежных авторов к увеличению артериальной ригидности приводит наличие всех традиционных факторов риска [13, 39, 202]. Артериальная ригидность является уникальной функциональной характеристикой повреждения сосудистой стенки и отражает суммарный эффект повреждения.

Повышенная сосудистая жесткость выявлена у больных с различной коморбидной патологией: при метаболическом синдроме, синдроме обструктивного апноэ во сне, остеопорозе, кальцинозе коронарных артерий и СД 1 и 2 типа [144].

Наличие даже субклинического воспаления является независимым предиктором увеличения артериальной ригидности в общей популяции, а также у больных с гиперлипидемией, АГ и метаболическим синдромом [157, 175, 225]. По данным литературы увеличение скорости распространения пульсовой волны прямо коррелирует с уровнем СРБ у здоровых лиц [115] и в популяции [176]. Тем очевиднее вклад хронического воспаления при ревматических болезнях в нарастании артериальной ригидности.

В первую очередь в ухудшении эластических свойств сосудистой стенки при системных заболеваниях принимают участие факторы, связанные с самим заболеванием — длительность и тяжесть РА, повышение уровней воспалительных маркеров. Как известно, ФНО- α , играя важную роль в развитии воспалительного ответа и цитокинового каскада, активирует систему свертывания крови, снижает синтез NO, усиливает тромбогенную и вазоконстрикторную активность эндотелина и является сильнейшим стимулом продукции ИЛ-1, который, в свою очередь, является медиатором

воспаления как местно в стенке сосуда, так и на уровне всего организма. ИЛ-6 стимулирует выработку СРБ, фибриногена, амилоида А, компонентов комплимента. По данным литературы уровень ИЛ-6 отражает активность воспалительного процесса в организме и является прогностическим критерием сердечно-сосудистых осложнений. Среди множества эффектов интерлейкина-17 (ИЛ-17) у пациентов с РА следует отметить его способность к активации ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, способствуя развитию аутоиммунных патологических реакций, в том числе реакцию воспаления при РА. Выявлена способность ИЛ-17 активировать экспрессию металлопротеиназ, приводящих к тканевому ремоделированию органов ССС [15]. Указанные механизмы потенцируют активность хронического воспаления в стенках артерий у больных РА, тем самым способствуют увеличению сосудистой жесткости, а в дальнейшем ведут к формированию и дестабилизации атеросклеротической бляшки и развитию сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных [94, 189].

Roman M. и соавт. (2005) регистрировали увеличение локальной ригидности сонных артерий у больных РА и системной красной волчанки по сравнению со здоровыми добровольцами ($p < 0,001$). При углубленном анализе исследуемых групп было выявлено, что независимо от наличия традиционных факторов риска и атеросклероза сонных артерий предикторами увеличения сосудистой жесткости у пациентов с аутоиммунными заболеваниями является поздний возраст дебюта, длительность заболевания, уровень ОХС, СРБ и ИЛ-6. В контрольной группе предикторами увеличения сосудистой жесткости были возраст, уровень глюкозы в крови и субклиническое повышение острофазовых показателей крови [220].

По данным С. Turesson и соавт. (2003) только у женщин с РА наблюдается увеличение ригидности стенки брюшной аорты по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев [173]. Женщины с РА имели

такие же индексы ригидности, как и мужчины сходного возраста, значительно превышающие значения таковых у женщин без РА.

Clocke R. и соавт. (2003) впервые обнаружили увеличение A_{ix} и центрального АД у больных РА без традиционных факторов риска по сравнению с лицами, не страдающими ревматическими заболеваниями, что свидетельствует об увеличении артериальной ригидности в первую очередь крупных и средних артерий. Также выявлена ассоциация увеличения артериальной ригидности с длительностью РА [173], что совпадает с результатами исследования I Avalos и соавт. [87].

В исследовании M. Maki-Petaja и соавт. (2006) впервые продемонстрировано увеличение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) у больных РА без традиционных факторов риска, по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев (8,35 м/с vs 7,52 м/с, $p=0,005$) и выявлена ее корреляция со степенью выраженности текущего воспалительного процесса, что предполагает возможность обратимости изменений при адекватной противовоспалительной терапии [218]. Это предположение подтверждается исследованиями, демонстрирующим положительный эффект длительной терапии ингибиторами ФНО- α на СРПВ у больных РА [116, 182, 244, 265].

Кроме того, по результатам исследований было выявлено положительное влияние статинов на сосудистую стенку и СРПВ [183, 261].

В связи с высокой прогностической значимостью показателей артериальной ригидности в развитии ССО актуальным является вопрос о возможности их улучшения с помощью антигипертензивной терапии у пациентов с АГ. Возможность успешного медикаментозного воздействия на сосудистую стенку была показана в исследовании A. Benetos и соавт., в 6-летнем исследовании. Так, в группе пациентов с АГ и адекватным контролем АД СРПВ нарастала в 5 раз меньше по сравнению с группой больных, не достигших целевых уровней АД [118].

По данным литературы прогрессирование артериальной жесткости эффективно сдерживают препараты, блокирующие активацию ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). В исследовании Т. Takami и соавт. (2003) у мужчин старше 65 лет с АГ, получавших в течение 3 мес. блокаторы рецепторов ангиотензина II (валсартан), кальциевых каналов (нифедипин) либо ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (тенокаприл), была оценена динамика СРПВ по плечелодыжечному индексу. Максимальное снижение СРПВ отмечали при использовании валсартана, менее выраженное — на фоне приема тенокаприла. Нифедипин не оказал значимого влияния на этот показатель [233].

В аналогичном исследовании у пациентов с АГ валсартан уменьшал СРПВ более эффективно, чем нифедипин, несмотря на сопоставимое снижение АД [133]. Напротив, в исследовании В.Э. Олейникова (2008) терапия нифедипином с контролируемым высвобождением приводила не только к стойкой нормализации АД, но и к уменьшению артериальной ригидности [7].

В исследовании А. Ichihara и соавт. (2003) было установлено, что длительная интенсивная монотерапия антигипертензивными препаратами пациентов с АГ-БКК, иАПФ, сартанами, β -блокаторами и диуретиками — не только значимо снижала АД, но и уменьшала СРПВ по сравнению с исходными данными [180].

По данным литературы препараты, используемые для лечения РА, могут влиять на сердечно-сосудистые факторы риска как отрицательно, так и положительно. В исследовании Y.H. Rho и соавт. (2009) негативное влияние на сердечно-сосудистые факторы риска оказывал прием глюкокортикостероидов и селективных ингибиторов ЦОГ-2 [121].

Учитывая частый прием пациентами с РА НПВП, в последние годы внимание исследователей привлечено к проблеме сердечно-сосудистой безопасности как селективных, так и неселективных НПВП в связи с их прогипертензивным действием. В крупных исследованиях

продемонстрировано, что основные группы антигипертензивных препаратов при монотерапии снижают систолическое АД в среднем на 11–12 мм рт. ст., диастолическое АД на 6–7 мм рт. ст. Прием НПВП способствует повышению АД в пределах 10 мм рт. ст. и, таким образом, уменьшают действие антигипертензивных средств. В частности, показано, что НПВП ослабляют гипотензивный эффект бета-блокаторов, и АПФ и диуретиков, так как их гипотензивное действие, помимо механизмов присущих каждому из классов препаратов, реализуется за счет влияния на простаглицлин, образующийся с участием ЦОГ-1 [28]. В большинстве работ, посвященных данному вопросу, в качестве НПВП фигурировали неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2. В то же время сведения о совместном применении преимущественно селективных ингибиторов ЦОГ-2 и антигипертензивных препаратов малочисленны и противоречивы.

В исследовании Ю.В. Муравьева (2006), прием нимесулида у больных с РА приводил к повышению уровня АД как у нормотензивных пациентов с РА, так и у больных с сочетанием АГ и РА, получавших антигипертензивную терапию [29]. Напротив, в исследовании О.А. Низовцевой (2008), изучающей влияние диклофенака и нимесулида на гемодинамические показатели у больных остеоартрозом и АГ выявлено увеличение уровня АД в группе приема диклофенака, а в группе приема нимесулида статистически значимого увеличения АД от исходных значений не регистрировали [36].

В рамках исследования MEDAL Н. Krum и соавт. (2009) [146] оценили эффекты эторикоксиба и диклофенака на уровни АД у больных РА. Было отмечено, что применение эторикоксиба по сравнению с диклофенаком ассоциировано с более высокой частотой повышения АД.

По результатам многочисленных исследований установлено, что долговременный прием ГКС дозах 7,5 мг и более ассоциирован с развитием АГ у пациентов с РА [181]. В исследовании QUEST-RA выявлено снижение риска ССО у больных РА, на фоне приема ГКС, метотрексата, лефлюномида,

сульфасалазина и биологических агентов [102]. Davis J.M. и соавт. (2007) доказали отрицательное влияние глюкокортикостероидов на сердечно-сосудистую смертность у серопозитивных по ревматоидному фактору пациентов с РА. Так, риск сердечно-сосудистой смерти при лечении глюкокортикостероидами увеличился в 3 раза по сравнению с серонегативными пациентами с РА [150].

В ряде клинических исследований выявлено положительное влияние противовоспалительной деятельности метотрексата на сердечно-сосудистый риск у больных с хроническими воспалительными артритами. В исследовании M.C. Wasco и соавт. было выявлено, что длительный (больше года) прием метотрексата у пациентов с РА ассоциировался со снижением риска летальности на 70% [207]. В исследовании VARA терапия метотрексатом также приводила к уменьшению сердечно-сосудистой смертности [85].

По данным исследования V.F. Panoulas и соавт. (2007) [205], у 400 больных РА, принимавших метотрексат, выявлено отсутствие влияния данного препарата на уровень АД.

В литературе имеются противоречивые данные о влиянии генно-инженерных биологических препаратов на АД и ССО у пациентов с РА.

Так, C. Grossman и соавт. (2016) изучали влияние терапии ингибиторами ФНО- α на уровень АД у пациентов с РА. Через 3 месяца лечения не выявлено статистически значимого влияния на уровень АД у пациентов с РА ($121 \pm 12/66 \pm 7$ против $123 \pm 11/67 \pm 10$ мм рт. ст. соответственно) [126]. Напротив, в метаанализе Q. Zhao (2015) у 6321 пациентов с РА, длительно принимающих ингибиторы ФНО- α , регистрировали увеличение риска развития гипертензии (OR = 1,88 – 6,95% ДИ: 1,35 – 2,65%) [81].

Установлены противоположные данные о влиянии ингибиторов ФНО- α на выраженность атеросклеротического поражения сосудов. С одной стороны, применение инфликсимаба в течение 3 лет не предотвратило

прогрессирование субклинического атеросклероза сонных артерий у 8 больных с длительным течением и высокой активностью РА [124].

С другой стороны, ингибиторы ФНО- α уменьшали толщину КИМ сонных артерий при условии эффективного снижения активности заболевания [215].

Последние клинико-эпидемиологические исследования демонстрируют снижение частоты ССЗ и сердечно-сосудистой летальности при применении ингибиторов ФНО- α по сравнению с пациентами, не принимающими генно-инженерные биологически активные препараты [170, 209, 246]. Напротив, в работе D.H. Solomon и соавт. (2006), не установлено различий в частоте развития ИМ между пациентами с РА, принимающими генно-инженерные биологически активные препараты или монотерапию метотрексатом, или без лечения базисными противовоспалительными препаратами [230]. Но при этом авторы не учитывали ряд важных факторов, влияющих на исход исследования, в том числе активность воспаления.

Имеются данные, что РА является самостоятельным независимым фактором риска ССЗ, наряду с СД, АГ, ДЛП [103]. Установлено, что при сочетании у больных РА двух и более традиционных факторов риска ССЗ с факторами риска, связанными с РА общий риск развития ССО увеличивается в 7 раз по сравнению с общей популяцией [145]. Предложен повышающий коэффициент при расчете риска ССО по шкале SCORE. Риск ССО у пациентов с РА увеличивается в 1,5 раза при наличии двух из трех перечисленных факторов: длительность РА более 10 лет, РФ/ АЦЦП-позитивность, наличие внесуставных проявлений [140].

Таким образом, пациенты с РА и АГ имеют высокий риск развития ССО в связи с ранним и ускоренным развитием атеросклероза, повышенной сосудистой жесткостью и наличием ДЭ. Эти данные подтверждают необходимость использования более углубленных диагностических и агрессивных терапевтических подходов для первичной и вторичной профилактики осложнений ССЗ, нежели у пациентов без РА [98, 206].

Должна проводиться совместная работа двух специалистов – ревматологов и кардиологов при ведении больных с РА и АГ.

1.4 Цереброваскулярная реактивность у больных артериальной гипертонией

Анализ данных литературы показал, что АГ является ведущей причиной геморрагического и ишемического инсультов, хронической формы недостаточности мозгового кровообращения [63]. Инсульт остается ведущей причиной инвалидизации и третьей по частоте причиной смерти в большинстве индустриально развитых стран. Поражение головного мозга при АГ заключается в патологическом изменении микроциркуляторного русла, приводящего к потере его физиологических свойств, главной из которых является регуляция перфузионного давления в головном мозге в ответ на изменения АД [66].

Риск развития инсульта у больных РА в 1,7–2,7 раза выше, чем в общей популяции [52, 140, 219], что, по-видимому, связано с дополнительным неблагоприятным влиянием хронического воспаления на сосуды головного мозга.

Вопросы доклинической диагностики и возможности коррекции нарушений ауторегуляторных процессов кровоснабжения мозга остаются актуальной и значимой проблемой медицины. Успех профилактических мероприятий заключается в тщательном изучении системы мозгового кровотока с детальной характеристикой ее регуляторных и приспособительных механизмов.

ЦВР является показателем функционального состояния системы мозгового кровообращения, отражает величину прироста или уменьшения кровотока в ответ на различные раздражители, а также скорость восстановления мозговой гемодинамики после прекращения их воздействия.

На сегодняшний день существует большое количество методов оценки функционального состояния мозгового кровотока — контрастная, магнитно-резонансная и спиральная компьютерно-томографическая ангиография, компьютерная томография, радионуклидные и ультразвуковые методы исследования головного мозга.

Из методов, позволяющих регистрировать относительные величины кровотока в мозговых сосудах — на первом месте по точности, безопасности и воспроизводимости стоят ультразвуковые методы исследования — транскраниальная доплерография (ТКДГ) и транскраниальное дуплексное сканирование мозговых сосудов [9, 245]. Они позволяют определить способность и возможность мозговых сосудов изменять свой диаметр и величину кровотока в ответ на функциональные нагрузочные стимулы физической и химической природы. На основании полученных данных рассчитывают индексы реактивности, отражающие положительный или отрицательный прирост параметров кровотока.

Наиболее информативными, специфичными и воспроизводимыми являются ингаляционные тесты с использованием смеси углекислого газа (5–7%) и кислорода, а также применением прибора с замкнутым контуром.

По данным литературы, изучение ЦВР и возможности ее коррекции с помощью антигипертензивных препаратов изучены у больных АГ, пациентов с транзиторной ишемической атакой, мозговым инсультом, хронической цереброваскулярной болезнью. У данной категории больных функциональные нарушения гемодинамики проявляются в снижении реактивности сосудов головного мозга и срыве механизмов ауторегуляции. Так, в исследовании Т.М. Рипп, С.К. Заповодникова в группе пациентов с ГБ и синдромом обструктивного апноэ во сне выявлено замедление ауторегуляторных восстановительных процессов мозгового кровотока при проведении гипероксического теста. При проведении гиперкапнического теста выявлена аномальная сосудистая реакция с выраженным приростом линейной скорости кровотока в СМА [65].

В работе Л.Е. Кривенко и соавт. (2013) в исследовании ЦВР с применением гиперкапнической пробы и пробы с нитроглицерином у больных ГБ выявлено снижение реактивности мозговых сосудов и функционального резерва уже на ранних стадиях ГБ [44].

На сегодняшний день данные о влиянии антигипертензивной терапии на ЦВР в доступной литературе противоречивы.

В исследовании Т.М. Рипп и соавт. (2010) после 24 недель терапии эпросартаном в дозе 300–600 мг отмечали улучшение показателей реактивности сосудов головного мозга в условиях гиперкапнии у больных с АГ. При проведении гипреоксической пробы эпросартан не оказывал влияния на показатели ЦВР [56].

В исследовании О.Ю. Соколова и соавт. (2006) оценивали влияние 4 антигипертензивных препаратов на мозговой кровоток и показатели ЦВР у больных с АГ. Первая группа принимала лизиноприл в дозе 10–20 мг, вторая — небиволол 5–10 мг, третья — амлодипин 5–10 мг, четвертая — метопролол 50–100 мг. Через 12 недель антигипертензивной — терапия иАПФ и БАБ с вазодилатирующими свойствами приводила к снижению церебрального сосудистого сопротивления и нормализации показателей реактивности мозговых сосудов. Применение АКК дигидропиридинового ряда вызывала снижение сосудистого сопротивления, но не устраняла нарушения ауторегуляции мозгового кровотока [64].

В исследовании Ю.И. Афанасьева и соавт. (2012) 3 группам пациентов с ГБ было проведено исследование ЦВР с дыхательными нагрузочными пробами с созданием гипо и гиперкапнии. Пациенты первой группы принимали лизиноприл и индапамид, второй — бисопролол и индапамид, третья группа — амлодипин и индапамид. Через 2 недели терапии при проведении ТКДГ у пациентов 1-й группы выявлена положительная динамика в виде нормализации показателей ЦВР при гипероксической пробе со снижением индекса реактивности слева и справа на 10,7% и 10,8% ($p < 0,05$) и гиперкапнической пробе с увеличением индекса реактивности на

29,6% и 22,9% ($p < 0,001$). Аналогичные результаты выявлены и у пациентов 3-й группы. У пациентов 2-й группы выявлено нарушение ЦВР в виде чрезмерной вазоконстрикции, что проявлялось снижением индекса реактивности слева и справа на 15,8 и 8,9% ($p < 0,05$) [3].

В исследовании Д.И. Хатазава и соавт. (2004) изучали действие периндоприла на мозговой кровоток у пациентов ГБ, перенесших мозговой инсульт. Исследовали ЦВР методом позитронно–эмиссионной томографии с применением функциональных проб. Выявлено положительное влияние препарата на мозговой кровоток, улучшение показателей ЦВР [179].

В литературе мы не нашли сведений о состоянии ЦВР и возможности медикаментозной коррекции у больных АГ в сочетании с РА, что и послужило поводом для проведения данного исследования.

1.5 Фармакологические эффекты БКК и БРА, их влияние на прогноз у пациентов с высоким риском развития ССО

В настоящее время БКК один из самых назначаемых классов препаратов в кардиологии. Широкое применение БКК объясняется их высокой гипотензивной активностью, метаболической нейтральностью и хорошей переносимостью, а также антиишемической и антиангинальной эффективностью, установленной в крупных исследованиях [24, 49, 70]. Гипотензивное действие дигидропиридиновых БКК заключается в торможении входа ионов кальция внутрь клетки через цитоплазматические потенциал–зависимые кальциевые каналы, вызывая выраженную артериальную вазодилатацию [61].

В настоящее время к антагонистам кальция, нашедшим применение в клинической практике, относят препараты различные по химической структуре: фенилалкиламины — блокаторы открытых кальциевых каналов сердца (верапамил и его аналоги), дигидропиридины — блокаторы инактивированных кальциевых каналов гладких мышц (нифедипин и его

аналоги), бензодиазепины — блокаторы кальциевых каналов обеих локализаций (дилтиазем) [20]. Дигидропиридиновые БКК в отличие от производных фенилалкинамина и бензодиазепаина отличаются большим воздействием на гладкую мускулатуру сосудов и отсутствием клинически значимого влияния на сократимость миокарда, функцию синусового узла, атрио-вентрикулярную проводимость [26].

БКК благоприятно влияют на морфологические изменения в органах мишенях АГ, тем самым оказывают органопротективное действие [27]. В частности, применение БКК предупреждает развитие ГЛЖ или приводит к регрессу ГЛЖ, за счет снижения постнагрузки на ЛЖ, ригидности крупных сосудов, уменьшения центрального АД и торможения коллагенообразования в миокарде. В исследовании TOMHS [113] амлодипин, иАПФ, БАБ в равной степени способствовали регрессу ГЛЖ, однако в метаанализе В. Dahlof et al. 1992 показано, что БКК и БАБ вызывают обратное развитие ГЛЖ в большей степени, чем диуретики, но в меньшей, чем иАПФ [117].

Антисклеротический эффект и положительное влияние БКК на сосудистую стенку и эндотелий связан со способностью дигидропиридиновых БКК третьего поколения к ограничению окислительного стресса, подавлению пролиферации гладкомышечных клеток, активности матричной металлопротеиназы-1, коллагеновой активности [169, 229].

В крупных международных исследованиях INSIGHT [199], VHAS [109], ELSA [250] БКК доказали не только свою эффективность и безопасность в лечении АГ, но и благоприятное влияние на прогноз, вследствие замедления прогрессирования атеросклероза.

Применение БКК у пациентов с АГ показало значимое преимущество перед другими препаратами по снижению риска инсультов на 13–14%, риска ССО на 28%, сердечно сосудистой смертности на 27% [23, 26, 67, 131, 156, 174, 190, 197].

В крупных клинических исследованиях PREVENT [122], INSIGHT [199], ELSA [250], CAMELOT [123] доказаны антисклеротический эффект амлодипина, его способность снижать центральное АД, выраженное вазопротективное действие, в основе которого лежат антиоксидантные свойства, способность ингибировать пролиферацию гладкомышечных клеток, коллагеновую активность, стимулировать синтез оксида азота [204, 216, 266].

По данным исследований БКК обладают собственным нефропротективным действием [198], способны повышать почечный кровоток за счет устранения вазоконстрикции почечных сосудов.

Одним из наиболее частых побочных эффектов при применении дигидропиридиновых БКК является возникновение претибиальных отеков. В проведенных исследованиях убедительно доказана способность блокаторов РААС существенно снижать риск возникновения периферических отеков, за счет нормализации внутрикапиллярного давления в микроциркуляторном русле [71, 217]. Другое побочное действие БКК, преимущественно препаратов группы дигидропиридинов, развитие тахикардии и внезапно появляющееся чувство жара и гиперемия кожи лица и верхней части плечевого пояса. Оно связано с их вазодилатирующими свойствами.

Таким образом, БКК обладают многими фармакодинамическими характеристиками, которые свидетельствуют в пользу клинического использования препаратов при различных сердечно-сосудистых заболеваниях.

БКК занимают важное место в лечении больных с ревматическими болезнями. Данная группа препаратов доказала свою эффективность, метаболическую нейтральность и безопасность в лечении пациентов с коморбидными состояниями.

БКК используют для симптоматического лечения болезни и синдрома Рейно. Показано, что нифедипин, дилтиазем и амлодипин уменьшают

симптомы болезни Рейно, как препараты с наибольшим вазодилатационным потенциалом. Также БКК являются приоритетными антигипертензивными препаратами для лечения пациентов с поражением периферических артерий, при системных васкулитах [155].

По сравнению с другими группами препаратов БКК не взаимодействуют с НПВП, которые являются неотъемлемой частью терапии ревматических болезней. Действие данной группы антигипертензивных средств напрямую не связано с влиянием на каскад синтеза простаглицлина и вазодилатирующих пептидов [11, 14]. Кроме того, доказана и противовоспалительная эффективность данной группы препаратов [212]. В исследовании T1. Celik и соавт. было выявлено, что при приеме амлодипина в дозе 10 мг в сутки статистически значимо снижается уровень СРБ в крови у пациентов с эссенциальной АГ [137]. В исследовании А.А. Тарасова и соавт. у пациентов с АГ и стабильной стенокардией или СД 2 типа лечение амлодипином в виде монотерапии или добавления к основной терапии приводило к достоверному снижению уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО, ИЛ-6) и СРБ [1]. В исследовании Р. Maffioli (2015) и соавт. у пациентов с АГ также отмечали статистически значимое уменьшение провоспалительных цитокинов и СРБ через 3 месяца терапии амлодипином ($p < 0,05$). К значительно большему снижению уровня СРБ, ФНО- α , ИЛ-6 приводила терапия амлодипином в сочетании с ацетил салициловой кислотой ($p < 0,01$) [77].

Таким образом, БКК могут не только снижать АД, замедлять прогрессирование атеросклероза, оказывать органопротективное действие, но и влиять на активность РА.

БРА — одни из новых и наиболее динамично развивающихся классов кардиологических препаратов. В исследованиях LIFE [147], ONTARGET [237], TRANSCEND [132], MOSES [191] сартаны доказали свою способность влиять на кардиоваскулярный прогноз у пациентов с высоким риском ССО. В основе гипотензивного действия сартанов лежит блокада плазменной

и тканевой РААС с устранением вазопрессорного, антинатрийурического и антидиуретического действия ангиотензина II [90].

В настоящее время группа БРА представлена четырьмя подгруппами, различающимися по химической структуре: бифениловые производные тетразола — лозартан, ирбесартан, кандесартан; небифениловые производные тетразола — телмисартан; небифениловынететразолы — эпросартан; негетероциклические соединения — валсартан. Некоторые БРА являются фармакологически активными (телмисартан, ирбесартан, эпросартан); другие представляют собой пролекарства (лозартан, кандесартан). По степени антагонизма к АТ 1 — рецепторам выделяют конкурентные (эпросартан лозартан) и неконкурентные (валсартан, телмисартан, ирбесартан, кандесартан) БРА.

При длительном применении сартаны тормозят пролиферативное действие АТ-II на гладкомышечные клетки сосудистой стенки и кардиомиоциты, вызывая регресс ГЛЖ или предупреждают ее развитие [90, 112].

Эти убедительные данные получены в ряде крупных клинических исследований, в том числе в исследовании LIFE, где лозартан значительно более выражено, чем атенолол способствовал обратному развитию ЭКГ-документированной ГЛЖ ($p < 0,0001$). Также применение блокаторов РААС способствует уменьшению массы миокарда левого желудочка, улучшению диастолической функции левого желудочка [232]. Этот эффект достигается не только благодаря собственно антигипертензивному действию БРА, но и за счет нейтрализации органоповреждающего действия АТ-II, то есть в связи с наличием дополнительных (АД-независимых) органопротективных влияний. Положительное влияние БРА на развитие и регресс ГЛЖ установлены в исследованиях ONTARGET и TRANSCEND. В исследовании ONTARGET было доказано, что телмисартан обладает такой же кардиопротективной эффективностью, как и иАПФ рамиприл, но при этом значительно лучше переносится. Исходная частота ГЛЖ составила 12,4%. За время наблюдения

она снизилась во всех трех группах (в группе приема телмисартана, рамиприла и комбинированной терапии БРА и иАПФ) ($p < 0,001$). При этом отмечена недостоверная тенденция к меньшей частоте ГЛЖ в группе телмисартана и в группе комбинированной терапии по сравнению с группой больных, принимавших только рамиприл (ОР — 0,92; $p = 0,07$ и ОР — 0,93; $p = 0,12$ соответственно). В исследовании TRANSCEND показано, что у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, получающих стандартное лечение, телмисартан снижает риск кардиоваскулярной смерти, инфаркта миокарда и инсульта на 13% по сравнению с плацебо ($p = 0,048$). Эти же конечные точки были определены как первичные в исследовании The Heart Outcomes Presentation Evaluation Study Investigators (HOPE), опубликованном в 2000 г. [242]. Через 2 года и 5 лет наблюдения частота ГЛЖ снизилась соответственно до 10,5% и 9,8% в группе телмисартана и 12,7%, 12,8% — в группе плацебо. Таким образом, отношение риска выявления ГЛЖ оказалось ниже при терапии телмисартаном (отношение риска — 0,79; $p = 0,0017$). После коррекции на уровень САД, возраст, наличие СД и АГ, исходную ГЛЖ и предшествующую терапию иАПФ или БРА отношение риска составил 0,76; ($p = 0,0015$). У пациентов без ГЛЖ при включении в исследование риск ее развития оказался на 37% ниже при терапии телмисартаном по сравнению с плацебо (отношение риска — 0,63 ($p = 0,0001$); скорректированное отношение риска составило 0,65 ($p = 0,0001$). При этом снижение САД за время исследования было более выраженным у больных без последующего развития ГЛЖ, чем у пациентов с вновь развившейся ГЛЖ: 4,8 и 1,8 мм рт. ст. ($p < 0,0001$). У лиц с наличием ГЛЖ при включении в обеих группах отмечен недостоверный тренд к регрессированию ГЛЖ без значимых межгрупповых различий (ОР — 0,91; $p = 0,49$). Снижение САД было больше у лиц с регрессом ГЛЖ, чем с сохраняющейся ГЛЖ: 6,8 и 3,9 мм рт. ст. ($p < 0,0001$).

Для сартанов доказано наличие собственного антисклеротического эффекта и положительное влияние на эластические свойства сосудистой

стенки [105, 254]. За счет устранения вазоконстрикторного действия ангиотензина II на стенку артерий и собственного антипролиферативного действия на гладкомышечные клетки сосудистой стенки.

Так же по данным исследования LIFE и SCOPE БРА доказали свою эффективность в предотвращении мозговых инсультов. По данным исследования LIFE особенно значительным представляется различие частоты развития инсульта (при расчете на 1000 человеко-лет наблюдения: 10,8 в группе лозартана и 14,5 — в группе атенолола). В исследовании PRoFESS (Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Stroke) изучалось влияние телмисартана на частоту повторных острых нарушений мозгового кровообращения. Более 20000 пациентов с недавно перенесенным ишемическим ОНМК были рандомизированы в группы телмисартана (80 мг/сут., n=10146) или плацебо (n=10186). Так же как и в исследовании TRANSCEND, АГ была диагностирована у 74% пациентов. СД2 страдали 28,5% пациентов, у 20,2% выявлен атеросклероз различных локализаций. Больные в группе плацебо не получали ни иАПФ, ни БРА. Средний период времени от развития ОНМК до рандомизации составил 15 дней, длительность лечения — 2,5 года. АД в группе телмисартана в конце исследования оказалось на 3,8/2,0 мм рт. ст. ниже, чем в группе плацебо. При этом повторный инсульт был зарегистрирован у 880 пациентов (8,7%) в группе телмисартана и у 934 пациентов (9,2%) в группе плацебо (Ор — 0,95, 95% ДИ 0,86–1,04, p=0,23).

Другим важным свойством сартанов является нефропротективное действие, которое изучалось в нескольких плацебо контролируемых исследованиях. В исследовании IRMA [239], IDNT [214] ирбесартан снижал риск микроальбуминурии, терминальной ХПН. В исследовании RENAAL [210] показан нефропротективный эффект лозартана у пациентов с СД 2 типа. Согласно результатам метаанализа D.B. Matchar et al. [232] сартаны обладают лучшей переносимостью по сравнению с иАПФ, не оказывая влияние на калликреин-кининовую систему и образование простагландинов.

Побочные эффекты при применении сартанов встречаются в 15% случаях, сопоставимы с применением плацебо в любых.

Одним из наиболее клинически изученных БРА следует по праву считать валсартан. Это лекарственный препарат, молекула которого является активным веществом. Она полностью лишена стимулирующей ангиотензиновые рецепторы активности. Валсартан — антагонист рецепторов АТ II непептидной природы, конкурентно, высокоспецифично и избирательно блокирует рецепторы АТ₁. Валсартан не блокирует рецепторы АТ₂, которые продолжают выполнять свою функцию. По данным исследований, продолжительное внутривенное введение этого препарата не влияет на сродство и плотность рецепторов к АТ II. Даже в высоких концентрациях валсартан не связывается со многими рецепторами других типов [61]. Доказательная база эффективности и безопасности валсартана огромна (более 150 клинических исследований, в том числе с жесткими конечными точками, приблизительно 100 тыс. пациентов) и касается практически всех звеньев сердечно-сосудистого континуума.

Holwerdaetal N.J. выявили, что гипотензивный эффект валсартана в дозе 80 мг 1 раз в сутки не уступает таковому эналаприла в дозе 20 мг 1 раз в сутки при лечении эссенциальной гипертензии. Но при этом валсартан отличался лучшей переносимостью, он реже вызывал сухой кашель [257]. Похожие данные получили J.M. Mallionetal, которые выполнили двойное слепое исследование, включавшее 189 пациентов с неосложненной эссенциальной АГ [258]. Половина пациентов получала валсартан в дозе 80 мг 1 раз в сутки и половина — эналаприл в дозе 20 мг 1 раз в сутки; курс лечения составил 8 нед. При сопоставимой гипотензивной эффективности переносимость валсартана была лучше, частота развития сухого кашля была в 3 раза меньше.

В исследовании VALUE с участием 15314 пациентов было показано, что валсартан, оптимизируя кардиодинамику у больных с АГ, ИБС и сердечной недостаточностью, в итоге снижает смертность и заболеваемость таких

больных, причем как у лиц с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, уже получавших антигипертензивную терапию, так и у тех, для кого она началась с валсартана. Лечение начинали с дозы 80 мг в день, затем проводили ступенчатое титрование терапии для достижения целевого значения АД менее 140/90 мм рт. ст. [236].

Влияние валсартана на гипертрофию ЛЖ было показано в ряде исследований. Так, N. Kucukler et al. продемонстрировали, что лечение валсартаном в течение 6 месяцев (доза 80–160 мг/сут.) приводило к статистически значимому снижению индекса массы миокарда ЛЖ у пациентов с АГ и гипертрофией ЛЖ (со 135 ± 15 до 114 ± 14 г/м², $p < 0,001$) [240]. При этом регресс гипертрофии ЛЖ на фоне приема валсартана обусловлен не просто снижением периферического сопротивления и постнагрузки, описан механизм прямого кардиопротективного действия, реализуемого через влияние на клеточные структуры кардиомиоцитов [256].

Эффективность валсартана в терапии изолированной систолической АГ у пожилых пациентов была продемонстрирована в исследовании ValsystStudy [168]. В него включались пациенты с САД 160–220 мм рт. ст. и ДАД ниже 90 мм рт. ст., которых рандомизировали в группу валсартана (стартовая доза 80 мг 1 раз в сут.) или в группу амлодипина (стартовая доза 5 мг 1 раз в сут.). В дальнейшем дозу валсартана повышали до 160 мг/сут., амлодипина – до 10 мг/сут.; при необходимости к терапии в обеих группах добавляли гидрохлортиазид. Целевой уровень САД (ниже 140 мм рт. ст.) был достигнут у 74,7% пациентов группы валсартана и у 73% пациентов группы амлодипина, различие оказалось статистически недостоверным. Вместе с тем частота развития отеков нижних конечностей была статистически значимо ниже в группе валсартана ($p < 0,0001$).

Интересные результаты были получены в исследовании Val-MARC (Valsartan Managing BPA ggressively and Evaluating Reductions in hsCRP) [251]. Включенных в него пациентов с АГ 2 степени ($n=1688$) рандомизировали в группы валсартана либо комбинации валсартана и

гипотиазида. В группе комбинированной терапии было достигнуто более выраженное снижение как САД, так и ДАД ($p < 0,001$), в то время как монотерапия валсартаном привела к значимому снижению концентрации высокочувствительного С реактивного белка (на 13% в сравнении с показателем группы комбинированной терапии, $p < 0,001$). Следовательно, можно говорить и о противовоспалительном эффекте валсартан.

Важным достоинством данной группы препаратов является замедление прогрессирования атеросклероза и противовоспалительное действие. Данный положительный эффект связан со снижением уровня провоспалительных медиаторов, активности НАДФ-оксидазы при приеме сартанов [73, 125, 252].

В исследовании TouyzRM и соавт при исследовании пациентов с ГБ и СД 2 типа в группе пациентов, принимавших валсаратан в течение 12 месяцев, статистически значимо снизился уровень цитокинов — ИЛ-1 и ИЛ-18 и хемокинов ($p < 0,05$) [163]. В исследовании RidkerPM у пациентов с ГБ валсартан в дозе 160–320 мг снижал уровень СРБ независимо от уровня снижения АД, что подтверждает собственный противовоспалительный эффект сартанов [259]. В исследовании S. Manabe и соавт. также выявлен противовоспалительный эффект валсартана. У 39 пациентов с ГБ через 3 месяца терапии валсаратном в дозе 40–80 мг было выявлено статистически значимое снижение уровня ФНО- α (9,1 до 6,1 пг/мл, $p = 0,006$) и ИЛ-6 (9,3 до 8,9 пг / мл, $p = 0,005$) [129].

Наличие плеiotропного эффекта БРА имеет особое значение для пациентов с РА. Помимо снижения риска ССО данная группа препаратов может положительно влиять на течение РА, уменьшая активность и степень прогрессирования заболевания.

Таким образом, валсартан — универсальный препарат, обладающий мощным и длительным антигипертензивным эффектом, имеющий доказанные органопротективные свойства, доказавший свою эффективность на всем протяжении сердечно-сосудистого континуума и при этом отличающийся благоприятным метаболическим профилем. Особенно важно

его доказанное положительное влияние на прогноз и продолжительность жизни пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Современная антигипертензивная терапия должна воздействовать не только на уровень АД, но и корректировать модифицируемые факторы риска, предупреждать или замедлять поражение органов мишени и не терять свою эффективность при взаимодействии с другими препаратами в условиях коморбидности. Большинство препаратов, используемых для лечения РА сами по себе могут вызвать АГ или препятствовать ее эффективному лечению. В настоящее время активно изучаются вопросы общности патогенеза и взаимодействия коморбидных состояний, разрабатываются эффективные схемы и алгоритмы. Очевидно, что подходы к лечению АГ у больных РА имеют свои особенности и являются актуальными в связи с отсутствием четких данных о преимуществе конкретных групп антигипертензивных препаратов у пациентов с РА и АГ. Литературные данные и исследования влияния различных схем АГТ у больных РА единичны. В связи с этим, эффективность лечения АГ при РА остается неудовлетворительной [185].

Часть случаев АГ остается не распознанной и не леченной, что приводит к увеличению риска поражения органов мишеней и ранней смертности и инвалидизации [74, 234].

В настоящее время, в доступной литературе практически отсутствуют сведения о влиянии различных групп антигипертензивных препаратов на уровень снижения АД у больных ГБ и РА, на влияние на эндотелиальную функцию, сосудистую жесткость и ЦВР, что послужило поводом для проведения данного исследования.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническая характеристика обследованных больных

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.

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, заслуженный деятель науки РФ, С.В. Попов) и ревматологическом отделении клиник ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

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; хроническая сердечная

недостаточность II-IV функционального класса, непереносимость исследуемых препаратов в анамнезе, отсутствие согласия пациента на сотрудничество.

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, 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
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		

Все пациенты с РА, включенные в исследование, имели высокую частоту традиционных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений.

Пациенты с РА проходили обследование в отделении ревматологии, всем пациентам проводились стандартные общеклинические исследования – исследование острофазовых показателей (СОЭ, СРБ), определение уровня РФ, АЦЦП крови, рентгенография суставов кистей, стоп с оценкой стадии РА по Штейн Брокеру. Пациенты, включенные в исследование, принимали метотрексат, преднизолон, селективные НПВП (нимесулид, мелоксикам, эторикоксиб) в подобранных дозах. За весь период наблюдения противоревматическая терапия не менялась и активность РА была стабильной (таблица 2).

Таблица 2 — Динамика острофазовых показателей, активности РА у пациентов, включенных в исследование в течение 6 месяцев наблюдения

Показатель	Вход	6 месяцев	p
СОЭ, мм/ч	21,0 [12,0; 35,0]	18,0 [12,0; 30,0]	p>0,05
СРБ, мг/л	8,0 [6,0; 13,0]	7,0 [12,0; 35,0]	p>0,05
Активность РА(DAS28)	4, 2 [2,7; 4, 8]	4,0 [2,4; 4,7]	p>0,05
Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ - С – реактивный белок; РА – ревматоидный артрит			

2.1 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 верифицированными диагнозами 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 (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. Все пациенты были разделены на 2 группы. 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 проводили измерение офисных цифр артериального давления 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.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

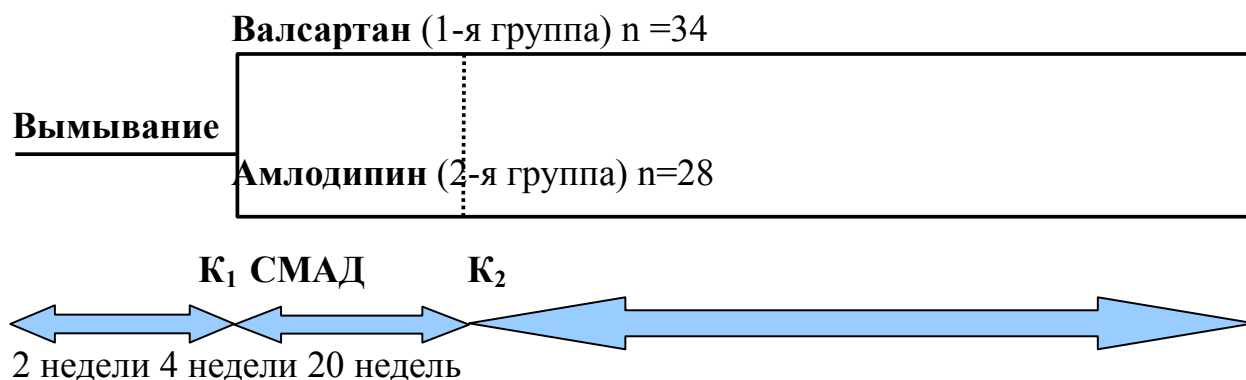


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Клиническая характеристика больных, рандомизированных по группам терапии и закончивших полный период наблюдения представлена в таблице 3. Группы рандомизированных больных сопоставимы по возрасту, полу, длительности АГ, РА и критериям включения, а также распространенности традиционных факторов риска.

Таблица 3 — Клиническая характеристика больных, рандомизированных в группы приема амлодипина, валсартана и завершивших полный период терапии в течение 24 недель (n=62)

Показатель	Валсартан (n = 34)	Амлодипин (n = 28)
Возраст, годы	61,0 [54,0; 64,0]	59,0 [53,0; 63,0]
Продолжительность АГ, годы	12,0 [8,0; 19,0]	9,0 [6,0; 16,0]
АГ 1 степени, n (%)	8 (23,5%)	8 (28,5%)
АГ 2 степени, n (%)	26 (76,4%)	20 (71,4%)
Дислипидемия, n (%)	32 (94,1%)	24 (85,7%)
Общий холестерин, ммоль/л	6,21 [5,2; 6,7]	6,10 [5,0; 6,5]
Атеросклероз сонных артерий, n (%)	24 (70,5%)	20 (71,4%)
Ожирение I-II степени, n (%)	11 (32,3%)	9 (32,1%)
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	7 (20,5%)	4 (14,2%)
Продолжительность РА, годы	7,0 [14,0; 18,0]	8,0 [5,0; 13,0]
Серопозитивность по РФ, n (%)	32 (94,1%)	22 (78,5%)
Серопозитивность по АЦЦП, n (%)	28 (82,3%)	21 (75%)
Активность РА (DAS28), усл. ед.	4,26 [2,7; 4,85]	3,37 [2,45; 4,68]

Показатель	Валсартан (n = 34)	Амлодипин (n = 28)
Высокая активность РА, n (%)	5 (14,7%)	3 (10,7%)
Средняя активность РА, n (%)	15 (44,1%)	13 (46,4%)
Низкая активность РА, n (%)	6 (17,6%)	4 (14,2%)
Ремиссия, n (%)	8 (23,5%)	8 (23,5%)
Рентгенологическая стадия I–II, n (%)	15 (44,1%)	13 (46,4%)
Рентгенологическая стадия III–IV, n (%)	19 (55,8%)	15 (53,5%)
Метотрексат, доза (мг/нед.)	10,0 [7,5;12,5]	10,0 [10,0;10,0]
Преднизолон, доза (мг/сут.)	7,5 [6,2; 10,0]	7,5 [5,2; 6,7]
Количество пациентов, принимающих преднизолон, n (%)	8 (23,5%)	8 (28,5%)
Количество пациентов, принимающих селективные НПВП, n (%)	26 (76,4 %)	14 (41,1%)
Количество курящих пациентов	2 (5,9%)	1 (3,5%)
Примечание: АГ — артериальная гипертензия; РА — ревматоидный артрит; РФ — ревматоидный фактор; АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду		

2.2 Инструментальные методы исследования

Комплексное обследование больных с сочетанием АГ и РА проводилось при сотрудничестве с лабораториями ФГБОУ ВО СибГМУ и НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Всем пациентам, кроме общеклинических, проводились специальные инструментальные исследования. Полученные результаты заносились в базы данных и обрабатывались с помощью прикладных программ.

Нами использовался комплекс клинических методов исследования, позволяющий объективно установить и обосновать клинический диагноз.

2.2.1 Измерение суточного и офисного артериального давления

Офисное измерение АД проводилось по методу Короткова согласно рекомендациям экспертов ВНОК трехкратно с интервалом в 2 минуты в положении сидя в покое после 15 минутного отдыха прибором «Automatic

blood pressure monitor ТМ-2654». Также подсчитывалась частота пульса в положении сидя.

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводили исходно всем пациентам после 14-дневной отмены антигипертензивной терапии, через 4 недели терапии амлодипином и через 24 недели активного лечения подобранными дозами антигипертензивных препаратов. Суточное мониторирование АД осуществляли системами полностью автоматического измерения артериального давления АВРМ-04 (Meditech, Венгрия), в основе работы которых лежит осциллометрический метод измерения АД.

Измерения проводили в автоматическом режиме в течение 24 часов с интервалами 15 мин во время бодрствования и 30 мин во время сна. Период ночного сна определялся индивидуально по дневникам мониторирования. Во время исследования пациенты соблюдали привычный для себя образ жизни. Им рекомендовалось во время измерений спокойно держать руку вытянутой вдоль туловища, а чрезмерные физические нагрузки, отрицательно влияющие на результаты мониторирования, исключали. В дневнике пациенты отражали уровень физической и умственной активности, субъективные ощущения, время приема пищи, медикаментов, курение, время отхода ко сну и пробуждение, качество сна.

Учитывались данные, включающие в себя не менее 85% эффективных измерений. Ориентировочные нормальные значения АД днем составляли <135/85 мм рт. ст., ночью — 120/70 мм рт.ст. со степенью снижения АД в ночные часы 10–20 %. АД считалось определенно повышенным, если его значения в среднем за сутки превышали 130/80 мм рт. ст, в дневное время — выше 140/90 мм рт. ст., в ночное время — выше 125/75 мм рт. ст. [16, 17, 72, 211].

После обработки данных мониторирования определяли и рассчитывали следующие показатели [57]:

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

$$\text{ср.-дн.САД} = \frac{\text{САД}_1 + \text{САД}_2 + \dots + \text{САД}_n}{n},$$

где САД — значения отдельных измерений сделанных прибором за период работы, а n — число таких измерений, среднесуточное ДАД (ср.-сут. ДАД) вычислялось аналогичным образом;

– среднедневные величины САД и ДАД, аналогично среднесуточным показателям, как среднее всех дневных измерений;

– средненочные величины систолического и диастолического АД, аналогично среднесуточным показателям, как среднее всех ночных измерений;

– индексы времени (ИВ, гипертоническая нагрузка, нагрузка давлением, highbloodpressureload) для САД и ДАД, как процент времени, в течение которого АД превышает критический уровень за отдельные временные периоды;

– вариабельность САД и ДАД в разные периоды суток оценивалась по стандартному отклонению от средней величины, например:

$$SD_{\text{ср.-сут.САД}} = \frac{\sqrt{\sum_{i=1}^n (\text{ср.-сут.САД} - \text{САД}_i)^2}}{n},$$

где SD — стандартное отклонение; САД_i — текущие измерения, делаемые прибором в течение суток, n — общее количество измерений за сутки.

Остальные показатели вариабельности вычислялись аналогичным образом.

– степень ночного снижения (СНС, суточный индекс, СИ) САД и ДАД как разница между среднедневными и средненочными показателями, выраженная в % к среднедневным показателям:

$$\text{CHССАД} = \frac{\text{ср.-дн.САД} - \text{ср.-ночн.САД}}{\text{ср.-дн.САД}} \cdot 100 \%,$$

CHC ДАД вычислялось аналогичным образом. На основании оценки степени ночного снижения АД выделяли следующие группы:

- nightpeakers (найт-пикеры) — устойчивое повышение ночного АД — СИ САД < 0%;
- non-dippers (нон-дипперы) недостаточная степень ночного снижения АД — $0 < \text{СИ САД} < 10\%$;
- dippers (дипперы) оптимальная степень ночного снижения АД — $10 < \text{СИ САД} < 20\%$;
- over-dippers (овер-дипперы) повышенная степень ночного снижения АД — СИ САД > 20%.

Результаты суточного мониторингирования АД использовали для определения суточного профиля АД и оценки особенностей антигипертензивного действия терапии.

2.2.2 Изучение функции эндотелия

Оценку сосудодвигательной функции эндотелия проводили с использованием пробы с реактивной гиперемией, предложенной D. Celermajer и соавт., и нитроглицериновой пробы [4].

Изменения диаметра артерии оценивали с помощью линейного датчика 7 МГц с фазированной решеткой ультразвуковой системы Vivid-7 (GE). Плечевую артерию визуализировали в продольном направлении на 2–15 см проксимальнее локтевого сгиба. Исследование проводили в триплексном режиме (В-режим, цветное доплеровское картирование потока, спектральный анализ доплеровского сдвига частот) с синхронной записью ЭКГ. Все исследования регистрировали на DVD-диск. Обсчет осуществляли с диска в режиме off-line.

В В-режиме измеряли диаметр плечевой артерии до и в пробе с гиперемией. Метод измерения диаметра заключается в непосредственном измерении диаметра артерии с использованием двух точек, устанавливаемых ультразвуковым курсором, одной — на границе «адвентиция-медия» передней стенки артерии, другой — на границе «медия-адвентиция» задней стенки [22].

При исследовании в спектральном доплеровском режиме оценивали основные количественные линейные параметры кровотока [21]:

- пиковая систолическая скорость кровотока (V_{ps} , см/с) — максимальная величина скорости в фазе систолы;
- максимальная конечная диастолическая скорость кровотока (V_{ed} , см/с) — максимальная величина скорости в фазе диастолы;
- усредненная во времени максимальная скорость кровотока (TAMAX);
- индекс резистивности (RI, индекс периферического сопротивления);
- пульсационный индекс (PI, индекс пульсации).

До начала исследования пациент находился в горизонтальном положении в покое не менее 10 минут. В исходном состоянии измеряли диаметр артерии и основные количественные линейные параметры кровотока. Затем для получения увеличенного кровотока вокруг предплечья накладывали манжету сфигмоманометра (ниже места локации плечевой артерии) и накачивали ее до давления, на 50 мм рт. ст. превышавшего систолическое АД, на 5 минут. Отсутствие кровотока контролировали с помощью цветного доплеровского картирования. Диаметр плечевой артерии измеряли за 30 секунд до выпуска воздуха из манжеты. Сразу после выпуска воздуха из манжеты в течение первых 15 секунд (фаза реактивной гиперемии) измеряли основные количественные линейные параметры кровотока, диаметр артерии измеряли через 15, 30, 45, 60, 90 и 120 секунд.

Через 10 мин отдыха после восстановления исходного диаметра артерии, записывали изображение артерии в покое, и пациент получал сублингвально

500 мкг нитроглицерина. Изображение артерии записывали в течение 5 мин, измерения проводили каждую минуту.

Изменения сосудистого диаметра оценивали в процентах к исходной величине. Нормальной реакцией плечевой артерии условно считали её расширение на фоне реактивной гиперемии и приема нитроглицерина на 10 % и более от исходного диаметра. Меньшая степень вазодилатации или вазоконстрикция считается патологической реакцией.

2.2.3 Изучение артериальной жесткости

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), PWV* — показатель, скорректированный по ДАД в момент исследования к стандартному АД (80 мм рт. ст.) и сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI1 и L-CAVI1). Прибор автоматически вычисляет СРПВ справа и слева (R-PWV, L-PWV) по формулам:

$$R-PWV = \frac{LA - LB}{TR},$$

$$L-PWV = \frac{LA - LB}{TL},$$

где LB — длина сосуда от начала аорты до места наложения манжеты на левую (или правую) голень; LA — длина сосуда 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 [38, 256].

Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI) — новый показатель для оценки истинной жесткости артерий, не зависящий от уровня АД и отраженной волны в сосуде между клапаном и голенью, вычисляется автоматически по формуле:

$$CAVI = \frac{1}{k^2} \ln \frac{P_s}{P_d} PWV^2,$$

где k — константа, P_s и P_d — САД и ДАД.

Кроме указанных показателей, автоматически определяется биологический возраст по нормограмме, учитывающей значения R/L-PWV, фактический возраст и стандартное отклонение PWV.

2.2.4 Изучение цереброваскулярной реактивности

ЦВР оценивали с помощью транскраниальной доплерографии средних мозговых артерий (СМА) с использованием гипероксической (ингаляция кислорода, фаза вазоконстрикции) и гиперкапнической (ингаляция 4 % смеси углекислого газа с воздухом, фаза вазодилатации) нагрузочных проб по методике предложенной старшим научным сотрудником отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии Томского НИМЦ Т.М. Рипп и соавт. [47].

Детерминированность сосудистой реакции достигалась путем использования оригинального устройства [46].

Транскраниальную доплерографию СМА проводили при помощи аппарата ультразвуковой диагностики (VIVID 7 GE). Учитывая целостность, анатомическую и функциональную взаимосвязанность составляющих системы мозгового кровообращения, при оценке изменений параметров кровотока в СМА в ответ на нагрузочный тест рассматривали реакцию двух одноименных артерий.

Линейные скорости кровотока (ЛСК) в СМА измеряли в покое, в течение 2 минут ингаляции кислорода и 3 минут восстановительного

периода. Затем по этой же схеме проводили пробу с гиперкапнией с вдыханием смеси углекислого газа с воздухом. Использовали оригинальное ингаляционное устройство, обеспечивающее герметичность дыхательного контура, низкое сопротивление дыхательной системы, минимальный объем «мертвого» пространства, точное дозирование и стабильную концентрацию подаваемой газовой смеси [46]. Оценивали следующие показатели:

Систолическая скорость (V_{ps}) — максимальная скорость за сердечный цикл.

Диастолическая скорость (V_{ed}) — скорость в конце сердечного цикла.

Рассчитывали следующие показатели:

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 — 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 ($50\% \leq КИС_{отн.} < 70\%$); тип В — снижение ответной реакции ($КИС_{отн.} < 50\%$); тип С — гиперергическая реакция — чрезмерное увеличение скорости кровотока ($КИС_{отн.} > 70\%$) [47].

Резистивный индекс (RI), пульсативный индекс (PI) — показатели, косвенно характеризующие состояние периферического сопротивления в исследуемом сосудистом бассейне. Рассчитываются по формулам:

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

$$PI = (V_{ps} - V_{ed}) / TAMX$$

Индекс реактивности (ИР) рассчитывали по формуле

$$ИР = TAMAX_2 / TAMAX_0,$$

где $TAMAX_2$ — $TAMAX$ через 2 минуты ингаляции газов; $TAMAX_0$ — исходная $TAMAX_0$ в состоянии покоя.

2.2.5 Исследование сонных артерий

Исследование структурных изменений сонных артерий проводилось на ультразвуковой диагностической системе Vivid-7 (GE) с использованием линейного датчика 10 МГц в двух проекциях (продольной и поперечной), что позволяло визуализировать атеросклеротические бляшки с определением степени стенозирования просвета сосуда. Изучение комплекса интима-медиа проводили согласно рекомендациям Международного консенсуса по толщине комплекса «интима-медиа» 2004–2006 гг. [184].

2.2.6 Лабораторные методы исследования

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

Выполнялись рутинные исследования, включающие общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, определение суточного белка в моче, определение СРБ, РФ, АЦЦП.

Анализ липидного спектра осуществляли ферментативным методом с использованием наборов фирмы BoehringerMannheim. Все исследования выполняли при комнатной температуре. Забор крови осуществлялся утром натощак после 12-часового голодания.

2.2.7 Рентгенологические методы исследования

Выполняли в отделе лучевой диагностики и терапии Клиник СибГМУ (заведующий отделом – д-р мед. наук Куржаков А.П.).

Выделяют 4 рентгенологические стадии РА, отражающие прогрессирование симптомов артрита в суставах кистей и дистальных отделов стоп.

К 1-й стадии (ранним рентгенологическим изменениям) РА относят периартикулярное утолщение и уплотнение мягких тканей, околосуставной остеопороз (повышение рентгенпрозрачности костной ткани), единичные кистовидные просветления костной ткани и сужение отдельных суставных щелей в типичных для начального РА суставах.

Стадия 2 характеризуется нарастанием околосуставного остеопороза, появлением множественных кистовидных просветлений костной ткани в эпифизах коротких трубчатых костей и костях запястий в сочетании с множественными сужениями суставных щелей, эрозивными изменениями в суставах и небольшими краевыми деформациями костей. Как правило, первые эрозии появляются во 2–3-х пястно-фаланговых, 5-х плюсне-фаланговых суставах, костях запястий, в области шиловидного отростка локтевой кости. Отличительная особенность 2-й стадии РА – отсутствие умеренных или выраженных деформационных изменений, подвывихов, вывихов и костных анкилозов суставов.

Стадия 3 характеризуется нарастанием рентгенологических симптомов, выявляемых при 2-й стадии. Деструктивные изменения выраженные, определяются во многих суставах кистей и дистальных отделов стоп. Преобладают в типичных для РА суставах. Отличительная особенность 3-й стадии – умеренные и выраженные деформации эпифизов костей, подвывихи и вывихи в отдельных или многих суставах.

4-я стадия характеризуется симптомами 3-й стадии и появлением костных анкилозов суставов. Для РА типичны анкилозы в суставах запястий

(межзапястных, 2–5-х запястно-пястных суставах). Крайне редко выявляются анкилозы в проксимальных межфаланговых суставах кистей и лучезапястных суставах. Выраженные деструктивные изменения в костях запястий могут приводить к коллапсу запястий, который характеризуется снижением высоты запястий, выраженными деформациями, уменьшением размеров или остеолизом костей запястий.

2.3 Статистическая обработка результатов

Статистический анализ проводили при помощи пакета программ Statistica 10,0 (Statsoft, Inc., США). 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 Спирмена (Spearman rank R). Результаты статистического анализа считались значимыми при $p < 0,05$.

Поскольку при использовании любых критериев значимости различий получается лишь качественный результат, и ускользает количественная сторона статистической оценки, во всех прочих случаях рассчитывали 95% — доверительные интервалы. Для характеристики изменений показателей в процессе терапии использовали процент изменений (Δ %). Влияние факторов на категориальные переменные исследовали с помощью критерия χ^2 .

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Клиническая эффективность и переносимость длительной антигипертензивной терапии валсартаном и амлодипином у больных АГ в сочетании с РА

3.1.1 Влияние длительной антигипертензивной терапии валсартаном на уровень офисного и суточного мониторирования АД

В исследование было включено 45 больных с АГ и РА. Для оценки антигипертензивной эффективности валсартана изучали динамику офисного АД, а также проводили СМАД в исходном состоянии (после 14 дневного «отмывочного периода»), через 4 и 24 недели антигипертензивной терапии подобранной дозы валсартана. Однако 11 пациентов были исключены из исследования через 1 месяц терапии в виду недостаточной антигипертензивной эффективности максимально переносимых доз валсартана. Через 1 месяц терапии валсартан был эффективен в дозе 40 мг у 2 (4%) больных, 80 мг у 11 (24%), 160 мг у 19 (42%), 320 мг у 2 (4%) пациентов.

Через 4 и 24 недели терапии валсартаном в среднем по группе регистрировали достоверное снижение офисных уровней САД и ДАД. Через 4 недели терапии офисное САД снизилось на 7 [5; 13] мм рт. ст. ($p=0,000003$), ДАД на 4 [2,5; 5,5] мм рт. ст., через 24 недели терапии на 12,5 [8,5; 24,5] мм рт. ст. ($p<0,002$) и 5 [0,5; 11] мм рт. ст. ($p<0,007$), соответственно (таблица 4).

Через 6 месяцев терапии снижение САД менее 140 мм рт. ст. наблюдали у 29 (85,2%) больных, ДАД менее 90 мм рт.ст. — у 32 (94%) пациентов. Таким образом, к завершению периода терапии целевой уровень АД достигли 29 (85,2%) пациентов.

Динамика показателей СМАД и ЧСС в группе приема валсартана представлена в таблице 4.

Таблица 4 — Динамика показателей офисного АД на фоне длительной терапии валсартаном у больных с сочетанием АГ и РА (n =34)

Показатель	Исходно	Через 1 мес.	Через 6 мес.	p
	1	2	3	
Офисное САД, мм рт. ст.	150,5 [141; 155]	138,0 [134; 142]	133,0 [129; 138]	p 1-2 0,000003 p1-3 0,002
Офисное ДАД, мм рт. ст.	85,3 [81; 90]	80,0 [80; 83]	80, 3 [76; 87]	p 1-2 0,00008 p 1-3 0,007

В группе пациентов, получавших валсартан, в исходном состоянии среднесуточное САД и ДАД составило 142,0 [131; 149] и 79,5 [77; 90] мм рт. ст., среднедневное — 145,0 [134; 150] и 85,0 [76; 93] мм рт. ст., средненочное — 136,0 [121; 141] и 74,5 [67; 82] мм рт. ст., соответственно.

Максимальные значения САД достигали 175,0 [166; 193] мм рт. ст., ДАД 116,0 [95; 115] мм рт. ст. за сутки. Минимальные значения САД составляли 104,0 [95; 112] мм рт. ст., ДАД 55,0 [49; 63] мм рт. ст. Средние значения АД достигали 101,0 [90; 109] мм рт. ст. за сутки, 103,5 [93; 113] мм рт. ст. за день и 93,0 [83; 98] мм рт. ст. за ночь.

Среднесуточная «нагрузка давлением» в исходном состоянии является «несомненно повышенной» для САД и составляла 52,0% [36; 72], и «возможно повышенной» для ДАД и составляла 23,0% [11; 52]. Вариабельность САД и ДАД, в среднем по группе, за все реферируемые периоды не превышали нормальных значений. Показатели среднесуточного, среднедневного и средненочного пульсового АД до начала терапии значительно превышали нормальное значение, это расценивалось как «несомненно повышенное» давление и составляло 55,5 [52; 63] мм рт. ст., 55,0 [50; 62] мм рт. ст. и 61,5 [54; 68] мм рт. ст., соответственно.

Через 4 и 24 недели терапии валсартаном отмечали достоверное снижение САД и ДАД за все реферируемые периоды (таблица 5). Так, среднесуточные САД и ДАД за месяц снизились на 7,5 [5; 19] и 4 [0; 6] мм рт. ст. ($p<0,05$) — среднедневные на 9 [3; 11] и 3,5 [0; 7] мм рт. ст. ($p<0,05$) и средненочные — на 6 [2; 18] ($p=0,02$) и 3 [1; 5] мм рт. ст. ($p<0,05$) соответственно. Гипотензивный эффект сохранялся на протяжении 24 недель терапии, так среднесуточные САД и ДАД снизились на 10 [4; 18] и 7 [2; 16] мм рт. ст. ($p<0,05$), среднедневные — на 9 [3; 19] и 5 [3; 13] мм рт. ст. ($p<0,05$), средненочные — на 12 [3; 22] ($p=0,02$) и 10 [0; 15] мм рт. ст. ($p=0,000003$).

Таблица 5 — Показатели суточного мониторингирования АД и ЧСС на фоне длительной терапии валсартаном у больных АГ в сочетании с РА ($n = 34$)

Показатель		Исходно	Через 1 мес. терапии	Через 6 мес. терапии	p
		1	2	3	
САД, мм рт. ст.	сут.	142,0 [131; 149]	122,0 [113; 135]	128,0 [119; 135]	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$
	день	145,0 [134; 150]	123,0 [116; 134]	129,0 [119; 136]	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$
	ночь	136,0 [121; 141]	117,0 [106; 130]	118,0 [112; 129]	$p_{1-2} 0,02$ p_{1-3} 0,000003
ДАД, мм рт. ст.	сут.	79,5 [77; 90]	75,0 [65; 82]	73,0 [69; 76]	p_{1-2} 0,00005 $p_{1-3}<0,05$
	день	85,0 [76; 93]	76,0 [70; 84]	77,0 [72; 80]	$p_{1-2} 0,002$ p_{1-3} 0,000008
	ночь	74,5 [67; 82]	66,0 [59; 73]	65,0 [62; 71]	$p_{1-2} 0,02$ $p_{1-3} 0,009$

Показатель		Исходно	Через 1 мес. терапии	Через 6 мес. терапии	p
		1	2	3	
Среднее АД, мм рт. ст.	сут.	101,0 [90; 109]	90,0 [83; 97]	91,0 [86; 94]	p1-2 0,02 p1-3 0,0000001
	день	103, 5 [93; 113]	93,0 [85; 99,0]	95,0 [89;97]	p1-2 0,03 p1-3 0,000004
	ночь	93,0 [83; 98]	85,0 [76;87]	83,0 [79;89]	p1-2 0,005 p1-3 0,03
Пульсовое АД, мм рт. ст.	сут.	55, 5 [52;63]	49,0 [46;59]	53,0 [47;59]	p1-3 0,01
	день	55,0 [50;62]	49,0 [44;57]	55,0 [48;59]	p1-3 0,04
	ночь	61, 5 [54;68]	55,0 [46;60]	54,0 [48;61]	p1-2 0,02 p1-3 0,0002
Максимальное САД, мм рт. ст.		175,0 [166; 193]	173,0 [150; 178]	166,0 [149; 172]	p1-2<0,05 p1-3 0,000001
Максимальное ДАД, мм рт. ст.		116,0 [95; 115]	103,0 [89; 109]	98,0 [92; 104]	p1-3 0,03
Минимальное САД, мм рт. ст.		104,0 [95;112]	90,0 [84; 97]	94,0 [88; 105]	p1-2 0,09 p1-3 <0,05
Минимальное ДАД, мм рт. ст.		55,0 [49;63]	49,0 [45; 55]	51,0 [46; 54]	p1-2 0,02 p1-3<0,05
ЧСС, уд./мин	сут.	75,0 [68;79]	79,0 [72; 80]	70,0 [65; 74]	Нд
	день	79,0 [71;83]	84,0 [74; 86]	73,0 [69; 80]	Нд
	ночь	68,0 [63;72]	69,0 [64; 74]	62,0 [58; 67]	Нд
ДП, усл. ед.	сут	9989,0 [9116;10732]	9384,0 [8344;10083]	8982,0 [8201;9317]	p1-3 0,01
	день	10765,0 [9719;11861]	10148,0 [9201;10812]	9694,0 [8841;10017]	p1-3 0,0001
	ночь	8421,0 [7885;9870]	7873,0 [7349;8874]	7286,0 [6931;8031]	p1-3 0,003

Показатель		Исходно	Через 1 мес. терапии	Через 6 мес. терапии	p
		1	2	3	
ИБГ, %	по САД	52,0 [36;72]	18,0 [10;44]	26,0 [14;49]	p1-2 0,005 p1-3 0,000008
	по ДАД	23,0 [11; 50]	6,0 [2;23]	7,0 [3;12]	p1-2 <0,05 p1-3 0,000004
ИПГ, мм рт. ст. *ч	по САД	175,0 [111; 340]	50,0 [27; 199]	70,0 [26; 169]	p1-2 0,02 p1-3 0,000005
	по ДАД	36,0 [15; 91]	9,0 [2; 28]	6,0 [2; 27]	p1-2 0,0005 p1-3 0,00004
ВАР САД, %	сут.	15,0 [14;17]	13,0 [12; 15]	12,0 [11; 14]	p1-2 <0,05 p1-3 <0,05
	день	13,0 [11;16]	11,0 [10; 14]	10,0 [9; 12]	p1-3 0,0001
	ночь	9,0 [9;11]	9,0 [8; 9]	9,0 [7; 9]	p1-2 0,03 p1-3 0,0002
ВАР ДАД, %	сут.	14,0 [13;15]	13,0 [12; 14]	11,0 [10; 13]	p1-2 0,007 p1-3<0,05
	день	11,0 [9; 12]	9,0 [9; 10]	9,0 [8; 10]	p1-2 0,01 p1-3 0,0001
	ночь	9,0 [8; 9]	9,0 [8; 9]	9,0 [7; 9]	Нд
Примечание. САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПАД — пульсовое давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ДП — двойное произведение; ИБГ — индекс времени гипертензии; ИПГ — индекс площади гипертензии; ВАР — вариабельность; p –уровень статистической значимости					

Через месяц терапии среднее АД за сутки снизилось со 101,0 [90; 109] до 90,0 [83; 97] мм рт. ст. (p=0,02), со 103,5 [93; 113] до 93,0 [85; 99,0] мм рт. ст. (p=0,005) — и за ночь с 93,0 [83; 98] до 85,0 [76; 87] (p=0,03) мм рт. ст.

Через 6 месяцев терапии валсартаном среднее АД достигло значения: 91,0 [86; 94] ($p=0,0000001$) за сутки, 95,0 [89; 97] ($p=0,000004$) за день и 83,0 [79; 89] ($p=0,03$) за ночь.

Показатели максимального САД через 1 месяц и 6 месяцев снизились до 173,0 [150; 178] ($p<0,05$) и 166,0 [149; 272] мм рт. ст. ($p=0,000001$), минимального САД — до 90 [84; 97] ($p=0,09$) и 94,0 [88; 105] мм рт. ст. ($p<0,05$), соответственно. Также статистически значимо снизились показатели максимального ДАД до 98,0 [92; 104] мм рт. ст. через 6 месяцев терапии ($p=0,03$), минимального ДАД — до 49 [45; 55] мм рт. ст. ($p=0,02$) через месяц и 51,0 [46; 54] через 6 месяцев терапии ($p<0,05$). Достоверное снижение минимального ДАД на фоне терапии валсартаном не сопровождалось симптомами нарушения мозгового кровообращения.

Через месяц терапии среднесуточные и среднедневные значения ПАД статистически значимо не изменялось, средненочное ПАД снизилось на 2,5 [0; 10] мм рт. ст. ($p=0,02$). Через 6 месяцев лечения нами было выявлено статистически значимое снижение ПАД за все реферируемые периоды. Так, за сутки ПАД снизилось на 3,0 [1; 7] мм рт. ст. ($p=0,01$), за день на 2,0 [1; 6] мм рт. ст. ($p=0,04$) и за ночь на 6,0 [1; 10] мм рт. ст. ($p<0,05$).

Нами было зарегистрировано статистически значимое снижение ИВГ через 1 месяц и 6 месяцев терапии. Через 1 месяц терапии ИВГ по САД за сутки снизился с 52,0 [36; 72] до 18,0 [10; 44]% ($p=0,05$), по ДАД с 23,0 [11; 50] до 6,0 [2; 12]% ($p<0,05$), соответственно. Аналогичную динамику отмечали через 6 месяцев терапии — снижение ИВГ по САД ($p=0,000008$), по ДАД ($p=0,00004$). Индекс площади гипертонии по САД через 4 недели достиг 50 [27; 199] мм рт. ст. в час ($p=0,02$) и 70 [26; 169] мм рт. ст. через 24 недели терапии ($p=0,000005$). По ДАД ИПГ снизился до 9 [2; 28] мм рт. ст. ($p=0,0005$) через месяц и 6 [2; 27] мм рт. ст. через 6 месяцев терапии ($p=0,00004$). Достигнутые значения ИПГ и ИВГ соответствовали критериям хорошего контроля АД.

Значимого влияния на ЧСС за весь период терапии валсартаном отмечено не было.

В исходе лечения у 12 (35%) пациентов наблюдали нормальную степень ночного снижения АД, у трети больных выявлялась недостаточная степень ночного снижения АД, у 26% пациентов наблюдали повышение ночного АД — over-dipper. Через месяц и 6 месяцев терапии валсартаном статистически значимого изменения в суточном профиле АД не выявлено (таблица 6).

Таблица 6 — Динамика суточного индекса на фоне длительной терапии валсартаном у больных АГ в сочетании с РА

Тип СИ		Исход	1 месяц	6 месяцев
«dipper» n (%)	по САД	12(35,2%)	13 (38,2%)	13 (38,2%)
	поДАД	16(47%)	16 (47%)	18 (52,9%)
«non-dipper» n (%)	поСАД	12(35,2%)	11 (32,3%)	15(44,1%)
	поДАД	6(17,6%)	6 (17,6%)	7 (20,5%)
«over-dipper» n (%)	поСАД	1 (2,9%)	4 (17,6%)	2 (5,8%)
	поДАД	9 (26,4%)	8 (23,5%)	7 (20,5%)
«nightpeaker» n (%)	по САД	9 (26,4%)	6 (17,6%)	4 (11,7%)
	по ДАД	3 (8,8%)	4 (11,7%)	2 (5,8%)
Примечание: СИ — суточный индекс; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление				

Таким образом, длительная терапия валсартаном оказывала выраженное гипотензивное действие у пациентов АГ в сочетании с РА, благоприятно влияла на «нагрузку» давлением в течение суток, дня и ночи и не влияла на ЧСС и коэффициент вариабельности АД. Снижение минимальных значений АД не приводило к развитию признаков нарушения мозгового кровообращения.

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

В целом, переносимость терапии валсартаном была хорошей, что является важным для достижения успеха в терапии.

В группе терапии валсартаном, развитие побочного действия препарата мы не регистрировали. Случаев отмены препарата не было.

3.1.3 Влияние длительной антигипертензивной терапии амлодипином на уровень офисного и суточного мониторирования АД

Для оценки антигипертензивной эффективности амлодипина у 33 больных с АГ и РА изучали динамику офисного АД, а также проводили СМАД в исходном состоянии, через 4 и 24 недели антигипертензивной терапии подобранной дозой амлодипина. Однако через 1 месяц терапии 5 пациентов были исключены из исследования. Двое из-за развития побочных эффектов и 3 в виду недостаточного антигипертензивного эффекта амлодипина в максимально разрешенных дозах. Продолжили терапию амлодипином 28 пациентов.

Через 1 месяц терапии амлодипин в дозе 2,5 мг был эффективен у 3 (9%) пациентов, 5 мг у 4 (12%) пациентов, 10 мг у 21 (63,3%) пациентов.

Через 4 и 24 недели терапии амлодипином в среднем по группе регистрировали достоверное снижение офисных уровней САД и ДАД (таблица 7). Через 4 недели терапии офисное САД снизилось на 9 [6; 16] мм рт. ст. ($p=0,0000008$), ДАД на 5 [2; 8] мм рт. ст. ($p=0,0007$). Через 24 недели терапии офисное САД снизилось на 14 [9; 19] мм рт. ст. ($p=0,000008$), ДАД — на 8 [4; 12] мм рт. ст. ($p=0,00005$).

Таблица 7 — Динамика показателей офисного АД на фоне длительной терапии амлодипином у больных с сочетанием АГ и РА (n =28)

Показатель	Исходно	Через 1 мес.	Через 6 мес.	р
	1	2	3	
Офисное САД, мм рт. ст.	147,0 [141; 152]	138,0 [134; 140]	136,0 [128; 140]	р 1-2 0,000003 р 1-3 0,0000008
Офисное ДАД, мм рт. ст.	88,0 [82; 92]	82,0 [80; 87]	80,0 [76; 87]	р 1-2 0,00008 р 1-3 0,00005
Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление				

Через 1 месяц терапии снижение офисного САД менее 140 мм рт. ст. наблюдали у 18 (64,4% пациентов), ДАД менее 90 мм рт. ст. — у 20 (71,4%) пациентов. Через 6 месяцев терапии целевые значения САД регистрировали у 25 (89,2%) больных, ДАД — у 26 (92,8%) пациентов. Таким образом, к завершению периода терапии целевой уровень АД достигли 25 (89,2%) пациентов.

Динамика показателей суточного мониторирования АД и ЧСС в группе амлодипина представлена в таблице 8.

Таблица 8 — Показатели суточного мониторирования АД на фоне длительной терапии амлодипином у больных АГ в сочетании с РА (n = 28)

Показатель		Исходно	Через 1 мес. терапии	Через 6 мес. терапии	р
		1	2	3	
САД, мм рт. ст.	сут.	142,0 [131; 149]	126,0 [120; 136]	125,0 [119; 134]	р1-2 0,005 р1-3 0,0005
	день	145,0 [134; 150]	130,0 [122;139]	132,0 [124;136]	р1-2 0,0 1 р1-3 0,0 1
	ночь	137,0 [121; 141]	117,0 [112;129]	120,0 [108;129]	р1-2 0,0 3 р1-3 0,003

Показатель		Исходно	Через 1 мес. терапии	Через 6 мес. терапии	р
		1	2	3	
ДАД, мм рт. ст.	сут.	79, 5 [77; 90]	76,0 [70;80]	74,0 [69;78]	p1-2 0,003 p1-30,0002
	день	86,0 [76; 93]	80,0 [73;87]	78,0 [74;83]	p1-3 0,005
	ночь	75 [67; 82]	68,0 [64;75]	66,0 [61;76]	p1-3 0,0 1
Среднее АД, мм рт. ст.	сут.	102,0 [90; 109]	92,0 [90;96]	91,0 [87;96]	p1-2< 0,05 p1-3 0,002
	день	105,0 [93; 113]	96,0 [91; 101]	96,0 [91;98]	p1-2 0,04 p1-3 0,007
	ночь	93,0 [83; 98]	86,0 [81;92]	82,0 [80;95]	P 1-2 0,003 p1-3 0,02
Пульсовое АД, мм рт. ст.	сут.	58,2 [54; 65]	52,0 [47; 56]	53,0 [47; 57]	p1-2 0,009 p1-3 0,005
	день	56,9 [52; 61]	50,0 [46; 56]	51,0 [46; 59]	p1-2 0,005 p1-3 0,009
	ночь	60,8 [55; 69]	51,5 [49; 64]	50,0 [45; 59]	p1-2 0,01 p1-3 0,0001
Максимальное САД, мм рт. ст.		177,0 [166; 193]	169,0 [144; 176]	161,0 [149; 173]	p1-2<0,05 p1-3 0,02
Максимальное ДАД, мм рт. ст.		106,0 [95; 115]	104,0 [91; 111]	97,0 [93; 109]	p1-3 0,02
Минимальное САД, мм рт. ст.		97,0 [95;109]	94,0 [91; 104]	92,0 [85; 102]	p1-3 0,01
Минимальное ДАД, мм рт. ст.		55,0 [51;61]	50,0 [48; 61]	49,0 [46; 53]	p1-3<0,05
ЧСС, уд./мин	сут.	73,5 [67;79]	76,0 [72; 81]	71,0 [64; 76]	Нд
	день	77,0 [69;83]	81,0 [74; 86]	74,0 [68; 81]	Нд
	ночь	66, 5 [60; 71]	68,0 [65; 70]	63,0 [58; 67]	Нд

Показатель		Исходно	Через 1 мес. терапии	Через 6 мес. терапии	р
		1	2	3	
ДП, усл. ед.	сут.	10062,0 [9191; 11282]	9156,0 [8813; 10881]	8958,0 [8254; 9856]	p1-3 0,0007
	день	10721,0 [9797;11857]	9763,0 [9260;11725]	10017,0 [8735;11039]	p1-3 0,02
	ночь	8414,0 [7885;9870]	8040,0 [7422;9095]	7227,0 [6678;8589]	p1-3 0,02
ИБГ, %	САД	53,0 [32;79]	23,0 [14;51]	28,0 [14;43]	p1-2 0,0007 p1-3 0,002
	ДАД	27,0 [12; 59]	13,0 [1;22]	9,0 [2; 28]	P1-2 0,0007 p1-3 0,002
ИПГ, мм рт. ст.*ч	САД	234,5 [112;349]	85,0 [22; 166]	73,0 [26; 121]	p1-2 0,0 1 p1-3 0,0007
	ДАД	55,0 [16;150]	24,0 [2; 42]	10,0 [1; 37]	p1-2 0,0 1 p1-3 0,0007
ВАР САД, %	сут.	16,0 [14;18]	15,0 [12; 17]	14,0 [12; 16]	p1-3 0,0001
	день	14,0 [13;17]	14,5 [12; 17]	14,0 [12; 15]	p1-3 0,01
	ночь	14,0 [11;18]	12,0 [10,5; 16]	11,0 [11; 13]	p1-2 0,04 p1-3 0,03
ВАР ДАД, %	сут.	11,0 [9;13]	11,0 [10; 14]	9,0 [9; 11]	p1-3 0,01
	день	10,0 [9; 12]	11,5 [9; 14]	9,0 [8; 10]	Нд
	ночь	11,0 [8; 12]	9,0 [6,5; 9,5]	8,0 [7; 9]	Нд
Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ДП — двойное произведение; ИБГ — индекс времени гипертонии; ИПГ — индекс площади гипертонии; ВАР — вариабельность; р — уровень статистической значимости					

Через 4 и 24 недели терапии амлодипином отмечали достоверное снижение САД и ДАД за все реферируемые периоды (см. таблицу 4). Так, среднесуточные САД и ДАД за месяц снизились на 13 [5; 17] (p=0,005) и 7 [1,5; 10,5] мм рт. ст. (p=0,0005), среднедневные — на 10 [3; 16]

и 4 [0; 12] мм рт. ст. ($p=0,01$) и средненочные — на 8 [6; 17] ($p=0,03$) и 4 [1; 11] мм рт. ст. ($p=0,003$), соответственно. Гипотензивный эффект сохранялся на протяжении 24 недель терапии. Среднесуточные САД и ДАД снизились на 12 [7; 20] ($p=0,0005$) и 7 [4; 11] мм рт. ст. ($p=0,0002$), среднедневные — на 9 [1; 20] ($p=0,01$) и 7 [4; 12] мм рт. ст. ($p=0,005$), средненочные — на 14 [7; 22] ($p=0,02$) и 7 [2; 12] ($p=0,01$) мм рт. ст., соответственно. Через месяц терапии среднее АД за сутки снизилось со 102,0 [90; 109] до 92,0 [90; 96] мм рт. ст. ($p<0,05$), за день со 105,0 [93; 113] до 96,0 [91; 101] мм рт. ст. ($p=0,04$) и ночью с 93,0 [83; 98] до 86,0 [81; 92] мм рт. ст. ($p=0,003$). Достоверное снижение показателя сохранялось и через 6 месяцев терапии амлодипином: среднее АД достигло значения 91,0 [87; 96] ($p=0,02$) за сутки, 96,0 [91; 98] ($p=0,007$) за день и 82,0 [80; 95] ($p=0,02$) за ночь.

Также установлено достоверное снижение максимального САД за месяц и 6 месяцев до 169,0 ($p<0,05$) [144; 176] через месяц и до 161,0 [149; 173] мм рт. ст. ($p=0,02$) через 6 месяцев лечения, минимального САД до 94 [91; 104] и 92,0 [85; 102] мм рт. ст. ($p=0,01$), соответственно. Через 6 месяцев терапии амлодипином статистически значимо снижались показатели максимального и минимального ДАД до 97,0 [93; 109] мм рт. ст. ($p=0,02$), и 49,0 [46; 53] мм рт. ст. ($p<0,05$), соответственно. Достоверное снижение минимального АД на фоне приема амлодипина не сопровождалось симптомами нарушения мозгового кровообращения.

Через месяц терапии значение ПАД статистически значимо уменьшалось за все реферируемые периоды. Так, за сутки ПАД снизилось до 52,0 [47; 56] мм рт. ст. ($p=0,009$), за день — до 50,0 [46; 56] мм рт. ст. ($p=0,005$), за ночь — до 51,5 [49; 64] мм рт. ст. ($p=0,01$). Через 6 месяцев лечения нами была выявлена аналогичная динамика снижения ПАД до 53,0 [47; 57] ($p=0,005$) за сутки, до 51,0 [46; 59] ($p=0,009$) за день, до 50,0 [45; 59] ($p=0,0001$) за ночь.

Через 1 месяц и 6 месяцев терапии нами было зарегистрировано статистически значимое снижение ИВГ. Через 1 месяц терапии ИВГ по САД

за сутки снизился с 53,0 [32; 79] до 23,0 [14; 51] ($p=0,0007$), ИВГ по ДАД с 27,0 [12; 59] до 13,0 [1; 22] ($p=0,0007$). Аналогичную динамику отмечали через 6 месяцев терапии — снижение ИВГ по САД до 28,0 [14; 43] ($p=0,002$), по ДАД до 9,0 [2; 28] ($p=0,002$). Индекс площади гипертонии по САД достиг 85,0 [22; 166] мм рт. ст. через 4 недели ($p=0,01$) и 73,0 [26; 121] мм рт. ст. через 24 недели терапии ($p=0,0007$), по ДАД — 24,0 [2; 42] мм рт. ст. ($p=0,01$) и 10 [1; 37] мм рт. ст. ($p=0,0007$) соответственно. Достигнутые значения ИВГ соответствовали критериям хорошего контроля АД.

Через 6 месяцев терапии наблюдали достоверное снижение вариабельности САД за все реферируемые периоды и среднесуточного ДАД. Закономерно к 6 месяцам лечения амлодипином выявляли достоверное снижение ДП. Значимого влияния на ЧСС за весь период терапии амлодипином отмечено не было.

В исходе лечения у 12 (43%) пациентов наблюдали адекватную степень ночного снижения АД, у 9 (32%) больных — недостаточную степень ночного снижения АД, у 5 (18%) пациентов регистрировали повышение ночного АД — *nightpeaker*. Через месяц и 6 месяцев терапии амлодипином статистически значимого изменения в суточном профиле АД не выявлено (таблица 9).

Таблица 9 — Динамика суточного индекса на фоне длительной терапии амлодипином у больных АГ в сочетании с РА

Тип СИ		исход	1 месяц	6 месяцев
«dipper» n (%)	по САД	12(43%)	13 (46%)	12 (43%)
	поДАД	11 (39%)	11 (39%)	11 (39%)
«non-dipper» n (%)	поСАД	9 (32%)	8 (29%)	10(35%)
	поДАД	6(21,5%)	7 (25%)	5 (18%)
«over-dipper» n (%)	поСАД	2 (7%)	3 (11%)	3 (11%)
	поДАД	6 (21,5%)	6 (21,5%)	7 (25%)
«nightpeaker» n (%)	по САД	5 (18%)	4 (14%)	3 (11%)
	по ДАД	5 (18%)	4 (14%)	5 (18%)
Примечание: СИ — суточный индекс; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление				

Таким образом, длительная терапия амлодипином оказывала выраженное гипотензивное действие у пациентов с АГ в сочетании с РА, благоприятно влияла на «нагрузку» давлением, вариабельность АД в течение суток, дня и ночи и не влияла на ЧСС. Снижение минимальных значений АД не сопровождалось симптомами нарушения мозгового кровообращения.

3.1.4 Переносимость антигипертензивной терапии амлодипином у больных АГ в сочетании с РА

В целом, переносимость терапии амлодипином была хорошей. Из 33 пациентов, включенных в исследование у 13 (39%) пациентов наблюдали побочные эффекты терапии (таблица 10). Только 2 пациента выбыло из исследования из-за развития выраженных побочных эффектов. У больной Б., 61 год, через 5 дней приема амлодипина в дозе 10 мг появилась выраженная тахикардия, которая беспокоила пациентку и вызывала постоянное волнение. У пациентки Г., 61 год, через 4 дня приема амлодипина в дозе 5 мг появились выраженные претибциальные отеки, которые нарастали в течение последующих дней приема препарата и потребовали отмены терапии. Две пациентки предъявляли жалобы на небольшие отеки голеней в первый месяц терапии, что не потребовало отмены препарата. Пациентка М., 54 года, предъявляла жалобы на покраснение лица в течение первых 2 недель приема препарата. У 5 пациентов через 6 месяцев терапии регистрировали тахикардию с ЧСС от 90 до 102 уд. в минуту, которая не сопровождалась клиническими симптомами и жалобами пациентов. Трое пациентов предъявляли жалобу на головную боль и шум в ушах в первые 2 недели терапии амлодипином, которые исчезли при дальнейшем приеме препарата.

Таблица 10 — Частота развития побочных эффектов амлодипина у больных АГ в сочетании с РА.

Побочные эффекты	Группа приема амлодипина (n=33)
Тахикардия	6 (18%)
Претибиальные отеки	4 (12%)
Головная боль	3 (9%)
Покраснение лица	1 (3%)
Отмена терапии	2 (6%)
Всего	13 (39%)

3.1.5 Сравнительная характеристика действия валсартана и амлодипина на показатели СМАД у пациентов с АГ и РА

В нашем исследовании мы сравнивали эффективность монотерапии валсартаном и амлодипином у пациентов с АГ и РА по результатам офисного измерения АД и СМАД. Результаты представлены в таблицах 11, 12.

Таблица 11 — Сравнительная характеристика антигипертензивного действия валсартана и амлодипина на показатели офисного АД у пациентов с АГ и РА

Показатель	Амлодипин		Валсартан		p1-3	p2-4
	исход	6 мес.	исход	6 мес.		
	1	2	3	4	5	6
Офисное САД мм рт. ст.	147,0 [141; 152]	136,0 [128;140]	150,5 [141; 155]	133,0 [129;138]	Нд	Нд
Офисное ДАД мм рт. ст.	88,0 [82; 92]	80,0 [76; 87]	85,3 [81; 90]	80,0 [70; 87]	Нд	Нд
Примечание: Сокращения те же, что в таблице 7; p – уровень статистической значимости.						

По результатам офисного измерения АД и СМАД выявлена сопоставимая антигипертензивная эффективность валсартана и амлодипина. Валсартан был эффективен у 34 (76%) пациентов через месяц терапии по результатам офисного измерения АД и СМАД. Амлодипин был эффективен у 30 (91%) пациентов через 1 месяц терапии. ($\chi^2=1,86$, $p>0,05$). При

сравнительной оценке антигипертензивного действия БКК дигидропиридинового ряда амлодипина и БРА валсартана статистически значимого различия по влиянию на показатели СМАД выявлено не было (таблица 12).

Таблица 12 — Сравнительная характеристика антигипертензивного действия валсартана и амлодипина на показатели СМАД у пациентов с АГ и РА

Показатель		Амлодипин		Валсартан			
		исход	6 мес.	исход	6 мес.	р 1-3	р 2-4
		1	2	3	4	5	6
САД, мм рт. ст.	сут.	142,0 [131; 149]	125,0 [119; 134]	142,0 [131; 149]	128,0 [119; 135]	Нд	Нд
	день	145,0 [134; 150]	132,0 [124; 136]	145,0 [134; 150]	129,0 [119; 136]	Нд	Нд
	ночь	137,0 [121;141]	120,0 [108; 129]	136,0 [121; 141]	118,0 [112; 129]	Нд	Нд
ДАД, мм рт. ст.	сут.	79, 5 [77; 90]	74,0 [69; 78]	79, 5 [77; 90]	73,0 [69; 76]	Нд	Нд
	день	86,0 [76; 93]	78,0 [74;83]	85,0 [76; 93]	77,0 [72;80]	Нд	Нд
	ночь	75,0 [67; 82]	66,0 [61; 76]	74, 5 [67; 82]	65,0 [62;71]	Нд	Нд
Среднее АД, мм рт. ст.	сут.	102,0 [90; 109]	91,0 [87; 96]	101,0 [90; 109]	91,0 [86; 94]	Нд	Нд
	день	105,0 [93; 113]	96,0 [91; 98]	103, 5 [93; 113]	95,0 [89;97]	Нд	Нд
	ночь	93,0 [83; 98]	82,0 [80;95]	93,0 [83; 98]	83,0 7 [79;89]	Нд	Нд
Пульсовое АД, мм рт. ст.	сут.	58, 2 [54; 65]	53,0 [47; 57]	55, 5 [52;63]	53,0 [47;59]	Нд	Нд
	день	56, 9 [52; 61]	51,0 [46; 59]	55,0 [50;62]	55,0 [48;59]	Нд	Нд
	ночь	60, 8 [55; 69]	50,0 [45;59]	61, 5 [54;68]	54,0 [48;61]	Нд	Нд
Максимальное САД, мм рт. ст.		177,0 [166;193]	161,0 [149; 173]	175,0 [166;193]	166,0 [149; 172]	Нд	Нд

Показатель		Амлодипин		Валсартан			
		исход	6 мес.	исход	6 мес.	р 1-3	р 2-4
		1	2	3	4	5	6
Максимальное ДАД, мм рт. ст.		106,0 [95; 115]	97,0 [93; 109]	116,0 [95; 115]	98,0 [92; 104]	Нд	Нд
Минимальное САД, мм рт. ст.		97,0 [95;109]	92,0 [85; 102]	104,0 [95; 112]	94,0 [88; 105]	Нд	Нд
Минимальное ДАД, мм рт. ст.		55,0 [51;61]	49,0 [46; 53]	55,0 [49;63]	51,0 [46; 54]	Нд	Нд
ЧСС, уд./мин	сут.	73, 5 [67;79]	71,0 [64; 76]	75,0 [68;79]	70,0 [65; 74]	Нд	Нд
	день	77,0 [69;83]	74,0 [68; 81]	79,0 [71;83]	73,0 [69; 80]	Нд	Нд
	ночь	66, 5 [60; 71]	63,0 [58; 67]	68,0 [63;72]	62,0 [58; 67]	Нд	Нд
Примечание: Сокращения те же, что в таблице 8; р – уровень статистической значимости.							

3.2 Исследование цереброваскулярной реактивности у больных АГ в сочетании с РА до лечения и на фоне антигипертензивной терапии валсартаном и амлодипином

62 пациентам, включенным в исследование, проводили дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий и транскраниальную доплерографию средних мозговых артерий до лечения и через 6 месяцев антигипертензивной терапии. ЦВР оценивали с помощью гипероксической (ингаляция кислорода, фаза вазоконстрикции) и гиперкапнической (ингаляция 4% смеси углекислого газа с воздухом, фаза вазодилатации) нагрузочных проб.

Таблица 13 — Динамика показателей кровотока в СМА при проведении гипероксической пробы у больных с сочетанием АГ и РА

Показатель	Исход	1-я минута	2-я минута	3-я минута	4-я минута	5-я минута
Vps, см/с	70,9 [63,0; 95,4]	76,7 [63,0; 91,9]	77,9 [59,3; 99,1]	72,2 [58,5; 94,3]	72,7 [58,5; 91,7]	74,4 [55,0; 91,3]
p	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд
Ved, см/с	33,1 [23,1; 42,0]	34,4 [24,2; 40,9]	30,1 [23,5; 40,9]	32,3 [23,7; 39,6]	29,3 [23,4; 35,9]	31,6 [24,1; 40,4]
p	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд
ТАМАХ, см/с	48,3 [36,9; 61,4]	52,1 [40,7; 60,7]	51,3 [37,7; 66,2]	52,0 [38,6; 67,2]	48,3 [39,8; 60,6]	48,7 [39,8; 69,3]
p	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд
RI, усл.ед.	0,56 [0,52; 0,61]	0,55 [0,51; 0,61]	0,60 [0,51; 0,65]	0,62 [0,57; 0,68]	0,63 [0,58; 0,67]	0,63 [0,55; 0,66]
p	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд
PI, усл.ед.	0,87 [0,73; 0,96]	0,84 [0,71; 0,95]	0,93 [0,73; 1,0 6]	0,98 [0,88; 1,10]	1,0 7 [0,94; 1,11]	1,0 3 [0,91; 1,10]
p	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд
САД, мм рт. ст.	141,0 [125; 150]	140,0 [125; 153]	138,0 [124; 151]	139,0 [126; 151]	138,0 [125; 148]	135,0 [121; 151]
p	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд
ДАД, мм рт. ст.	84,0 [76; 89]	82,0 [75; 90]	82,0 [75; 87]	81,0 [74; 87]	81,0 [75; 88]	80,0 [75; 87]
p	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд
ЧСС, уд./мин	75,0 [66,5; 81]	78,0 [68; 86]	80,0 [66; 81]	79,0 [68; 86]	77,0 [64; 84]	76,0 [66; 81]
p	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд

Примечание: СМА — среднемозговые артерии; Vps — пиковая систолическая скорость кровотока; Ved — конечная диастолическая скорость кровотока; ТАМАХ — усредненная по времени максимальная скорость кровотока; RI — индекс резистентности; PI — индекс пульсационности; САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД; ЧСС — частота сердечных сокращений; Нд — недостоверные различия

По результатам гипероксической пробы исходно в группе пациентов с АГ в сочетании с РА не выявлено достоверных изменений параметров кровотока в СМА и показателей гемодинамики. Индекс реактивности составил 1,00 [0,89; 1,12] усл. ед.

При индивидуальном анализе установлена разнонаправленная динамика параметров кровотока в СМА (рисунок 2). Только у 17 (27%) пациентов при проведении гипероксической пробы 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).

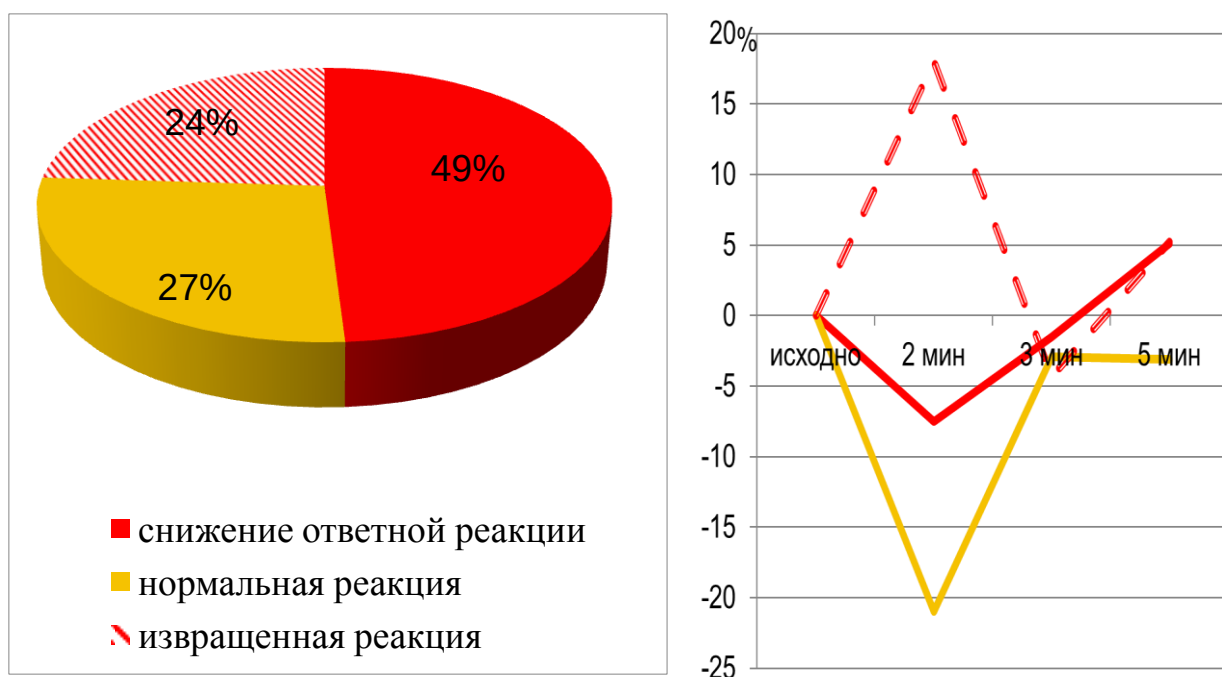


Рисунок 2 — Типы ответной реакции усредненной по времени максимальной скорости кровотока в СМА по результатам гипероксической пробы

Для определения факторов, влияющих на ЦВР в условиях гипероксии, нами проведен внутригрупповой анализ клинической картины течения АГ и РА (таблица 14).

Таблица 14 — Сравнительная клиническая характеристика пациентов с различными типами ответной реакции линейной скорости кровотока на гипероксию

	Нормальная (n=17)	Снижение ответной реакции(n=30)	Извращенная реакция(n=15)	р
Возраст,годы	58,5 [51,5; 63,0]	60,5 [58,0; 62,5]	59,0 [52,0; 62,5]	Нд
Стаж АГ,годы	11,0[4,0; 12,5]	12,5 [12,0; 14,5]	10,5 [8,0; 19,5]	Нд
Степень АГ, n(%)				
1	6 (35,2%)	8 (26,6%)	5 (33,3%)	Нд
2	11 (64,7%)	22(73,3%)	10 (66,6%)	Нд
Стаж РА,годы	6,5[3,5; 10,0]	9,5[7,0; 17,5]	9,0[7,0; 18,5]	Нд
Индекс активности РА,DAS 28,усл. ед.	4,1 [3,0; 4,6]	3,4 [2,7; 5,8]	4,8 [3,5; 4,95]	Нд
Степень активности РА, n (%)				
Ремиссия	0	2 (6,6%)	0	Нд
1	2 (11,7%)	7 (23,3%)	2 (13,3%)	Нд
2	12(70,5%)	7 (23,3%)	9 (60%)	Нд
3	3 (17,6%)	14(46,6%)	4 (26,6%)	Нд
Рентгенологическая стадия РА, n (%)				
I	0	0	0	Нд
II	2 (11,7%)	4(13,3%)	2 (13,3%)	Нд
III	12(70,5%)	16(53,3%)	7 (46,6%)	Нд
IV	3 (17,6%)	10 (33,3%)	6 (40%)	Нд
Примечание: АГ — артериальная гипертензия; РА — ревматоидный артрит. По результатам анализа группы сравнения не отличались по стажу АГ, РА,степени АГ,степениактивности и рентгенологической стадии РА				

По результатам гиперкапнической пробы наблюдали значимое увеличение показателей пиковой систолической скорости кровотока (V_{ps}) на 22,3 [12,8; 31,5]% ($p=0,000008$), конечной диастолической скорости (V_{ed}) на 7,4 [2,0; 16,7]% ($p=0,00007$) и усредненной по времени максимальной скорости кровотока ($TAMAX$) на 16,7 [2,9; 23,5]% ($p=0,000008$) через 2 минуты вдыхания углекислого газа с воздухом (таблица 15). Через 2 минуты

Таблица 16 — Сравнительная клиническая характеристика пациентов с разными типами ответной реакции мозгового кровотока в СМА на гиперкапнию

Показатели	Нормальная реакция (n= 20)	Гиперергическая реакция(n= 12)	Снижение ответной реакции(n= 30)	p
Возраст,годы	61,0 [56,0; 64,0]	57,5 [53,0; 61,0]	56,0 [49,0; 59,0]	Нд
Стаж РА,годы	7,0 [4,0; 18,0]	7,5 [4,0; 19,0]	7,0 [5,0; 17,0]	Нд
Стаж АГ,годы	11,5 [6,0; 16,0]	8,0 [3,0; 12,0]	9,0 [3,0; 13,0]	Нд
Степень АГ, n %				
1	8 (40%)	5 (41,6%)	14 (46,6%)	Нд
2	12 (60%)	7 (58,3%)	16 (53,3%)	Нд
Индекс активности РА,DAS 28	3,9 [2,45; 4,81]	3,68 [2,9; 5,4]	4,2 [2,7; 4,8]	Нд
Степень активности РА, n %				
Ремиссия	0	2 (17,3%)	3 (10%)	Нд
1	2 (10%)	4 (34,7%)	7 (23,3%)	Нд
2	14 (70%)	3 (30,4%)	15 (50%)	Нд
3	4 (20%)	3 (17,3%)	5 (16,6%)	Нд
Рентгенологическая стадия РА, n %				
I	0	1 (8,3%)	0	Нд
II	3 (15%)	2 (16,6%)	7 (23,3%)	Нд
III	15 (75%)	7 (58,3%)	18 (60%)	Нд
IV	2 (10%)	2 (16,6%)	5 (16,6%)	Нд
Примечание: Сокращения те же, что в таблице 14; p – уровень статистической значимости				

При индивидуальном анализе выявлена разнонаправленная динамика параметров кровотока в СМА в условиях гиперкапнии (рисунок 3). 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).

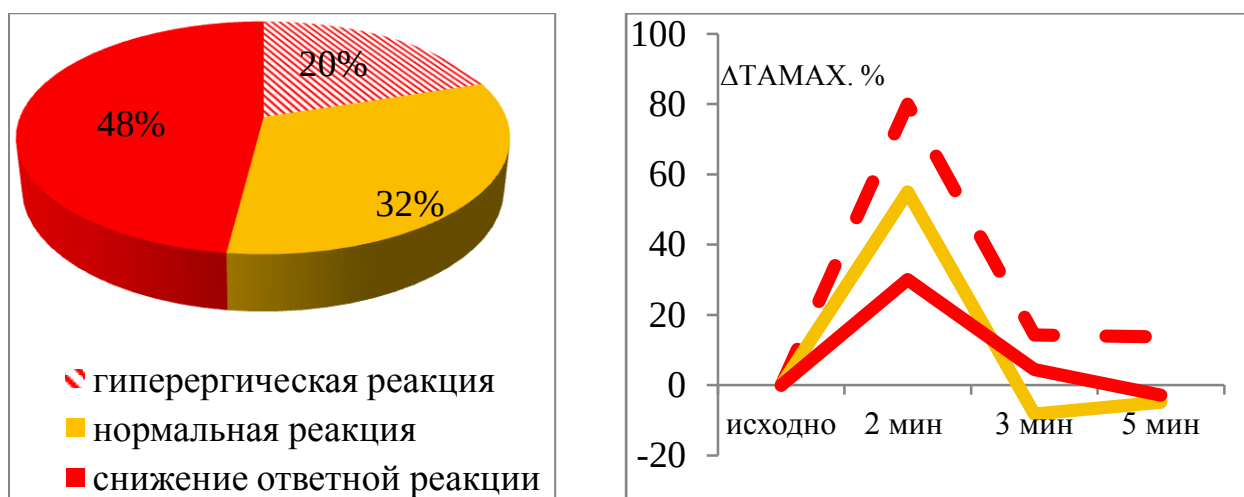


Рисунок 3 – Типы ответной реакции усредненной по времени максимальной скорости кровотока в СМА по результатам гиперкапнической пробы

При сравнительном анализе не выявлено клинических признаков, влияющих на тип ответной реакции мозгового кровотока на гиперкапнию.

Таким образом, у больных РА в сочетании с АГ выявлена высокая частота нарушения ЦВР на гипероксию и гиперкапнию.

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

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

Для оценки церебропротективного действия валсартана 34 пациентам с АГ в сочетании с РА проводили исследование ЦВР до лечения и через 6 месяцев антигипертензивной терапии валсартаном. Динамика показателей кровотока в СМА при проведении гипероксической пробы представлена в таблице 17.

Таблица 17 — Динамика показателей кровотока в СМА при проведении гипероксической пробы у больных АГ в сочетании с РА исходно и через 6 месяцев терапии валсартаном

Показатель		Исход	1-я минута	2-я минута	3-я минута	4-я минута	5-я минута
Vps, см/с	исход	83,7 [67,3; 100,7]	77,4 [63,3; 99,1]	79,9 [61,4; 99,1]	77,2 [61,4; 97,8]	75,4 [63,1; 91,3]	76,6 [63,1; 91,3]
	6 мес.	83,6 [59,1; 100,9]	77,3 [54,4; 114,0]	78,6 [58,7; 100,0]	78,1 [61,1; 92,9]	75,6 [52,4; 95,2]	83,2 [75,0; 93,9]
р		Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд
Ved, см/с	исход	33,1 [27,0; 42,2]	35,8 [25,4; 40,9]	29,8 [24,0; 38,6]	33,3 [26,3; 37,2]	29,1 [25,4; 34,6]	31,8 [26,5; 37,2]
	6 мес.	35,9 [21,3; 42,1]	32,1 [19,3; 42,2]	34,9 [22,6; 38,3]	33,5 [24,0; 38,6]	31,2 [24,0; 38,6]	33,6 [26,6; 38,8]
р		Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд
ТАМАХ, см/с	исход	52,2 [40,6; 61,0]	51,7 [41,2; 64,4]	51,7 [37,8; 64,5]	52,5 [44,0; 67,2]	47,6 [42,5; 60,9]	48,5 [42,7; 61,2]
	6 мес.	55,1 [37,0; 66,4]	54,2 [35,0; 74,6]	51,1 [38,4; 65,5]	51,5 [39,6; 59,9]	49,5 [34,3; 64,8]	54,6 [44,2; 61,0]
р		Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд
RI, усл. ед.	исход	0,60 [0,54; 0,66]	0,60 [0,54; 0,65]	0,59 [0,56; 0,65]	0,58 [0,56; 0,65]	0,61 [0,55; 0,65]	0,61 [0,54; 0,66]
	6 мес.	0,59 [0,56; 0,65]	0,58 [0,54; 0,64]	0,60 [0,65; 0,62]	0,58 [0,57; 0,62]	0,59 [0,53; 0,66]	0,59 [0,53; 0,64]
р		Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд
PI, усл. ед.	исход	0,96 [0,80; 1,09]	0,89 [0,80; 1,09]	0,91 [0,79; 1,04]	0,87 [0,77; 0,99]	0,94 [0,80; 1,11]	0,89 [0,79; 1,08]
	6 мес.	0,90 [0,79; 1,02]	0,89 [0,85; 1,00]	0,94 [0,85; 1,00]	0,88 [0,88; 0,96]	0,87 [0,82; 1,0 1]	0,94 [0,79; 1,02]
р		Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд
САД, мм рт. ст.	исход	143,0 [136; 148]	143,0 [139; 153]	143,0 [135; 150]	145,0 [131; 150]	142,0 [136; 148]	141,0 [135; 147]
	6 мес.	132,0 [119; 138]	125,0 [113; 139]	124,5 [115; 140]	122,5 [118; 135]	123,0 [114; 132]	123,0 [115; 131]
р		0,0001	0,0005	0,002	0,001	0,0003	0,0003

Показатель		Исход	1-я минута	2-я минута	3-я минута	4-я минута	5-я минута
ДАД, мм рт. ст.	исход	84,0 [76; 92]	82,0 [75; 87]	81,0 [74; 87]	81,0 [74; 89]	79,0 [73; 87]	78,0 [73; 87]
	6 мес.	76,0 [73; 85]	75,0 [72; 81]	74,0 [70; 79,5]	75,0 [70; 78,5]	75,0 [69; 78]	75,0 [72; 77]
р		Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд
ЧСС, уд./мин	исход	74,5 [63,5; 85]	73,0 [63; 81]	73,0 [61;83]	73,0 [63;82]	72,0 [62;83]	73,0 [61;84]
	6 мес.	73,5 [68; 83]	71,0 [62; 81]	72,0 [63; 81]	71,0 [63; 81]	73,0 [63; 80]	71,0 [66; 81]
		Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд
Примечание: Сокращения те же, что в таблице 13; р – уровень статистической значимости.							

По результатам гипероксической пробы исходно в среднем по группе не выявлено достоверных изменений параметров кровотока в СМА и показателей гемодинамики. Индекс реактивности составил 1,00 [0,89; 1,12] усл. ед. Через 6 месяцев терапии валсартаном наблюдали достоверное снижение САД в течение пробы по сравнению с аналогичными показателями без лечения ($p=0,0001-0,002$). Остальные показатели кровотока и гемодинамики достоверно не изменялись (рисунок 4).

Индекс реактивности через 6 месяцев терапии валсартаном составил 1,23 [1,08; 1,55].

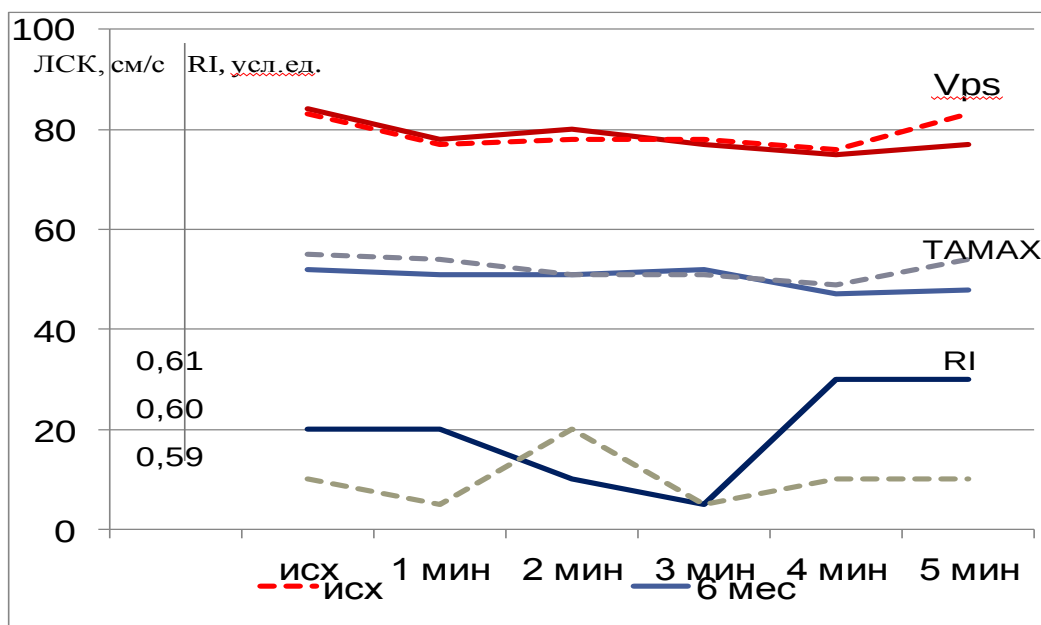


Рисунок 4 — Динамика пиковой систолической скорости, усредненной по времени максимальной скорости кровотока, резистивного индекса в СМА по результатам гипероксической пробы исходно и через 6 месяцев терапии валсартаном.

При индивидуальном анализе не установлено достоверных изменений в частоте типов ответной реакции при гипероксии в исходе и через 6 месяцев терапии валсартаном (рисунок 5).

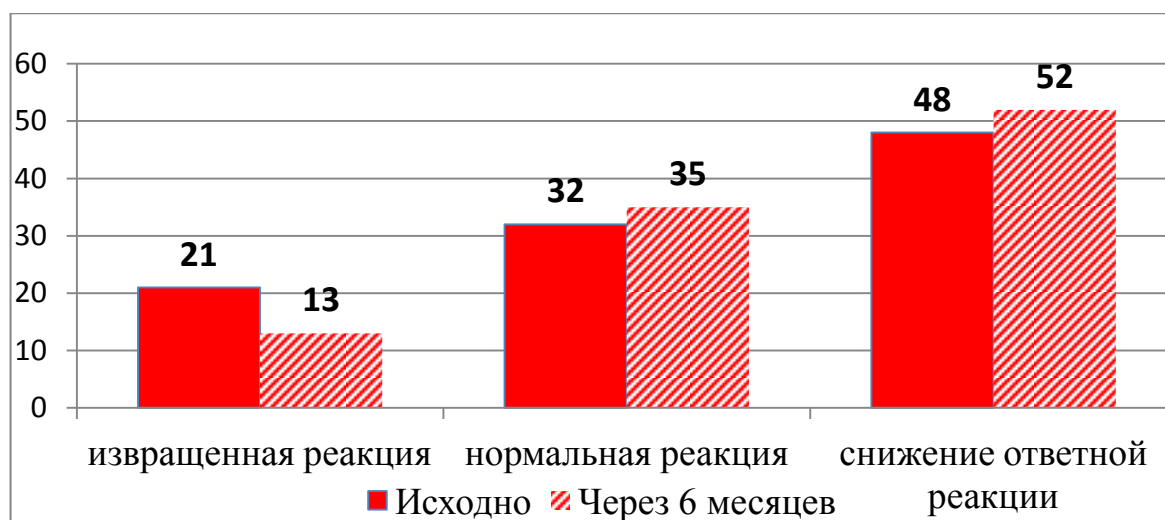


Рисунок 5 — Типы ответной реакции ЛСК в СМА
при гипероксической пробе исходно
и через 6 месяцев терапии валсартаном

Через 6 месяцев терапии наблюдали недостоверное увеличение количества больных со сниженной ответной реакцией с 48% до 52%, уменьшением количества пациентов с извращенной реакцией с 21% до 13%.

При проведении гиперкапнической пробы через 6 месяцев терапии валсартаном наблюдали улучшение цереброваскулярной реактивности (таблица 18, рисунок 6).

Через 6 месяцев терапии валсартаном выявлена нормализация восстановительного периода после гиперкапнии. 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. На 3-й минуте пробы V_{ps} составила 71,9 см/с против 80,5 см/с ($p=0,02$), на 4-й минуте — 69,7 см/с против 79,7 см/с ($p=0,02$), на 5-й минуте — 70 см/с против 78 см/с ($p=0,02$). ТАМАХ составил 41,1 см/с против 51,5 см/с на 3-й минуте, 43,9 см/с против 48,8 см/с на 4-й минуте и 43,1 см/с против 49,5 см/с на 5-й минуте ($p=0,05$).

Таблица 18 — Динамика показателей кровотока в СМА при проведении гиперкапнической пробы у больных АГ в сочетании с РА

Показатель		Исход	1-я минута	2-я минута	3-я минута	4-я минута	5-я минута
V _{ps} , см/с	исход	74,4 [55,3; 92,7]	99,3 [87,2; 129,1]	96,1 [83,3; 134,2]	80,5 [58,5; 94,3]	79,7 [55,5; 90,5]	78,0 [61,1; 95,2]
	6 мес.	73,1 [46,1; 89,1]	94,6 [61,1; 114,9]	97,3 [63,3; 108,6]	71,9 [44,9; 80,9]	69,7 [42,5; 83,7]	70,2 [57,6; 88,2]
р		Нд	Нд	Нд	0,02	0,02	0,02
V _{ed} , см/с	исход	31,6 [24,0; 42,2]	45,5 [31,6; 56,5]	42,0 [32,9; 56,8]	29,0 [22,9; 31,8]	28,9 [23,4; 34,5]	29,3 [22,9; 33,6]
	6 мес.	26,6 [18,3; 43,7]	37,5 [28,7; 57,5]	36,0 [30,7; 52,7]	24,5 [16,3; 38,8]	26,5 [18,2; 36,8]	26,6 [22,4; 36,7]
р		Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд
ТАМАХ, см/с	исход	48,3 [42,2; 66,0]	66,6 [56,3; 90,2]	67,2 [52,3; 91,5]	51,5 [35,6; 59,1]	48,8 [38,2; 58,9]	49,5 [38,9; 58,9]
	6 мес.	44,3 [32,2; 56,9]	64,9 [44,1; 70,1]	64,4 [31,6; 71,8]	41,1 [29,1; 49,0]	43,9 [37,1; 51,1]	43,1 [43,1; 60,6]
р		Нд	Нд	Нд	0,05	0,05	0,05
RI, усл.ед.	исход	0,56 [0,52; 0,61]	0,55 [0,51; 0,61]	0,60 [0,51; 0,65]	0,62 [0,57; 0,68]	0,63 [0,58; 0,67]	0,63 [0,55; 0,66]
	6 мес.	0,59 [0,54; 0,65]	0,55 [0,52; 0,60]	0,59 [0,55; 0,62]	0,61 [0,57; 0,66]	0,61 [0,56; 0,70]	0,62 [0,52; 0,66]
р		Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд
PI, усл.ед.	исход	0,87 [0,73; 0,96]	0,84 [0,71; 0,95]	0,93 [0,73; 1,0 6]	0,98[0,88; 1,10]	1,07 [0,94; 1,11]	1,03 [0,91; 1,10]
	6 мес.	0,89 [0,74; 0,98]	0,82 [0,75; 0,95]	0,91 [0,80; 0,95]	1,01 [0,94; 1,11]	0,93 [0,87; 11,9]	1,01 [0,88; 1,0 7]
р		Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд
САД, мм рт. ст.	исход	141,0 [135; 146]	145,0 [140; 160]	148,0 [143; 164]	140,0 [133; 147]	142,0 [133; 148]	140,0 [129; 142]
	6 мес.	120,5 [115,0 134]	125,0 [115; 143]	130,0 [119,4 144]	121,0 [105; 134]	116,0 [112; 136,5]	116,0 [113; 138]
р		0,001	0,005	0,01	0,005	0,001	0,008

Показатель		Исход	1-я минута	2-я минута	3-я минута	4-я минута	5-я минута
ДАД, мм рт. ст.	исход	80,0 [75; 90]	87,0 [82; 92]	88,0 [76; 91]	81,0 [76; 87]	80,0 [77;88]	81,0 [78; 84]
	6 мес.	75,0 [69; 77]	77,0 [72; 86]	76,0 [71; 86]	75,0 [69; 82]	75,0 [71; 82]	75,0 [71; 79]
р		Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд
ЧСС, уд./мин	исход	75,0 [66,5; 81]	78,0 [68; 86]	80,0 [66; 81]	79,0 [68; 86]	77,0 [64; 84]	76,0 [66; 81]
	6 мес.	76,0 [66,4; 99]	75,0 [64; 78]	71,0 [66; 78]	72,0 [63; 78]	73,0 [62; 81]	73,0 [62; 81]
р		Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд
Примечание:Сокращения те же, что в таблице 13; р – уровень статистической значимости.							

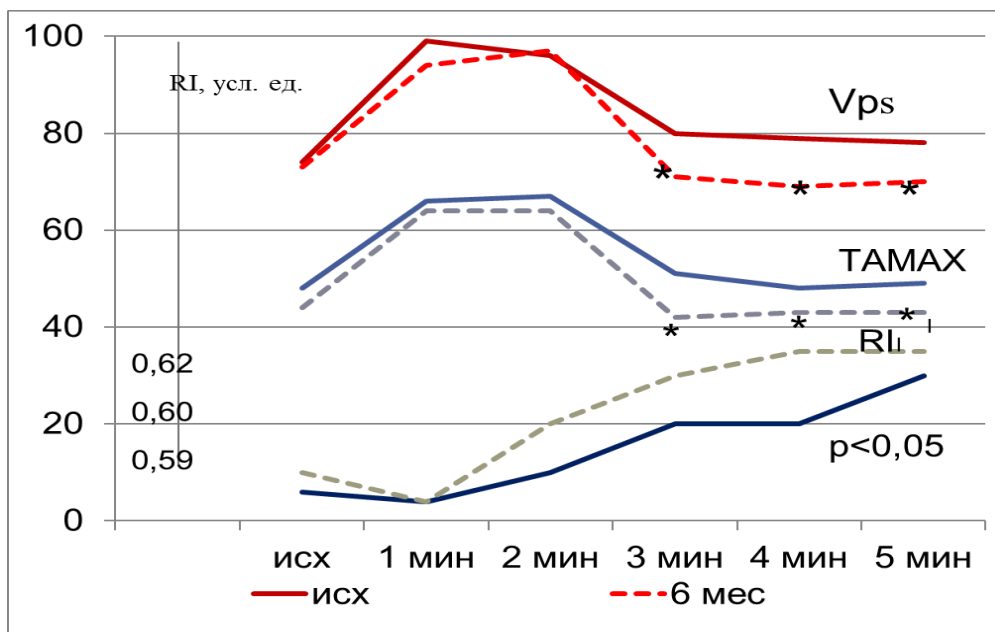


Рисунок 6 — Динамика пиковой систолической скорости, усредненной по времени максимальной скорости кровотока, резистивного индекса в СМА по результатам гиперкапнической пробы исходно и через 6 месяцев терапии валсартаном

Закономерно через 6 месяцев терапии наблюдали достоверно более низкие значения САД во время проводимой пробы по сравнению с показателями до лечения ($p=0,001-0,01$). Остальные показатели кровотока и гемодинамики достоверно не изменялись.

Валсартан не оказывал достоверного влияния на изменение типа реакции мозгового кровотока на гиперкапнию (рисунок 7). Через 6 месяцев терапии наблюдали недостоверное уменьшение количества больных с нормальным типом реакции с 56% до 55%, со снижением ответной реакции с 17% до 15%, увеличение пациентов с гиперергической реакцией с 27% до 31%.

Таким образом, через 6 месяцев терапии валсартаном при проведении гиперкапнической пробы наблюдали улучшение ЦВР в виде нормализации восстановления линейной скорости кровотока в СМА после гиперкапнии.

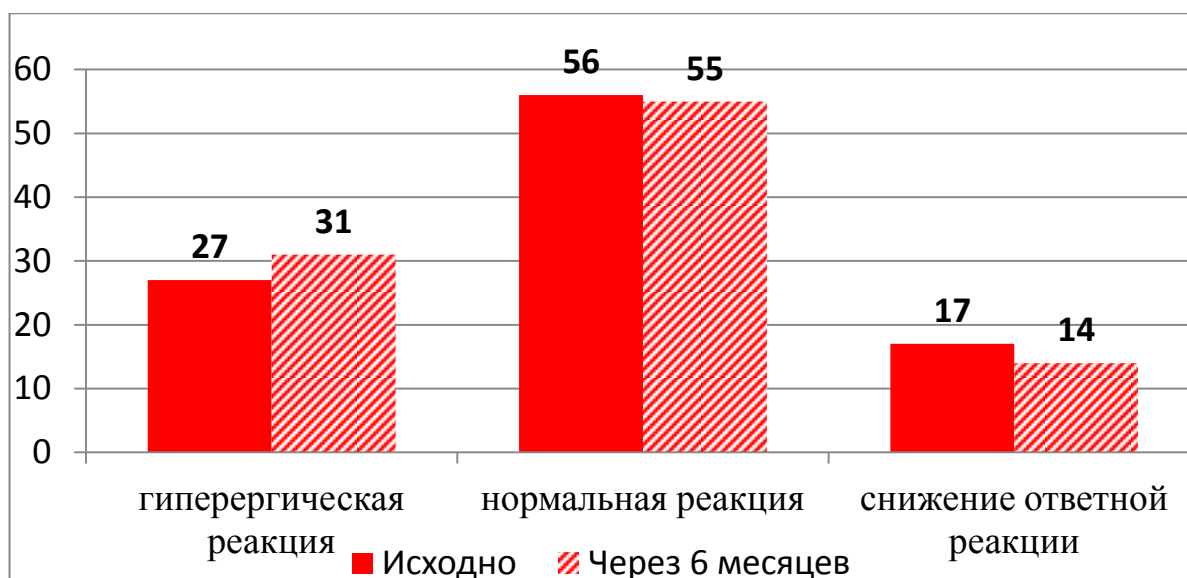


Рисунок 7 — Типы ответной реакции ЛСК в СМА при гиперкапнической пробе исходно и через 6 месяцев терапии валсартаном

3.2.3 Влияние длительной терапии амлодипином на ЦВР у больных АГ в сочетании с РА

Для оценки церебропротективного действия амлодипина 28 пациентам с АГ в сочетании с РА проводили исследование ЦВР до лечения и через 6 месяцев антигипертензивной терапии. Динамика показателей кровотока в СМА при проведении гипероксической пробы представлена в таблице 19 и рисунке 8.

По результатам гипероксической пробы исходно в среднем по группе не выявлено достоверных изменений параметров кровотока в СМА и показателей гемодинамики. Индекс реактивности составил 1,07 [0,87; 1,13] усл. ед. Через 6 месяцев терапии наблюдали достоверное снижение уровня САД в течение проводимой пробы по сравнению с аналогичными показателями без лечения ($p=0,002-0,008$). Индекс реактивности через 6 месяцев терапии амлодипином увеличился недостоверно до 1,20 [0,98; 1,45] усл. ед.

Таблица 19 — Динамика показателей кровотока в СМА при проведении гипероксической пробы у больных АГ в сочетании с РА исходно и через 6 месяцев терапии амлодипином

Показатель		Исход	1-я минута	2-я минута	3-я минута	4-я минута	5-я минута
Vps, см/с	исход	81,4 [67,6; 98,2]	80,7 [68,1; 93,5]	81,1 [62,2; 104,5]	79,6 [59,8; 94,3]	77,9 [58,0; 94,8]	78,3 [59,8; 101,5]
	6 мес.	85,2 [71,1; 90,6]	82,4 [63,3; 95,4]	85,0 [60,6; 94,8]	79,3 [69,9; 90,6]	79,7 [66,1; 89,5]	79,3 [66,0; 91,6]
p		Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд
Ved, см/с	исход	33,3 [25,7; 40,4]	33,8 [25,8; 40,6]	30,7 [23,8; 42,1]	31,8 [24,2; 41,1]	31,5 [23,7; 36,4]	31,5 [24,8; 40,9]
	6 мес.	31,3 [25,0; 35,2]	32,1 [25,0; 44,3]	31,2 [20,6; 44,3]	31,8 [25,2; 36,2]	28,8 [21,5; 39,1]	30,8 [22,4; 35,3]
p		Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд
ТАМАХ, см/с	исход	53,7 [41,9; 63,5]	54,9 [42,3; 60,3]	52,9 [41,5; 66,4]	53,7 [41,7; 75,5]	51,1 [41,4; 65,0]	55,6 [43,3; 76,2]
	6 мес.	51,2 [34,3; 57,1]	47,7 [35,5; 67,8]	50,6 [34,3; 64,8]	50,7 [35,2; 54,2]	45,5 [37,8; 56,2]	44,7 [37,2; 58,8]
p		Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд
RI, усл.ед.	исход	0,60 [0,56; 0,65]	0,60 [0,53; 0,65]	0,61 [0,58; 0,65]	0,60 [0,57; 0,64]	0,61 [0,56; 0,66]	0,61 [0,56; 0,64]
	6 мес.	0,60 [0,55; 0,64]	0,60 [0,54; 0,63]	0,59 [0,56; 0,65]	0,61 [0,54; 0,62]	0,61 [0,56; 0,66]	0,60 [0,52; 0,64]
p		Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд
PI, усл.ед.	исход	0,97 [0,82; 1,07]	0,90 [0,79; 1,08]	0,92 [0,81; 1,04]	0,95 [0,84; 1,03]	0,95 [0,82; 1,08]	0,94 [0,83; 1,05]
	6 мес.	1,0 2 [0,87; 1,08]	0,94 [0,79; 1,04]	0,95 [0,85; 1,10]	0,94 [0,88; 1,04]	1,0 1 [0,87; 1,09]	0,95 [0,88; 1,08]
p		Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд
САД, мм рт. ст.	исход	143,5 [135; 151]	145,0 [136; 152]	143,5 [132; 151]	141,5 [129; 152]	142,0 [132; 149]	142,0 [121; 151]
	6 мес.	129,0 [125; 134]	131,0 [121; 135]	130,0 [120; 136]	129,0 [123; 133]	126,0 [117; 130]	126,0 [116; 137]
p		0,002	0,003	0,003	0,008	0,008	0,008

Показатель		Исход	1-я минута	2-я минута	3-я минута	4-я минута	5-я минута
ДАД, мм рт. ст.	исход	82,5 [75; 89]	82,5 [76; 91]	82,0 [76; 88,5]	81,5 [75; 89,5]	83,0 [76, 5;87,5]	82,0 [75; 87]
	6 мес.	79,0 [69; 77]	80,0 [72; 86]	77,0 [71; 86]	78,0 [69; 82]	77,0 [71; 82]	78,0 [71; 79]
р		Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	0,008
ЧСС, уд./мин	исход	75,0 [65; 83]	78,0 [66; 81]	80,0 [65; 82]	79,0 [63; 82]	77,0 [65; 82]	76,0 [66; 84]
	6 мес.	71,0 [69; 80]	71,0 [67; 81]	72,0 [67; 79]	71,0 [67; 80]	72,0 [68; 79]	72,0 [67; 81]
р		Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд
Примечание: Сокращения те же, что в таблице 13; р – уровень статистической значимости.							

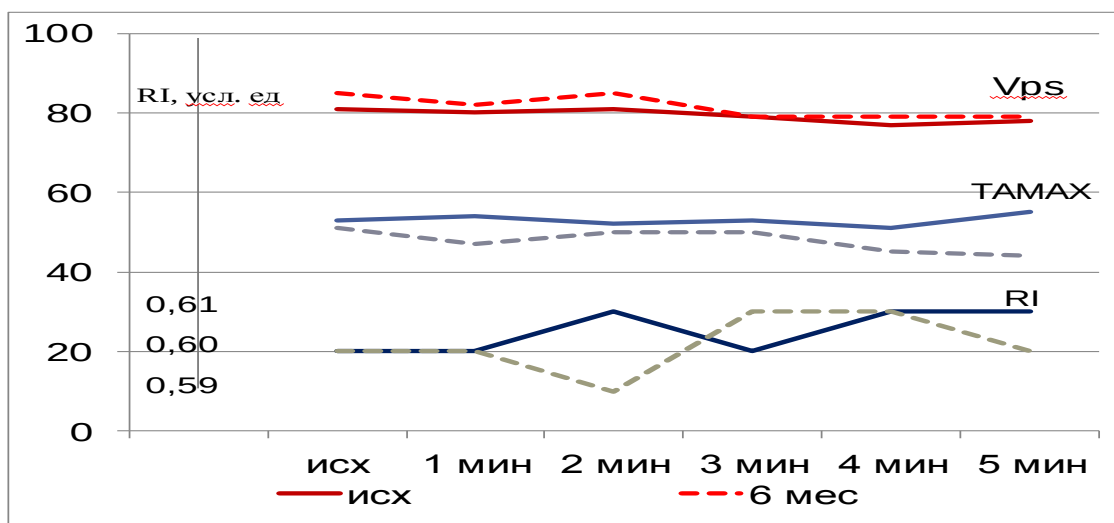


Рисунок 8 — Динамика пиковой систолической скорости, усредненной по времени максимальной скорости кровотока, резистивного индекса в СМА по результатам гипероксической пробы до и через 6 месяцев терапии амлодипином

Остальные показатели кровотока и гемодинамики достоверно не изменялись.

Через 6 месяцев терапии наблюдали недостоверное увеличение количества больных с нормальной реакцией мозгового кровотока на гипероксию с 17% до 23%, уменьшение количества пациентов с снижением ответной реакции — с 50% до 45%, с извращенной реакцией — с 33% до 31% (рисунок 9).



Рисунок 9 — Типы ответной реакции ЛСК в СМА при гипероксической пробе исходно и через 6 месяцев терапии амлодипином

По результатам гиперкапнической пробы до лечения в среднем по группе не выявлено достоверных изменений параметров кровотока в СМА и показателей гемодинамики (рисунок 10, таблица 20). При проведении гиперкапнической пробы через 6 месяцев терапии амлодипином не наблюдали улучшение цереброваскулярной реактивности. Через 6 месяцев терапии амлодипином наблюдали достоверное снижение уровня САД в течение проводимой пробы по сравнению с аналогичными показателями без лечения ($p=0,0008-0,002$). Через 6 месяцев терапии амлодипином не установлено статистически значимого изменения индекса реактивности по сравнению с исходом: 1,18 [0,96; 1,43] усл. ед. против 1,08 [0,88; 1,15] усл. ед., соответственно.

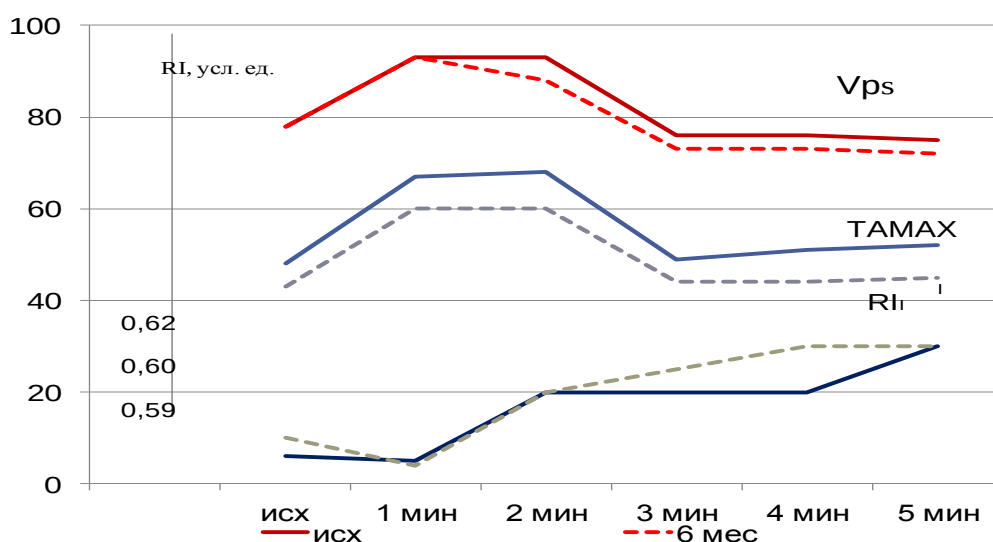


Рисунок 10 — Динамика пиковой систолической скорости, усредненной по времени максимальной скорости кровотока, резистивного индекса в СМА по результатам гиперкапнической пробы до и через 6 месяцев терапии амлодипином

Таблица 20 — Динамика показателей кровотока в СМА при проведении гиперкапнической пробы у больных АГ в сочетании с РА на фоне терапии амлодипином

Показатель		Исход	1-я минута	2-я минута	3-я минута	4-я минута	5-я минута
Vps, см/с	исход	78,4 [63,1; 86,5]	93,9 [77,0; 115,3]	92,7 [76,0; 114,6]	76,0 [58,5; 84,2]	76,0 [61,6; 89,5]	75,3 [66,5; 86,2]
	6 мес.	78,7 [60,6; 89,0]	93,0 [62,4; 99,3]	88,7 [63,6; 103,4]	73,3 [66,1; 85,7]	73,2 [66,1; 85,4]	72,3 [57,6; 83,0]
	p	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд
Ved, см/с	исход	30,6 [24,0; 40,2]	44,8 [30,7; 54,0]	43,2 [28,6; 53,6]	27,6 [21,5; 39,0]	28,9 [23,4; 39,6]	29,4 [25,8; 42,6]
	6 мес.	30,6 [22,4; 32,4]	39,1 [22,6; 48,9]	36,4 [20,7; 43,7]	27,7 [21,5; 31,0]	26,6 [21,5; 36,7]	27,4 [19,7; 32,3]
	p	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд
ТАМАХ, см/с	исход	48,3 [42,2; 62,0]	67,3 [49,7; 88,0]	68,0 [49,7; 84,4]	47,9 [35,1; 59,0]	51,5 [36,3; 58,9]	52,1 [42,2; 57,8]
	6 мес.	43,1 [39,5; 53,9]	57,9 [37,0; 68,7]	59,0 [42,6; 68,2]	44,2 [42,0; 53,0]	44,7 [41,0; 59,3]	45,9 [37,3; 56,8]
	p	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд
RI, усл.ед.	исход	0,60[0,56; 0,65]	0,60[0,53; 0,65]	0,61[0,55; 0,65]	0,60[0,57; 0,64]	0,61[0,56; 0,66]	0,61[0,56; 0,64]
	6 мес.	0,59 [0,55; 0,65]	0,60[0,53; 0,65]	0,60 [0,55; 0,64]	0,60[0,57; 0,64]	0,60 [0,56; 0,64]	0,59 [0,55; 0,63]
	p	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд
PI, усл. ед.	исход	0,97 [0,82; 1,07]	0,90[0,79; 1,08]	0,92[0,81; 1,04]	0,95[0,84; 1,03]	0,95 [0,82; 1,08]	0,94 [0,82; 1,03]
	6 мес.	0,98 [0,82; 1,08]	0,91 [0,79; 1,10]	0,93 [0,81; 1,06]	0,94 [0,84; 1,02]	0,93 [0,82; 1,06]	0,92 [0,82; 1,01]
	p	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд
САД, мм рт. ст.	исход	146,0 [143; 150]	154,0 [146; 168]	156,5 [147; 168]	149,0 [137; 157]	145,0 [138; 152]	146,0 [140; 156]
	6 мес.	129,5 [122; 134]	135,0 [130; 152]	141,0 [127; 147]	129,0 [120; 136]	126,0 [123; 132]	129,0 [125; 135]
	p	0,002	0,003	0,002	0,009	0,005	0,0008

Показатель		Исход	1-я минута	2-я минута	3-я минута	4-я минута	5-я минута
ДАД, мм рт. ст.	исход	82,0 [73; 83]	89,0 [80; 89]	83,0 [76; 85]	77,0 [75; 83]	80,0 [74; 82]	81,0 [75; 81]
	6 мес.	78,5 [69; 77]	83,5 [72; 86]	83,0 [71; 86]	78,0 [69; 82]	79,0 [71; 82]	79,0 [71; 79]
	р	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд
ЧСС, уд./мин	исход	71,0 [64; 84]	75,0 [68; 82]	76,0 [68; 82]	74,0 [64; 79]	73,0 [63; 81]	72,0 [62; 82]
	6 мес.	69,0 [63; 76]	73,5 [64; 82]	70,5 [66; 79]	71,0 [64; 82]	71,0 [64; 81]	73,0 [65; 82]
	р	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд	Нд

Примечание: Сокращения те же, что в таблице 13; р – уровень статистической значимости.

Амлодипин не оказывал достоверного влияния на изменение типа реакции на гиперкапнию (рисунок 11). Через 6 месяцев терапии наблюдали недостоверное уменьшение количества больных с гиперергической реакцией с 18% до 11%, с нормальной реакцией с 35% до 32% и увеличение пациентов со снижением ответной реакции с 47% до 57%.

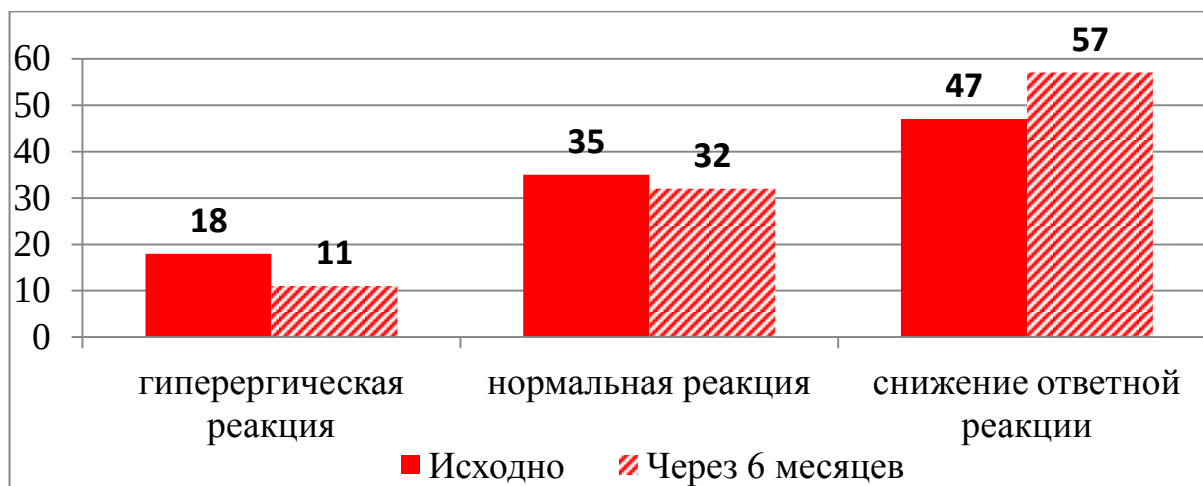


Рисунок 11 — Типы ответной реакции ЛСК в СМА при гиперкапнической пробе исходно и через 6 месяцев терапии амлодипином

3.3 Влияние длительной терапии валсартаном и амлодипином на кровоток и толщину КИМ в сонных артерий у больных АГ в сочетании с РА

3.3.1 Динамика показателей кровотока и толщины КИМ сонных артерий у больных АГ в сочетании с РА на фоне длительной терапии валсартаном

34 пациентам с АГ в сочетании с РА до и через 6 месяцев лечения валсартаном проводили УЗИ сонных артерий. Динамика показателей кровотока в сонных артериях и значения толщины КИМ представлены в таблице 21.

Таблица 21 — Динамика показателей кровотока и толщины КИМ в сонных артериях у пациентов АГ в сочетании с РА до и через 6 месяцев терапии валсартаном

Пока- затель	Общие сонные артерии				р	
	правая		левая			
	исходно	6 месяцев	исходно	6 месяцев		
	1	2	3	4	1–2	3–4
Диаметр ОСА,см	0,62 [0,57; 0,64]	0,58 [0,56; 0,63]	0,65 [0,59; 0,72]	0,59 [0,55; 0,66]	Нд	Нд
Vps,см/с	59,5 [48,0; 69,9]	62,5 [52,7; 66,6]	64,3 [47,0; 71,5]	68,0 [47,0; 74,0]	Нд	Нд
Ved,см/с	18,3 [10,5; 23,9]	16,3 [12,5; 18,1]	15,6 [12,4; 22,9]	15,6 [11,2; 22,0]	Нд	Нд
ТАМАХ,с м/с	30,9 [22,3; 41,2]	29,8 [23,4; 32,3]	28,0 [23,0; 36,4]	30,2 [22,3; 36,4]	Нд	Нд
RI, ус. ед.	0,71 [0,62; 0,77]	0,77 [0,70; 0,81]	0,75 [0,70; 0,78]	0,75 [0,70; 0,83]	Нд	Нд
ТИМ,см	0,07 [0,06; 0,08]	0,07 [0,06; 0,08]	0,07 [0,06; 0,08]	0,07 [0,0 6; 0,08]	Нд	Нд
Примечание: ОСА — общая сонная артерия; Vps — пиковая систолическая скорость кровотока; Ved — конечная диастолическая скорость кровотока; ТАМАХ — усредненная по времени максимальная скорость кровотока; RI — индекс резистентности; Нд — недостоверные различия						

В исходе и через 6 месяцев лечения статистически значимого изменения показателей кровотока и толщины КИМ через 6 месяцев терапии валсартаном не регистрировали.

3.3.2 Влияние длительной терапии амлодипином на кровоток и толщину КИМ в сонных артериях у больных РА в сочетании с АГ

28 пациентам с АГ в сочетании с РА до и через 6 месяцев лечения проводили УЗИ сонных артерий. Динамика показателей кровотока в сонных артериях и значения толщины КИМ представлены в таблице 22.

Таблица 22 — Динамика показателей кровотока и толщины КИМ в сонных артериях у пациентов АГ в сочетании с РА до и через 6 месяцев терапии амлодипином

Пока- затель	Общие сонные артерии				р	
	правая		левая			
	исходно	6 месяцев	исходно	6 месяцев		
	1	2	3	4	1-2	3-4
Диаметр ОСА,см	0,60 [0,57; 0,65]	0,60 [0,57; 0,64]	0,59 [0,55; 0,62]	0,58 [0,54; 0,60]	Нд	Нд
Vps,см/с	63,5 [50,0; 83,3]	60,0 [53,3; 78,5]	67,2 [62,5; 77,4]	66,5 [62,0; 79,0]	Нд	Нд
Ved,см/с	18,7 [14,0; 25,0]	16,0 [14,3; 20,8]	16,6 [14,6; 20,6]	18,0 [15,0; 24,9]	Нд	Нд
ТАМАХ,с м/с	32,0 [26,3; 41,0]	28,0 [25,0; 40,3]	34,5 [30,0; 36,8]	32,2 [26,8; 37,0]	Нд	Нд
RI, ус. ед.	0,77 [0,70; 0,78]	0,72 [0,70; 0,78]	0,76 [0,73; 0,78]	0,73 [0,71; 0,80]	Нд	Нд
ТИМ,см	0,07 [0,05; 0,09]	0,07 [0,0 6; 0,08]	0,06 [0,05; 0,09]	0,07 [0,06; 0,08]	Нд	Нд
Примечание: Сокращения те же, что в таблице 21; р – уровень статистической значимости.						

В исходе и через 6 месяцев лечения амлодипином статистически значимого изменения показателей кровотока и ТИМ не регистрировали.

3.4 Динамика показателей сосудистой жесткости у пациентов с АГ в сочетании с РА через 6 месяцев терапии валсартаном и амлодипином

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

До и через 6 месяцев терапии валсартаном пациентам проводили исследование ригидности сосудистой стенки. До лечения показатели сосудистой жесткости соответствовали нормальным значениям (таблица 23). Однако у 11 (32,3%) пациентов с АГ и РА до лечения выявлена повышенная сосудистая жесткость ($R\text{-CAVI} > 9,0$ усл. ед.).

Таблица 23 — Динамика показателей сосудистой жесткости у пациентов АГ в сочетании с РА до и через 6 месяцев терапии валсартаном

Показатель	Исход	6 месяцев	р
R-CAVI, усл. ед.	8,2 [6,8; 9,0]	8,0 [6,9; 8,7]	0,03
L-CAVI, усл. ед.	8,1 [7,1; 8,8]	7,9 [6,9; 8,7]	0,03
PWV, усл. ед.	7,4 [5,0; 12,4]	4,9 [2,4; 8,7]	0,001
PWV*, усл. ед.	7,9 [5,5; 10,5]	7,5 [6,2; 10,1]	Нд
Примечание: CAVI — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; PWV — скорость распространения пульсовой волны; PWV* — показатель, скорректированный по диастолическому АД			

Через 6 месяцев терапии валсартаном отмечали статистически значимое улучшение эластических свойств сосудистой стенки у больных АГ в сочетании с РА. R-CAVI в исходе составил 8,2 усл. ед., через 6 месяцев терапии 8,0 усл. ед. ($p=0,03$). L-CAVI через 6 месяцев терапии снизился с 8,1 усл. ед. до 7,9 усл. ед. ($p=0,03$). Также регистрировали статистически значимое снижение скорости пульсовой волны до 4,9 усл. ед. ($p=0,001$). Через 6 месяцев терапии валсартаном количество пациентов с повышенной сосудистой жесткостью уменьшилось с 9 (26,5%) до 4 (11,7%) пациентов ($\chi^2=1,6$, $p>0,05$).

Степень снижения сосудистой жесткости имела прямую корреляцию со степенью снижения САД за день ($r=0,38$, $p=0,030$) и ночь ($r=0,35$, $p=0,047$), соответственно.

Улучшение эластических свойств сосудов на фоне лечения валсартаном зависело от длительности течения РА ($r=0,38$, $p=0,027$).

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

До и через 6 месяцев терапии амлодипином 28 пациентам проводилось исследование эластических свойств сосудистой стенки (таблица 24). В среднем по группе у больных АГ в сочетании с РА регистрировали нормальные значения CAVI и скорости распространения пульсовой волны. При индивидуальном анализе у 9 (32%) пациентов с АГ и РА до лечения выявлена повышенная сосудистая жесткость ($R\text{-CAVI} > 9,0$ усл. ед.)

Таблица 24 — Динамика показателей сосудистой жесткости у пациентов АГ в сочетании с РА до и через 6 месяцев терапии амлодипином

Показатель	Исход	6 месяцев	p
R-CAVI, усл. ед.	8,6 [7,4; 9,2]	8,2 [6,6; 8,8]	0,005
L-CAVI, усл. ед.	8,5 [7,5; 9,4]	7,6 [7,0; 8,9]	0,0004
PVW, усл. ед.	8,9 [7,0; 10,2]	8,6 [6,3; 9,7]	0,002
PVW*, усл. ед.	7,2 [5,2; 10,6]	7,2 [5,1; 10,7]	Нд
Примечание: Сокращения те же, что в таблице 23; p – уровень статистической значимости.			

Через 6 месяцев терапии амлодипином отмечали статистически значимое улучшение эластических свойств сосудистой стенки. R-CAVI в исходе составил 8,6 усл. ед., через 6 месяцев терапии — 8,2 усл. ед. ($p=0,005$). L-CAVI - 8,5 усл. ед. и 7,6 усл. ед. ($p=0,0004$), соответственно. Через 6 месяцев терапии количество пациентов с повышенной сосудистой жесткостью снизилось с 9 (32%) до 3 (11%) пациентов ($\chi^2=2,18$, $p>0,05$).

3.4.3 Сравнительная оценка влияния терапии валсартаном и амлодипином на показатели сосудистой жесткости у пациентов с АГ и РА

При сравнении влияния валсартана и амлодипина на показатели сосудистой жесткости у пациентов с РА и АГ статистически значимых различий не выявлено (таблица 25).

Таблица 25 — Сравнительная оценка влияния терапии валсартаном и амлодипином на показатели сосудистой жесткости у пациентов с АГ и РА

Показатель	Валсартан		Амлодипин		р 1-2	р 3-4
	исход	6 мес.	исход	6 мес.		
	1	2	3	4		
R-CAVI	8,2 [6,8; 9,0]	8,0 [6,9; 8,7]	8,6 [7,4; 9,2]	8,2 [6,6; 8,8]	Нд	Нд
L-CAVI	8,1 [7,1; 8,8]	8,2 [7,1; 9,1]	8,5 [7,5; 9,4]	7,6 [7,0; 8,9]	Нд	Нд
PWV	7,4 [5,0; 12,4]	4,9 [2,4; 8,7]	8,9 [7,0; 10,2]	8,6 [6,3; 9,7]	Нд	Нд
PWV*	7,9 [5,5; 10,5]	7,5 [6,2; 10,1]	7,2 [5,2; 10,6]	8,5 [7,9; 11,2]	Нд	Нд
Примечание: Сокращения те же, что в таблице 13; р – уровень статистической значимости.						

3.5 Влияние длительной терапии валсартаном и амлодипином на функцию эндотелия у больных АГ и РА

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

До и через 6 месяцев терапии валсартаном всем пациентам проводили исследование функции эндотелия. До лечения у больных АГ в сочетании с РА выявлена высокая частота нарушения ЭЗВД. Только 4 (12,1%) пациента с АГ и РА имели сохраненную ЭЗВД. Нарушение ЭЗВД плечевой артерии установлено у 8 (24,2%) больных. Показатели представлены в таблице 26.

Таблица 26 — Динамика показателей функции эндотелия у пациентов с АГ и РА через 6 месяцев терапии валсартаном

Показатели	Исходно	Через 6 месяцев терапии	р
Эндотелийзависимая дилатация плечевой артерии			
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
Эндотелийнезависимая дилатация плечевой артерии			
Диаметр исходный, см	0,42 [0,40; 0,45]	0,41 [0,40; 0,45]	Нд
Диаметр максимальный, см	0,48 [0,45; 0,51]	0,49 [0,46; 0,51]	Нд
ЭНВД, %	12,5 [8,7; 14,5]	14,7 [11,5; 17,2]	0,002
Примечание: ЭЗВД — эндотелийзависимая вазодилатация; ЭНВД — эндотелийнезависимая вазодилатация, р – уровень статистической значимости.			

Через 6 месяцев терапии валсартаном не отмечали статистически значимого улучшения функции эндотелия ни по среднегрупповым, ни по индивидуальным данным. Так, через 6 месяцев терапии валсартаном количество пациентов с сохраненной ЭЗВД увеличилось с 4 (12,1%) до 6 (18,1%), с сохраненной ЭНВД с 25 (75,7%) до 26 (78,7%) пациентов ($\chi^2=0,1$, $p>0,05$).

3.5.2 Влияние длительной терапии амлодипином на функцию эндотелия у больных АГ и РА

До и через 6 месяцев терапии амлодипином всем пациентам проводили исследование функции эндотелия. До лечения у большинства больных АГ в сочетании с РА выявлено нарушение ЭЗВД плечевой артерии (таблица 27). Только 4 (14,2%) пациента с АГ и РА имели сохраненную ЭЗВД и 22

пациента (78,5%) – сохраненную ЭНВД. Нарушение ЭНВД до лечения встречалось реже – у 7 (21,5%) пациентов (таблица 27).

Таблица 27 — Динамика показателей функции эндотелия у пациентов с АГ и РА через 6 месяцев терапии амлодипином

Показатели	Исходно	Через 6 месяцев терапии	р
Эндотелийзависимая дилатация плечевой артерии			
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
Эндотелийнезависимая дилатация плечевой артерии			
Диаметр исходный, см	0,41 [0,40; 0,43]	0,43 [0,40; 0,47]	Нд
Диаметр максимальный, см	0,47 [0,43; 0,49]	0,48 [0,47; 0,52]	Нд
ЭНВД, %	12,2 [9,3; 14,8]	12,6 [10,2; 14,8]	Нд
Примечание: Сокращения те же, что в таблице 26; р – уровень статистической значимости.			

Через 6 месяцев терапии амлодипином не отмечали статистически значимого улучшения функции эндотелия ни по среднегрупповым, ни по индивидуальным данным. Так, через 6 месяцев терапии амлодипином количество пациентов с сохраненной ЭЗВД увеличилось с 4 (14,2%) до 5 (17,8%); $\chi^2=0,1$, $p>0,05$), с сохраненной ЭНВД осталось прежним.

ГЛАВА 4

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В повседневной клинической практике врача преобладает коморбидная патология. Фундаментальная и практическая медицина активно изучают вопросы общности патогенеза и взаимодействия различных заболеваний, разрабатывают алгоритмы и схемы эффективной медикаментозной органопротективной терапии в условиях коморбидности. Большое внимание ученых направлено на изучение заболеваний с доказано высоким кардиоваскулярным риском. Одним из таких заболеваний является РА [102, 103]. У данного контингента больных отмечено повышение уровня сердечно-сосудистой смертности на 60% по сравнению с общей популяцией [247]. Как хорошо известно, одним из основных факторов риска ССЗ является АГ, которая встречается у больных РА от 18–70% и ассоциируется с увеличением субклинического проявления атеросклероза сонных артерий, являясь одним из основных предикторов ССО у данной категории больных [68, 102, 104, 205].

В исследовании Innala и соавт. (2016) изучали наличие сопутствующих заболеваний на момент постановки диагноза РА и через 5 лет заболевания [111]. На момент постановки диагноза 53,2% пациента имели одно или несколько сопутствующих заболеваний. Наиболее распространенными из которых были АГ (27,3%), обструктивные заболевания легких — бронхиальная астма или хроническая обструктивная болезнь легких (13,9%), сахарный диабет (8,0%), гипотиреоз (6,3%) и злокачественные новообразования (5,0%). Через 5 лет наблюдения у 41% пациентов регистрировали появление одного или нескольких новых сопутствующих заболеваний. Наиболее часто регистрировали появление АГ (15,1%), злокачественных новообразований (7,6%), инсульта или транзиторной ишемической атаки (5,1%), инфаркта миокарда (4,3%) и остеопороза (3,7%).

В исследовании Wiseman и соавт. (2016) изучали риск развития геморрагического или ишемического инсульта у пациентов с ревматическими заболеваниями [264]. Было выявлено, что у пациентов с РА и системной красной волчанкой риск развития инсульта выше, чем в общей популяции на 60% и 100% соответственно. Более того, выявлен высокий риск развития острых церебральных нарушений в возрасте до 50 лет.

Известно, что нарушение ЦВР является предиктором недостаточности мозгового кровообращения и ранней стадии дисциркуляторной энцефалопатии. В связи с чем, изучение ЦВР у ревматологических больных позволит на доклинической стадии выявлять начальные проявления недостаточности мозгового кровообращения и ранние стадии дисциркуляторной энцефалопатии. Детальное изучение 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 АГ и РА.

В виду высокого риска ССО проблема рациональной антигипертензивной и органопротективной терапии у больных РА приобретает особую значимость.

Следует отметить, что в литературе практически отсутствуют рандомизированные клинические исследования, оценившие эффективность различных классов антигипертензивных препаратов у пациентов с РА, принимающих большое количество противоревматических препаратов, способных индуцировать повышение САД и ДАД [161]. Не изучено влияние гипотензивных препаратов на показатели сосудистой жесткости, эндотелиальной функции, ЦВР у больных РА. Кроме того, не разработаны дифференцированные показания для назначения различных групп гипотензивных препаратов пациентам с АГ и РА. Несмотря на постоянное обновление сведений о высоком риске ССО и смертности у этого контингента больных [140], зачастую внимание врачей направлено на

снижение клинических проявлений РА и воспаления, а АГ остается либо не диагностированной, либо без эффективного лечения.

В настоящее время с целью лечения АГ широко применяют БКК пролонгированного действия и сартаны. В большом числе рандомизированных исследований БКК подтвердили свою высокую антигипертензивную эффективность, безопасность и положительное влияние на риск развития ССО и смертность у больных с АГ (INVEST, INSIGHT, NORDIL, STOP-2, VHAS, ALLHAT). Блокаторы РААС, в частности сартаны, также обладают широкой доказательной базой по эффективному гипотензивному, органопротективному действию и способностью улучшать кардиоваскулярный прогноз у пациентов с АГ [10, 62, 147, 210, 241, 255].

В связи с этим целью нашего исследования было проведение сравнительной оценки антигипертензивной эффективности БРА валсартана и БКК амлодипина у больных АГ и РА, а также их влияния на функцию эндотелия, сосудистую ригидность у этой категории больных. Также целью нашего исследования было разработать практические рекомендации по рациональному применению гипотензивной терапии у данной когорты больных.

Основным критерием включения в исследование было наличие у пациента диагноза гипертоническая болезнь, установленного согласно европейским рекомендациям по лечению АГ Европейского общества гипертоний (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) (2013), и достоверного диагноза РА, установленного согласно критериям Американской коллегии ревматологов (ACR, 1987) и Европейской антиревматической лиги (FCR/EULAR, 2010). Учитывали отсутствие симптоматического характера АГ, тяжелых нарушений функций печени и почек, инсульта, ИБС, непереносимость исследуемых препаратов в анамнезе, отсутствие согласия пациента на сотрудничество.

Исходно и через 6 месяцев от начала исследования всем пациентам проводилось полное клинико-инструментальное обследование, включающее

мониторинг суточного, офисного АД, исследование жесткости сосудов, эндотелиальной функции, ЦВР, исследование кровотока и толщины КИМ сонных артерий. Амбулаторный визит с выполнением СМАД проводился через 1 месяц от начала терапии.

В исследование включено 78 пациентов, средний возраст 60,5 [53,0; 64,0] лет. Общий стаж гипертонии среди всех больных составил 12,0 [8,0; 19,5] лет, РА — 8,0 [4,0; 17,5] лет. В качестве противоревматической терапии все пациенты, включенные в исследование, принимали метотрексат, 31,6% — преднизолон, 56,9% — селективные НПВП в индивидуально подобранных дозах. За весь период наблюдения противоревматическая терапия не менялась и активность РА была стабильной. Индекс активности РА DAS 28 составил 4,2 до и 4,0 после лечения ($p > 0,05$). При анализе данных, полученных на первоначальном этапе обследования, выявлено, что все пациенты с АГ и РА, включенные в исследование, имели высокую частоту традиционных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, что согласуется с данными литературы. У 83,5% пациентов выявлена ДЛП, у 58,2% — атеросклероз сонных артерий со стенозом до 40%, у 39,2% выявлено ожирение I–II степени, у 16,4% — нарушение толерантности к глюкозе.

Группы рандомизированных больных были сопоставимы по возрасту, полу, длительности АГ, РА, а также распространенности традиционных факторов риска.

У 83% пациентов, включенных в исследование, по данным офисного и суточного мониторирования АД выявлено изолированное повышение систолического АД, что совпадает с данными литературы преимущественно систолического АГ у пациентов с РА (до 46%) [42].

Валсартан в режиме монотерапии был эффективен у 76% пациентов с АГ и РА, включенных в исследование через 1 месяц терапии. Однако 11 (24%) пациентов были исключены из исследования через 1 месяц терапии в виду недостаточной антигипертензивной эффективности максимально

переносимых доз валсартана. Оценку гипотензивного эффекта проводили по результатам офисного измерения АД и СМАД. Полностью завершили весь период лечения валсартаном 34 больных. Доза 40 мг была эффективна у 2 (6%) пациентов, 160 мг — у 19 (58,8%) пациентов, 80 мг — у 11 (35,2%) пациентов, 320 мг — у 2 (6%) пациентов. Медиана эффективной дозы для валсартана составила 160 [80, 160] мг в сутки. К завершению периода терапии целевой уровень АД достигли 29 (85,2%) пациентов, что согласуется с данными исследования VART, резюмирующем о хорошем эффекте терапии сартанами у пациентов с мягкой и умеренной АГ. А у 11 (24%) больных требовал назначения комбинированной антигипертензивной терапии.

По результатам СМАД, при монотерапии валсартаном отмечено достоверное снижение САД, ДАД, показателей нагрузки давлением за все реферируемые периоды уже через месяц терапии. Эффект сохранялся и к 6 месяцам лечения. Среднесуточное САД и ДАД снизилось на 10 [4; 18] и 7 [2; 16] мм рт. ст. ($p < 0,05$), среднедневное — на 9 [3; 19] и 5 [3; 13] мм рт. ст. ($p < 0,05$), средненочное — на 12 [3; 22] ($p = 0,02$) и 10 [0; 15] мм рт. ст. ($p = 0,000003$), соответственно.

Исходно превышающее верхний порог пульсовое АД статистически значимо снизилось через 6 месяцев терапии. За сутки ПАД снизилось на 3,0 [-1; 7] мм рт. ст. ($p = 0,01$), за день — на 2,0 [-1; 6] мм рт. ст. ($p = 0,04$) и за ночь — на 6,0 [1; 10] мм рт. ст. ($p < 0,05$), что является важным и благоприятным эффектом терапии сартанами, так как повышенное ПАД является независимым фактором риска ССО.

Амлодипин в режиме монотерапии был назначен в дозах 2,5, 5 и 10 мг в сутки. Через 1 месяц терапии достаточной антигипертензивный эффект наблюдали у 28 (84,8%) пациентов. 5 (15%) пациентов нуждались в назначении комбинированной антигипертензивной терапии в виду недостаточного эффекта амлодипина в максимально разрешенных дозах. Таким образом, через 1 месяц лечения монотерапия амлодипином чаще по сравнению с валсартаном, хотя и статистически незначимо, оказывала

антигипертензивный эффект у больных АГ с РА у 84,8% против 62% больных ($\chi^2=2,16$, $p>0,05$), соответственно. Дальнейшее лечение амлодипином в режиме монотерапии продолжили 28 больных. Доза 2,5 мг была эффективна у 3 (10,7%) пациентов, 5 мг — у 4 (14,2%) пациентов, 10 мг — у 21 (75%) пациентов. Медиана эффективной дозы для амлодипина составила 10 [10, 10] мг в сутки. К завершению периода терапии целевой уровень АД достигли 25 (89,2%) пациентов.

Аналогично терапии валсартаном, амлодипин достоверно снижал САД, ДАД, показатели нагрузки давлением за все реферируемые периоды через 1 и 6 месяцев терапии. Так, среднесуточные САД и ДАД через 24 недели терапии снизились на 12 [7; 20] ($p=0,0005$) и 7 [4; 11] мм рт. ст. ($p=0,0002$), среднедневные—на 9 [1; 20] ($p=0,01$) и 7 [4; 12] мм рт. ст. ($p=0,005$), средненочные — на 14 [7; 22] ($p=0,02$) и 7 [2; 12] ($p=0,01$) мм рт. ст. Значимого влияния терапии амлодипином на ЧСС за весь период исследования не наблюдали.

При сравнительной оценке антигипертензивного действия валсартана и амлодипина в нашем исследовании не выявлено достоверных различий по действию на показатели АД, нагрузку давлением, ЧСС, вариабельность, значения минимального и максимального АД за сутки, что совпадает с данными многочисленных исследований, резюмирующих о равном гипотензивном эффекте сартанов и БКК.

По данным литературы во многих исследованиях проводилась сравнительная эффективность гипотензивного действия блокаторов РААС и БКК. Полученные данные неоднозначны и противоречивы. В исследованиях MOSES, THOMS, CASE-J БКК и блокаторы РААС доказали равный гипотензивный эффект, что согласуется с данными Hayoz D и соавт. [107], в исследовании которого было показано сопоставимое гипотензивное действие валсартана и амлодипина.

В исследовании VART валсартан и амлодипин у пациентов с мягкой и умеренной гипертонией также одинаково эффективно снижали артериальное

давление. По влиянию на общую смертность, внезапную коронарную смерть, цереброваскулярные и ССО результаты в обеих изучаемых группах оказались сопоставимы [260].

Напротив, в исследовании VALUE БКК доказали более выраженный гипотензивный эффект. Однако, в исследовании J. Segura и соавт. более значительное снижение уровня АД наблюдали при применении блокаторов РААС [110].

В нашем исследовании впервые была изучена ЦВР в гипероксической и гиперкапнической нагрузочных пробах с помощью ТКДГ СМА у больных АГ и РА.

Нами впервые была установлена высокая частота нарушения ЦВР у больных с АГ и РА, как в гипероксической, так и гиперкапнической пробах. Только у 17 (27%) пациентов при проведении гипероксической пробы 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.

При проведении пробы с гиперкапнией через 2 минуты вдыхания углекислого газа с воздухом наблюдали значимое увеличение показателей пиковой систолической скорости кровотока (V_{ps}) в среднем по группе на 22,3% [12,8; 31,5] ($p=0,000008$), конечной диастолической скорости (V_{ed}) на 7,4 [2,0; 16,7]% ($p=0,00007$) и усредненной по времени максимальной скорости кровотока (ТАМАХ) на 16,7 [2,9; 23,5]% ($p=0,000008$).

В условиях гиперкапнии у 20 (32%) пациентов выявлен адекватный прирост ТАМАХ от 50 до 70% (нормальная 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.

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

Впервые нами изучено влияние 6-месячной терапии валсартаном и амлодипином на ЦВР у больных АГ в сочетании с РА.

Через 6 месяцев терапии валсартаном по результатам гипероксической пробы мы не выявили статистически значимых различий показателей ЦВР по сравнению с таковыми до лечения. Индекс реактивности исходно и через 6 месяцев терапии составил 1,00 [0,89; 1,12] усл. ед. и 1,23 [1,08; 1,55], соответственно ($p>0,05$). Терапия валсартаном не влияла на частоту различных типов ответной реакции мозгового кровотока в СМА при гипероксии. Количество больных с нормальной реакцией составило 32% пациента до лечения и 35% через 6 месяцев терапии, с недостаточной реакцией — 48% и 52% пациентов, с извращенной — 21% и 13% больных соответственно ($p>0,05$).

В нашем исследовании впервые установлено улучшение ЦВР в гиперкапнической пробе через 6 месяцев терапии валсартаном. Мы наблюдали нормализацию восстановительного периода со значимым снижением линейных скоростей кровотока в СМА с 3-й минуты пробы по сравнению с таковыми до лечения. На 3-й минуте пробы V_{ps} составил 71,9 см/с через 6 месяцев терапии против 80,5 см/с до лечения ($p=0,02$), на 4-й минуте 69,7 см/с против 79,7 см/с ($p=0,02$), на 5-й минуте 70 см/с против 78 см/с ($p=0,02$); $TAMAX$ составил 41,1 см/с против 51,5 см/с на 3-й минуте, 43,9 см/с против 48,8 см/с на 4-й минуте и 43,1 см/с против 49,5 см/с на 5-й минуте ($p=0,05$) соответственно.

Валсартан не оказывал достоверного влияния на частоту типов ответной реакции мозгового кровотока при гиперкапнии. Через 6 месяцев терапии

наблюдали недостоверное уменьшение количества больных с нормальным типом реакции с 56% до 55%, со снижением ответной реакции с 17% до 14% и увеличением пациентов с гиперергической реакцией с 27% до 31%.

Таким образом, через 6 месяцев терапии валсартан не влиял на ЦВР в условиях гипероксии и улучшал ЦВР при гиперкапнии.

Через 6 месяцев терапии амлодипином по результатам гипероксической пробы мы не выявили достоверных изменений параметров кровотока в СМА и показателей гемодинамики ни в среднем по группе, ни при индивидуальном анализе. Индекс реактивности составил до лечения 1,07 [0,87; 1,13] усл. ед., через 6 месяцев терапии — 1,20 [0,98; 1,45] усл. ед. ($p > 0,05$).

Через 6 месяцев терапии амлодипином наблюдали недостоверное увеличение количества больных с нормальной реакцией на гипероксию с 17% до 23% и уменьшение количества пациентов со снижением ответной реакции — с 50% до 45%, с извращенной реакцией — с 33 до 31%.

По результатам гиперкапнической пробы длительная терапия амлодипином не приводила к достоверным изменениям параметров кровотока в СМА у больных АГ в сочетании с РА. Индекс реактивности в гиперкапнической пробе исходно и через 6 месяцев терапии амлодипином составил 1,08 [0,88; 1,15] усл. ед. и 1,18 [0,96; 1,43] усл. ед. соответственно ($p > 0,05$). Через 6 месяцев терапии наблюдали достоверное снижение уровня САД в течение проводимой пробы по сравнению с аналогичными показателями до лечения ($p = 0,0008-0,002$).

Амлодипин не оказывал достоверного влияния на изменение частоты различных типов реакции на гиперкапнию. Через 6 месяцев терапии наблюдали недостоверное уменьшение количества больных с гиперергической реакцией с 18% до 11%, с нормальной реакцией — с 35% до 32% и увеличением пациентов со снижением ответной реакции с 47% до 57%. Таким образом, амлодипин не влиял на ЦВР в гипероксической и гиперкапнической пробах у больных АГ в сочетании с РА.

62 пациентам с РА и АГ проводили дуплексное исследование брахиоцефальных артерий с измерением скоростных показателей кровотока и толщины КИМ, а также исследование сосудистой жесткости исходно и через 6 месяцев терапии валсартаном и амлодипином. Мы установили, что 6-месячная терапия валсартаном и амлодипином у пациентов с АГ и РА не влияла на параметры кровотока и толщину КИМ в сонных артериях.

У пациентов с РА и АГ, включенных в исследование, исходно в среднем по группе выявлены нормальные значения сосудистой жесткости. Возможно, это связано с тем, что мы не включали пациентов с выраженным атеросклерозом брахиоцефальных артерий и ИБС. При индивидуальном анализе у 32,3% пациентов в группе валсартана и у 32% в группе амлодипина выявлена повышенная сосудистая ригидность, что согласуется с данными литературы о регистрации у 30–50% больных РА увеличения сосудистой жесткости, снижения эластичности крупных и мелких сосудов [34, 100].

Нами впервые изучено влияние валсартана и амлодипина на сосудистую жесткость у пациентов АГ в сочетании с РА.

Через 6 месяцев терапии в группе валсартана уровень R-CAVI снизился до 8,0 усл.ед. ($p=0,03$), L-CAVI до 7, 9 усл.ед. ($p=0,03$), PWP до 4,9 усл.ед. ($p=0,001$). Количество больных с повышенной ригидностью уменьшилось статистически незначимо ($\chi^2=12,6$, $p>0,05$). В группе амлодипина также наблюдали статистически значимое снижение показателей R-CAVI ($p=0,005$), L-CAVI ($p=0,0004$), PWP ($p=0,002$). Через 6 месяцев терапии количество пациентов с повышенной сосудистой жесткостью снизилось недостоверно с 9 (32%) до 3 (1 %) пациентов ($\chi^2=2,18$, $p>0,05$).

При сравнительной оценке влияния валсартана и амлодипина на показатели сосудистой жесткости у пациентов с РА и АГ нами не было выявлено статистически значимого различия, что совпадает с данными исследования А. Ichihara и соавт.

Нами впервые было показано, что монотерапия амлодипином и валсартаном позволяет не только достичь целевых уровней АД, но и снизить показатели сосудистой жесткости.

По влиянию сартанов и БКК на эластические свойства артерий у больных АГ в литературе имеются противоречивые сведения. В работе J. Karralliede и соавт. сартаны по сравнению с амлодипином оказывали более выраженное повышение растяжимости артериальной стенки [254]. Напротив, в исследовании М. Kurata терапия амлодипином сопровождалась снижением СПВ независимо от уровня снижения АД в отличие от терапии кандесартаном [135]. В работе А. Ichihara и соавт. при лечении амлодипином и валсартаном наблюдали равное влияние данных препаратов на эластические свойства сосудистой стенки [127]. В доступной нам литературе мы не нашли информации о влиянии гипотензивных препаратов на эластические свойства артерий у больных с АГ и РА.

Большое внимание ученых и современных исследований направлено на изучение функции эндотелия и возможности коррекции ее дисфункции, поскольку дисфункция эндотелия является предиктором высокого риска сердечно-сосудистых нарушений [138, 243, 263]. У пациентов с РА отрицательное и повреждающее действие на эндотелий оказывает повышенное АД, ДЛП, хроническое аутоиммунное воспаление. Поэтому одним из критериев эффективного антигипертензивного препарата у данной категории больных является его способность восстанавливать и улучшать функцию эндотелия в условиях хронического воспаления.

Согласно многочисленным литературным данным, блокаторы РААС и дигидропиридиновые БКК неоднократно доказали свою способность улучшать эндотелиальную функцию сосудистой стенки в популяции больных АГ [96, 105, 253].

Положительное ангиопротективное действие дигидропиридиновых БКК связано с их способностью активизировать антиоксидантный фермент супероксиддисмутазу и эндотелиальную NO-синтазу, тем самым

увеличивать содержание оксида азота, усиливать высвобождение брадикинина и ингибировать пролиферацию гладкомышечных клеток [169, 186].

Улучшение функции эндотелия при применении сартанов связано с их способностью блокировать AT_1 -рецепторы, тем самым тормозить рост и стимулировать апоптоз гипертрофированных гладкомышечных клеток и интимы сосудов, замедляя процесс фиброза. Параллельно наблюдается косвенная стимуляция AT_2 -рецепторов, в результате чего повышается образование вазодилататоров — NO и простаглицина. NO играет важную роль в поддержании местного сосудистого гомеостаза, а восполнение его дефицита способствует восстановлению функции эндотелия. В конечном счете, наблюдается увеличение просвета артериальных сосудов и повышение их эластических свойств.

Основную роль в генезе эндотелиальной дисфункции при ревматоидном артрите играет прямое поражение сосудов, в основе которого лежит иммунное воспаление. К факторам, приводящим к развитию эндотелиальной дисфункции при ревматических заболеваниях относятся депозиция иммунных комплексов в стенке сосудов, нарушение равновесия между воспалительными цитокинами и противовоспалительными в пользу провоспалительных, выработка антиэндокардиальных антител, выработка антинуклеарных цитоплазматических антител, образование антифосфолипидных антител. Все это приводит к повреждению эндотелиальных клеток, повышению выработки вазоконстрикторов, пролиферации, ангиогенезу при хроническом воспалении, увеличению образования факторов, вызывающих развитие гиперкоагуляции на фоне сосудистого воспаления, стимуляции синтеза эндотелием фактора активации тромбоцитов, повреждению сосудистой стенки и изменению реологических свойств крови [15].

В нашем исследовании до лечения в обеих группах выявлен высокий процент эндотелиальной дисфункции у пациентов с АГ и РА. Только

4 (11,7%) пациента с АГ и РА имели сохраненную ЭЗВД в группе приема валсартана и 4 (14,2%) пациента в группе приема амлодипина. По данным литературы, дисфункция эндотелия у пациентов с РА регистрируется в 30–50% случаях [100].

Через 6 месяцев терапии валсартаном не отмечали статистически значимого улучшения функции эндотелия ни по среднегрупповым, ни по индивидуальным данным. Так, через 6 месяцев терапии валсартаном количество пациентов с сохраненной ЭЗВД увеличилось с 4 (11,7%) до 6 (17,6%), с сохраненной ЭНВД с 25 (75,7%) до 26 (78,7%) пациентов ($\chi^2=0,1$, $p>0,05$). Диаметр плечевой артерии при ЭЗВД недостоверно снизился с 7,14% [4,8; 8,6] до 6,8% [4,3; 7,6] ($p>0,05$).

Через 6 месяцев терапии амлодипином также не отмечали статистически значимого улучшения функции эндотелия. Количество пациентов с сохраненной ЭЗВД увеличилось с 4 (14,2%) до 5 (17,8%); ($\chi^2=0,1$, $p>0,05$). Диаметр плечевой артерии при ЭЗВД недостоверно увеличился с 7,7% [7,1; 9,6] до 7,8% [6,0; 9,4] ($p>0,05$).

При сравнительной оценке влияния валсартана и амлодипина на функцию эндотелия статистически значимого различия не выявлено. В нашем исследовании не зарегистрировано улучшение функции эндотелия у пациентов с АГ и РА при приеме как валсартана, так и амлодипина.

Таким образом, результаты настоящего исследования продемонстрировали высокую эффективность монотерапии валсартаном и амлодипином, обеспечивающих достижение целевого уровня АД у подавляющего большинства пациентов с АГ в сочетании с РА. Доказана высокая и сопоставимая антигипертензивная эффективность препаратов. Снижение АД до целевых значений сопровождалось улучшением эластических свойств артерий, но не приводила к улучшению ЦВР и функции эндотелия у пациентов с АГ и РА.

Кроме того, 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.

Результаты проведенного нами исследования показали положительное влияние длительной 6-месячной терапии валсартаном на измененные ЦВР в гиперкапнической пробе у пациентов с АГ и РА.

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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амлодипин в коррекции артериальной гипертонии высокого риска: фокус на механизм воспаления / А.А. Тарасов [et al.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – № 7(5). – С. 574–578.
2. Аршин Е.В. Эпидемиология АГ у больных РА / Е.В. Аршин // Научно-практическая ревматология. – 2005. – № 5. – С. 23–25.
3. Афанасьев Ю.И. Возможности медикаментозной коррекции цереброваскулярных нарушений при АГ / Ю.И. Афанасьев, С.Ю. Стороженко, С.Ю. Григорова // Клиническая медицина. – 2012. – № 6. – С. 66–69.
4. Бова А.А. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе артериальной гипертензии / А.А. Бова // Медицинские новости. – 2001. – № 1. – С. 25–29.
5. Бойцов С.А. Сосуды как плацдарм и мишень артериальной гипертонии / С.А. Бойцов // Consilium Medicum. – 2006. – № 3. – С. 214–7.
6. Влияние амлодипина на эндотелиальную функцию, вариабельность сердечного ритма и церебральную гемодинамику у больных артериальной гипертонией / Е.Д. Голованова [и др.] // Вестн. ВоГМУ. – 2007. – Т. 2, № 22. – С. 31–34.
7. Влияние длительной терапии нифедипином (в лекарственной форме с контролируемым высвобождением) на свойства артерий у пациентов с артериальной гипертонией старше 60 лет / В.Э. Олейников [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – № 8. – Р. 27–32.
8. Влияние терапии ритуксимабом на функцию эндотелия и другие маркеры атеросклероза у пациентов с активным ревматоидным артритом / А.В. Волков [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2010. – № 6. – С. 31–36.
9. Головной мозг как орган-мишень у больных гипертонической болезнью и антигипертензивная терапия / Д.В. Преображенский [и др.] // Кардиология. – 2000. – № 1. – С. 83–88.

10. Гусева Т.В. Применение препарата Вальсакор при артериальной гипертонии: результаты словенского многоцентрового исследования / Т.В. Гусева, О.Д. Остроумова, Е.Г. Шорикова // РМЖ. – 2010. – № 10.
11. Ежов М.В. Артериальная гипертония и применение нестероидных противовоспалительных препаратов: преимущества амлодипина / М.В. Ежов // Системные гипертензии. – 2009. – № 1. – С. 23-5.
12. Зверева К.В. Особенности артериальной гипертонии при ревматоидном артрите / К.В. Зверева, Е.А. Грунина, Н.Н. Надирова // Терапевтический архив. – 1997. – № 5. – С. 26–27.
13. Иванов С.В. Жесткость сосудистой стенки и отражение пульсовой волны в связи с артериальной гипертонией / С.В. Иванов, А.Н. Рябиков, С.К. Малютина // Бюллетень СО РАМН. – 2008. – № 3 (131). – С. 9–12.
14. Каратеев А.Е. Применение нестероидных противоревматических препаратов / А.Е. Каратеев, Н.Н. Яхно, Л.Б. Лазебник // Клинические рекомендации. – М. : ИМА-ПРЕСС, 2009. – 168 с.
15. Кетлинский С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский. – СПб. : Фолиант, 2008. – 550 с.
16. Кобалава Ж.Д. Артериальное давление в исследовательской и клинической практике / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, В.Н. Хирманов; под.общ. ред. В.С. Моисеева, Р.С. Карпова. – М., 2004. – С. 109–110.
17. Кобалава Ж.Д. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская. – М., 1999. – 234 с.
18. Котовская Ю.В. Анализ пульсовой волны: новая жизнь старого метода / Ю.В. Котовская, Ж.Д. Кобалава // Сердце. – 2007. – № 6. – С. 133-8.
19. Кочкина М.С. Измерение жесткости артерий и ее клиническое значение / М.С. Кочкина, Д.А. Затейщиков, Б.А. Сидоренко // Кардиология. – 2005. – № 1. – С. 63–71.

20. Кукес В.Г. Антагонисты кальция: современные аспекты применения в кардиологии / В.Г. Кукес, О.Д. Остоумова, А.К. Стародубцев // Consilium Medicum. – 2006. – № 8(11). – С. 133-117.

21. Лелюк В.Г. Основные принципы гемодинамики и ультразвукового исследования сосудов / В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк ; под общ.ред. В.В. Митькова // Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. – М. : Видар, 1997. – Т. 4. – С. 185–194.

22. Лелюк В.Г. Ультразвуковая ангиология / В.Г. Лелюк, С.Э. Лелюк. – М. : Реальное время, 1999. – 228 с.

23. Леонова М.В. Антагонисты кальция в современных клинических исследованиях / М.В. Леонова // Consilium Medicum. – 2003. – Т. 5, № 11. – С. 656–659.

24. Лерканидипин — антагонист кальция III поколения: особенности клинической фармакологии и применение при артериальной гипертензии / Д.В. Преображенский [и др.] // Consilium Medicum [Кардиология]. – 2011. – № 13. – С. 5, 22–30.

25. Лопатин Ю.М. Контроль жесткости сосудов. Клиническое значение и способы коррекции / Ю.М. Лопатин, О.В. Илюхин // Сердце. – 2007. – № 6. – С. 128-32.

26. Лукина Ю.В. Дигидропиридиновые антагонисты кальция в кардиологии с позиции доказательной медицины / Ю.В. Лукина, С.Ю. Марцевич // Русский мед. журн. – 2008. – Т. 16, № 7. – С. 503–506.

27. Маколкин В.И. Антагонисты кальция — препараты выбора при лечении артериальной гипертензии / В.И. Маколкин // Русский мед. журн. – 2007. – Т. 15, № 22. – С. 1599–1601.

28. Мареев В.Ю. Взаимодействие лекарственных средств при лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями / В.Ю. Мареев // Сердце. – 2003. – Т. 2, № 4(10). – С. 152–158.

29. Муравьев Ю.В. Проблемы безопасности противоревматической терапии повышение артериального давления у больных ревматоидным артритом, получающих нимесулид / Ю.В. Муравьев // Науч.-практ. ревматология. – 2006. – № 1. – С. 61–62.

30. Мухтаренко С.Ю. Влияние депрессии на качество жизни у больных коронарной болезнью сердца / С.Ю. Мухтаренко, Т.М. Мураталиев // Российский национальный конгресс кардиологов: сб. материалов. – М. – 2008. – С. 258.

31. Мясоедова Е.Е. Кардиоваскулярный риск у больных ревматоидным артритом / Е.Е. Мясоедова, Н.А. Шостак // Вестн. Ивановской медицинской академии. – 2011. – Т. 16, № 4. – С. 52–57.

32. Мясоедова Е.Е. Распространенность и факторы риска артериальной гипертензии при ревматоидном артрите / Е.Е. Мясоедова // Научно-практическая ревматология. – 2012. – № 2. – С. 3237.

33. Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза / Е.Л. Насонов // Терапевтический архив. – 2002. – № 5. – С. 80–85.

34. Насонов Е.Л. Кардиоваскулярные проблемы в ревматологии / Е.Л. Насонов, Т.В. Попкова // Научно-практическая ревматология. – 2004. – № 4. – С. 4–9.

35. Насонова В.А. Ревматические заболевания в Российской Федерации в начале XXI века глазами статистики / В.А. Насонова, О.М. Фоломеева, Ш.Ф. Эрдес // Терапевтический архив. – 2009. – № 6. – С. 5–10.

36. Низовцева О.А. Применение нимесулида (селективного ингибитора ЦОГ-2) при остеоартрозе в сочетании с АГ / О.А. Низовцева // Трудный пациент. – 2008. – № 6 (4). – С. 31-4.

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

38. Новый автоматизированный метод определения скорости распространения пульсовой волны / В.А. Милягин [и др.] // Функциональная диагностика. – 2004. – № 1. – Р. 33–39.

39. Олейников В.Э. Клиническое значение исследования ригидности артериальной стенки. Ч. I / В.Э. Олейников, И.Б. Матросова, Н.В. Борисочева // Кардиология. – 2009. – № 1. – Р. 59–64.

40. Омарбекова Ж.Е. Риск кардиоваскулярных осложнений у больных ревматоидным артритом / Ж.Е. Омарбекова, Р.Л. Иванова, Ж.Т. Садыбекова // Научно-практическая ревматология. – 2006. – № 2. – С. 102–103.

41. Орлова Я.А. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции / Я.А. Орлова, А.Ф. Агеев // Сердце. – 2006. – № 2. – С. 65–9.

42. Особенности артериальной гипертензии при ревматоидном артрите / Н.В. Корягина [и др.] // Сб. материалов V съезда ревматологов России. – М. – 2009. – С. 57.

43. Оценка состояния эндотелиальной функции и ригидности артериальной стенки у больных ревматоидным артритом / Л.А. Князева [и др.] // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье» – 2013. – № 4. – С. 81–83.

44. Оценка цереброваскулярной реактивности и функционального резерва мозгового кровообращения по данным функциональных проб у больных ГБ / Л.Е. Кривенко [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 9–13.

45. Панченко Е.П. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии / Е.П. Панченко, А.Б. Добровольский. – М. : Спорт и культура, 1999. – С. 12–14.

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

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

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

49. Перепеч Н.Б. Лечение больных с сочетанием артериальной гипертензией и ишемической болезни сердца — новые возможности / Н.Б. Перепеч // Consilium Medicum [Кардиология]. – 2011. – № 13. – С. 5, 30–36.

50. Поддубный Д.А. Традиционные и новые факторы риска развития сердечнососудистых заболеваний у больных анкилозирующим спондилитом (болезнь Бехтерева) / Д.А. Поддубный, А.П. Ребров // Терапевтический архив. – 2007. – № 5. – С. 20–24.

51. Показатели неспецифического воспаления у больных гипертонической болезнью / Е.В. Ощепкова [и др.] // Терапевтический архив. – 2007. – № 12. – С. 18–25.

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

53. Попкова Т.В. Кардиоваскулярные факторы риска при ревматических заболеваниях: связь с воспалением / Т.В. Попкова, Д.С. Новикова, Е.Л. Насонов // Consilium Medicum. – 2010. – № 2. – С. 112-8.

54. Ребров А.П. Предпосылки развития эндотелиальной дисфункции при ревматоидном артрите / А.П. Ребров, О.В. Инамова // Терапевтический архив. – 2004. – № 5. – С. 79–85.

55. Ригидность артерий — интегральный показатель сердечно-сосудистого риска у больных ревматоидным артритом / Д.С. Новикова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2009. – № 5. – С. 38–48.

56. 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. 508–509.

57. Рогоза А.Н. Суточное мониторирование артериального давления (методические вопросы) / А.Н. Рогоза [и др.]; под общ. ред. Г.Г. Арабидзе, О.Ю. Атькова. – М., 1997.

58. Роль антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и модифицированному цитруллинированному виментину в развитии атеросклеротического поражения сосудов при ревматоидном артрите / Д.С. Новикова [и др.] // Сб. материалов V съезда ревматологов России. – М. – 2009. – С. 57.

59. Роль нарушений в системе транспорта холестерина крови в развитии атеросклероза при ревматоидном артрите / Т.В. Попкова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2007. – № 5. – С. 4–10.

60. Сидоренко Б.А. Антагонисты кальция / Б.А. Сидоренко, Д.В. Преображенский. – М. : Информатик, 1997. – 176 с.

61. Сидоренко Б.А. Ингибиторы АПФ- и АТ1-блокаторы в клинической практике. Ч. 3 / Б.А. Сидоренко, Д.В. Преображенский, Т.А. Батыралиев. – М. : Пресид-Альянс, 2004. – 223.

62. Синенкова О.Ю. Лечение артериальной гипертензии у молодых мужчин призывного возраста блокаторами рецепторов ангиотензина / О.Ю. Синенкова, Д.Б. Коломеец // Ученые записки Орловского государственного университета. Сер. Естественные, технические и медицинские науки. – 2012. – № 6-1. – С. 332–337.

63. Скворцова В.И. Проблема инсульта в Российской Федерации / В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская, Н.Ю. Айриян // Сердце. – 2005. – Т. 4, № 6. – С. 309–311.

64. Соколов О.Ю. Оценка влияния антигипертензивных средств на показатели ауторегуляции мозгового кровотока как основа оптимального выбора препарата с позиции нейропротекции / О.Ю. Соколов, А.В. Харахашян // Биомедицина. – 2006. – № 2. – С.102–104.

65. Состояние ауторегуляциимозгового кровотока, жесткость артерий у больных с ГБ и синдромом абструктивного апноэ, гипопноэ сна / С.К. Заповодников [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Вып. 1. – Т. 26, № 3.

66. Состояние перфузии головного мозга и миокарда у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом пр лечении комбинированным препаратом нолипрел / В.Б. Сергиенко [и др.] // Кардиология. – 2006. – Т. 46, № 6. – С. 28–36.

67. Сравнительное клинико-фармакологическое изучение разных форм нифедипина у больных артериальной гипертонией в пожилом возрасте / Л.Б. Лазебник [и др.] // Кардиология. – 2000. – № 1. – С. 44–47.

68. Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний при ревматоидном артрите / Т.В. Попкова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2009. – № 3. – С. 4–11.

69. Фоломеева О.М. Ревматические заболевания у взрослого населения в Федеральных округах Российской Федерации / О.М. Фоломеева, Ш.Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. – 2006. – № 2. – С. 4–9.

70. Чазова И.Е. Антагонисты кальция в лечении артериальной гипертонии (исследование ЭТНА) / И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова // Системные гипертензии. – 2005. – № 1. – С. 25–28.

71. Чазова И.Е. От лица исследовательской группы. Эффективность и безопасность комбинации амлодипина и валсартана в лечении АГ в условиях реальной клинической практики: первые результаты российского наблюдательного исследования ЭКСТРА / И.Е. Чазова, Ю.А. Карпов, А.В. Викдорчик // Системные гипертензии. – 2010. – № 2. – С. 18–26.

72. Широков Е.А. Дисциркуляторная энцефалопатия: принципы лечения / Е.А. Широков // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12, № 7. – С. 471–474.

73. A combination of low-dose fluvastatin and valsartan decreases inflammation and oxidative stress in apparently healthy middle-aged males / M. Janić [et al.] // Cardiopulm Rehabil Prev. – 2014. – May-Jun. № 34(3). – P. 208-12.

74. A meta-analysis of the effect size of rheumatoid arthritis on left ventricular mass: comment on the article by Rudominer / S. Corrao [et al.] // Arthritis Rheum. – 2009. – Vol. 60 (9). – P. 2851–2852.

75. Abdominal obesity and inflammation predicts hypertension among prehypertensive men and women: the ATTICA Study / C. Pitsavos [et al.] // Heart Vessels. – 2008. – № 23(2). – P. 96–103.

76. 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 [et al.] // Arthr. Care & Res. – 2004. – № 51. – С. 447–450.

77. Amlodipine alone compared to amlodipine + acetylsalicylic acid on inflammation and endothelial damage markers in hypertensive patients / P. Maffioli [et al.] // J Hypertens. – 2015. – Jun.

78. Amlodipine improves endothelial function and metabolic parameters in patients with hypertension / K.K. Koh [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2009. – Vol. 133, № 1. – P. 23–31.

79. Arterial bed stiffness in patients with different cardiovascular risk factors / A.E. Nosov [et al.] // Ter Arkh. – 2016. – № 88(4). – С. 20–23.

80. Association between anticyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis / F.J. Lopez-Longo [et al.] // Arthr Rheum 2009. – № 61. – P. 419-24.

81. Association between anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis and hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials / Q. Zhao [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2015. – Apr. 94(14). – P. e731.

82. Association between blood pressure variability and inflammatory marker in hypertensive patients / K. Kim [et al.] // *Circ J.* – 2008. – № 72. – P. 293–4.

83. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects / I. Del Rincon [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2003. – № 48(7). – P. 1833-40.

84. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies with subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis / R. Gerli [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2008. – № 67. – P. 724-5.

85. Associations of disease activity and treatments with mortality in men with rheumatoid arthritis: results from the VARA registry / T.R. Mikuls [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2011. – № 50(1). – P. 101-9.

86. Atherogenic lipid profile is a feature characteristic of patients with early rheumatoid arthritis: effect of early treatment – a prospective, controlled study / A.N. Georgiadis [et al.] // *Arthr Res Ther.* – 2006. – № 8(3). – P. 82.

87. Avalos I. Increased augmentation index in rheumatoid arthritis and its relationship to coronary artery atherosclerosis / I. Avalos, C.P. Chung, A. Oeser // *J. Rheumatol.* – 2007. – № 34. – P. 2388-94.

88. Avest E.T. What is the role of non-invasive measurements of atherosclerosis in individual cardiovascular risk prediction? / E.T. Avest, A.F. Stalenhoef, J. De Graaf // *Clin. Sci.* – 2007. – № 112. – P. 507-16.

89. Avouac J. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: effects of anti-TNF drugs / J. Avouac, Y. Allanore // *Expert Opin Pharmacother.* – 2008. – Vol. 9 (7). – P. 1121–1128.

90. Blood pressure — dependment and independent effects of agents that inhibit the rennin-angiotensin system / F. Turnbull [et al.] // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25. – P. 951–958.

91. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men / C.U. Chae [et al.] // Hypertension. – 2001. – № 38. – P. 399–403.
92. Blood pressure increase and incidence of hypertension in relation to inflammation — sensitive plasma proteins / G. Engstrom [et al.] // Arterioscler Thromb Vase Biol. – 2002. – № 22. – P. 2054-8.
93. Blood pressure, C-reactive protein and risk of future cardiovascular events / G.J. Blake [et al.] // Circulation. – 2003. – № 108. – P. 2993-9.
94. Brennan F.M. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis / F.M. Brennan, I.B. Melnnes // J Clin Invest. – 2008. – № 118. – P. 3537-45.
95. Bresnihan B. Pathogenesis of joint damage in heumatoid arthritis / B.Bresnihan // J Rheumatol. – 1999. – № 26(3). – P. 717-9.
96. Calcium antagonist lacidipine slows down progression asymptomatic carotid atherosclerosis. Principal results of the European lacidipine study on atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial / A. Zanchetti [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 2422–2427.
97. Cardiovascular co-morbidity in early rheumatoid arthritis / H. John [et al.] // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. – 2009. – Vol. 23 (1). – P. 71–82.
98. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases / M.T. Nurmohamed, M. Heslinga, G.D. Kitas // Rheumatol. – 2015. – Dec. № 11(12). – P. 693–704.
99. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis a population – based study / H. Maradit-Kremers [et al.] // Arthritis Rheum. – 2005. – Vol. 52(3). – P. 722–732.
100. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study / H. Maradit-Kremers [et al.] // Arthritis Rheum. – 2005. – Vol. 52 (3). – P. 722–732.)
101. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a population — based study / H. Maradit-Kremers [et al.] // Arthritis Rheum. – 2005. – Vol. 52(3). – P. 722–732.
102. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study / A. Naranjo [et al.] // Arthritis Res. Ther. – 2008. – Vol. 10, № 2. – P. R30.

103. Cardiovascular risk and rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidens and expert opinion / T. Pham [et al.] // Joint, Bone, Spine. – 2006. – Vol. 73, № 4. – P. 379–387.

104. Cardiovascular risk factor profile in an Italian cohort of patients with rheumatoid arthritis: results of a three years follow-up / G. Erba [et al.] // Hypertens. – 2015. – Jun. № 33 Suppl. – P. 1:e118.

105. Carotid intima-media thickness and plaque volume changes following 2-year angiotensin II receptor blockade. The Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evalution (MORE) study / K.O. Stumpe [et al.] // Ther. Adv. Cardiovasc. Dis. – 2007. – Vol. 1. – P. 97–106.

106. Chan E.S.L. Molecular action of methotrexate in inflammatory disease / E.S.L. Chan, B.N. Cronstein // Arthr. Res. – 2002. – Vol. 4. – P. 10–18.

107. Changes in aortic pulse wave velocity in hypertensive postmenopausal women:comparison between a ccalcium channel blocker vs angiotensin receptor blocker regimen / D. Hayoz [et al.] // J. Clin Hypertens (Greenwich). – 2012. – Vol. 14(11). – P. 773–778.

108. Chronic comorbidity in patients with early rheumatoid arthritis: a descriptive study / E.J. Kroot [et al.] // J. Rheumatol. – Vol. 28(7). – P. 1511–1517.

109. Clinical results of the Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS) / E. Rosei [et al.] // J. Hypertension. – 1997. – № 15. – P. 1337–1344.

110. Combination is better than monotherapy with ACE inhibitor or angiotensin receptor antagonist at recommended doses / J. Segura [et al.] // J. Renin Angiotrnsin Aldosterone Syst. – 2003. – Vol. 4. – P. 43–47.

111. Co-morbidity in patients with early rheumatoid arthritis — inflammation matters / L. Innala [et al.] // Arthritis Res Ther. – 2016. – Jan 28. – P. 18–33.

112. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study / C. Cuspidi [et al.] // J. Hypertens. – 2002. – Vol. 20. – P. 2293-300.

113. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional- hygienic therapy in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS) / P.R. Liebson [et al.] // Circulation. – 1995. – Vol. 91. – P. 698–706.

114. C-reactive protein and the risk of developing hypertension / H. Sesso [et al.] // JAMA. – 2003. – 2009(22). – P. 2945-51.

115. C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals / Yasmin [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2005. – № 25. – P. 932-943.

116. Cypiene A. Non-invasive assessment of arterial stiffness indices by applanation tonometry and pulse wave analysis in patients with rheumatoid arthritis treated with TNF-alpha blocker remicade (infliximab) / A. Cypiene, A. Laucevicius, A. Venalis // Proc. West Pharmacol. Soc. – 2007. – № 50. – C. 119-22.

117. Dalhof B. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies / B. Dalhof, K. Pennert, L. Hansson // Am. J. Hypertens. – 1992. – Vol. 5. – P. 95–110.

118. Determination of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subject and treated hypertensive subject over a 6-year period / A. Benetos [et al.] // Circulation. – 2002. – № 105. – P. 1202-7.

119. Different effects of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function / L. Ghiadoni [et al.] // Hypertension. – 2003. – Vol. 41, № 6. – P. 1281–1286.

120. Dixon W.G. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register / W.G. Dixon, K.D. Watson, M. Lunt // *Arthritis Rheum.* – 2007. – № 56. – P. 2905-12.

121. Drugs used in the treatment of : relationship between current use and cardiovascular risk factors / Y.H. Rho [et al.] // *Arch. Drug Inf.* – 2009. – Vol. 2, № 2. – P. 34–40.

122. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators / B. Pitt [et al.] // *Circulation.* – 2000. – № 102(13). – P. 1503-10.

123. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial / S.E. Nissen [et al.] // *JAMA.* – 2004. – № 292. – P. 2217–26.

124. Effect of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy on the progression of subclinical atherosclerosis in severe rheumatoid arthritis / C. Gonzalez-Juanatey [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2006. – № 55. – P. 150-3.

125. Effect of AT I receptor antagonism on vascular and circulating inflammatory mediators in SHR: Role of NF-kappaB/IkappaB system / D. Sans-Roza [et al.] // *Am J Physiol.* – 2005. – № 288. – P. 111-5.

126. Effect of tumor necrosis factor- α inhibitors on ambulatory 24-h blood pressure // C. Grossman [et al.] // *Blood Press.* – 2016. – May 17. – P. 1–6.

127. Effects of amlodipine and valsartan on vascular damage and ambulatory blood pressure in untreated hypertensive patients / A. Ichihara [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2006. – Vol. 20. – P. 787–794.

128. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitor and calcium antagonist on endothelial function in patients with essential hypertension / Y.K. On [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2002. – Vol. 25, № 3. – P. 365–371.

129. Effects of angiotensin II receptor blockade with valsartan on pro-inflammatory cytokines in patients with essential hypertension // S. Manabe [et al.] // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 2005. – Dec. № 46(6). – P. 735-9.

130. Effects of antirheumatic therapy on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study / Y.B. Park [et al.] // *Am J Med.* – 2002. – № 113(3). – P. 188-93.

131. Effects of long-term treatment with calcium antagonists on left ventricular diastolic function in stable angina and heart failure / A. Lahiel [et al.] // *Circulation.* – 1990. – Vol. 81. – P. 111–138.

132. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial / S. Yusuf [et al.] // *Lancet.* – 2008. – Vol. 372. – P. 1174–1183.

133. Effects of valsartan and nifedipine coat-core on systemic arterial stiffness in hypertensive patients / M. Munakata [et al.] // *Am J Hypertens.* – 2004. – № 17(11 Pt1). – P. 1050-5.

134. Effects of valsartan or amlodipine on endothelial function and oxidative stress after one year follow-up in patients with essential hypertension / Y1. Hirooka [et al.] // *Clin Exp Hypertens.* – 2008. – Apr. № 30(3). – P. 267-76.

135. Effects of amlodipine and candesartan on arterial stiffness estimated by cardio 0 ankle vascular index in patients with essential hypertension: A 24-week study / M. Kurata [et al.] // *Cur. Ther. Res.* – 2008. – Vol. 69. – P. 412–422.

136. Elevated VEGF — plasma levels in young patients with mild essential hypertension / C. Stumpf [et al.] // *Eur J Clin Invest.* – 2009. – № 39(1). – P. 31-6.

137. Endocan, a novel marker of endothelial dysfunction in patients with essential hypertension: comparative effects of amlodipine and valsartan / T. Celik, [et al.] // *Blood Press.* – 2015. – Feb. 24(1). – P. 55–60.

138. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: A statement by the Working group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension / J. Deanfield [et al.] // J. Hypertens. – 2005. – Jan. № 23 (1). – P. 7–17.

139. Epidemiology and cardiovascular risk factors of aortic stenosis / P.F. Faggiano [et al.] // Cardiovascular Ultrasound. – 2006. – Vol. 4, № 27. – P. 1186–1476.

140. 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. – № 69(2). – C. 325-31.

141. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis // Ann Rheum Dis. – 2010. – № 69. – P. 2325–331.

142. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis / M.J.L. Peters [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2010. – № 69. – P. 325–331.

143. European Society of Hypertension- European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // Hypertens. – 2003. – Vol. 21. – P. 1011–1053.

144. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent [et al.] // Eur. HeartJ. – 2006. – № 27. – P. 2588-605.

145. Explaining the cardiovascular risk associated with rheumatoid arthritis: traditional risk factors versus markers of rheumatoid arthritis severity / D.H. Solomon [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2010. – № 69(11). – P. 1920-5.

146. Factors associated with blood pressure changes in patients receiving diclofenac or etoricoxib: results from the MEDAL study / H. Krum [et al.] // J. Hypertens. – 2009. – Vol. 27, № 4. – P. 886–893.

147. Forthe LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol / B. Danlof [et al.] // *Lancet*. – 2002. – № 359. – P. 995–1003.
148. From endothelial dysfunction to atherosclerosis / S. Sitia [et al.] // *Autoimmun. Rev.* – 2010. – Vol. 9, № 12. – P. 830–834.
149. 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 // *Arthritis Res Ther.* – 2009. – № 11(2). – P. 217.
150. Glucocorticoids and cardiovascular events in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study / J.M. Davis [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2007. – № 56. – P. 820–830.
151. Goodson N.I. Mortality on early inflammatory arthritis: cardiovascular mortality in seropositive patients / N.I. Goodson, N.J. Willes, N.C. Lunt // *Arthr Rheum.* – 2002. – № 46. – P. 2010-9.
152. Goodson N.J. Symmons DPM: Rheumatoid factor, smoking, and disease severity: associations with mortality in rheumatoid arthritis / N.J. Goodson, T.M. Farragher // *J Rheumatol.* – 2008. – № 35. – P. 945–949.
153. Graf J. Imboden J: Levels of C-reactive protein associated with high and very high cardiovascular risk are prevalent in patients with rheumatoid arthritis / J. Graf, R. Scherzer, C. Grunfeld // *PLoS One*. – 2009. – № 4. – e6242.
154. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia // *J Hypertension*. – 2007. – № 25. – P. 1105-87.
155. Guidelines for the management of arterial hypertension / G. Mancia [et al.] // *Eur Heart J*. – 2013. – № 34(28). – P. 2159-219.
156. He J. Selection of initial antihypertensive drug therapy / J. He, P.K. Whelton // *Lancet*. – 2000. – Vol. 356, № 9246. – P. 1942–1943.

157. Heffernan K.S. Carotid artery stiffness, high — density lipoprotein cholesterol and inflammation in men with pre- hypertension / K.S. Heffernan, R.H. Karas, J.T. Kuvin // *J. Hum Hypertense.* – 2009. – № 9. – P. 590-6.

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

159. High prevalence of cardiovascular comorbidities in patients with rheumatoid arthritis from a population-based cross-sectional study of a Japanese health insurance database / R. Sakai [et al.] // *Mod Rheumatol.* – 2015. – Dec. № 14. – P. 1–7.

160. Holman A.J. Heart rate variability predicts anti – tumor necrosis factor therapy response for inflammatory arthritis / A.J. Holman, E. Ng // *Auton Neurosci.* – 2008. – № 143. – P. 58–67.

161. Hypertension in rheumatoid arthritis / V.F. Panoulas [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2008. – Vol. 47(9). – P. 1286–1298.

162. Increased C-reactive protein concentrations in never — treated hypertension: the role of systolic and pulse pressure / G. Schillaci [et al.] // *J Hypertens.* – 2003. – № 21. – P. 1841-6.

163. Increased inflammatory biomarkers in hypertensive type 2 diabetic patients: improvement after angiotensin II type 1 receptor blockade / R.M. Touyz [et al.] // *J Am Soc Hypertens.* – 2007. – May-Jun. № 1(3). – 189-99.

164. Increased prevalence of severe subclinical atherosclerotic findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident atherosclerotic disease / C. Gonzalez-Juanatey [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2003. – № 82. – P. 407-13.

165. Inflammation and bone resorption as independent factors of accelerated arterial wall thickening in patients with rheumatoid arthritis / M. Nagata-Sakurai [et al.] // *Arthr Rheum.* – 2003. – № 48. – P. 3061-7.

166. Inflammation and microvascular and macrovascular endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis: effect of treatment / W. Foster [et al.] // *J Rheumatol.* – 2010. – Apr. 37(4). – P. 711-6.

167. Influence of anti-tumor necrosis factor- α therapy on cardiovascular risk factors in patients with active rheumatoid / C. Popa [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2005. – № 64. – P. 303-5.

168. Investigators Group. Comparison of the effects on 24-th ambulatory blood pressure of valsartan and amlodipine, alone or in combination with a low-dose diuretic, in elderly patients with isolated systolic hypertension (Val-syst Study) / P. Palatini [et al.] // *Blood Press. Monit.* – 2004. – Vol. 9. – № 2. – P. 91–97.

169. Izzo J.L. Combined aliskiren- amlodipine treatment for hypertension in African Americans: clinical science and management issues / J.L. Izzo, A.S. Zia // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* – 2011. – Vol. 5. – P. 169–178.

170. Jacobsson L.T. Anti-TNF therapy and risk of death up to 8 years after treatment start. Results from the Swedish biologics register (ARTIS) / L.T. Jacobsson, J. Askling, S. Rantapää-Dahlqvist // *Ann Rheum Dis.* – 2008. – № 67 (Suppl.II). – C. 183.

171. Kitas G.D. Tackling ischaemic heart disease in rheumatoid arthritis / G.D. Kitas, N. Erb // *Rheumatology (Oxford)*. – 2003. – Vol. 42 (5). – P. 607–613.

172. Kleemann R. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice / R. Kleemann, S. Zadelaar, T. Kooistra // *Cardiovasc. Res.* – 2008. – № 79. – P. 360–376.

173. 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. Dis.* – 2003. – № 62. – P. 414-8.

174. Krakoff L.R. Effectiveness of nifedipine gastrointestinal therapeutic system for treatment of hypertension results of the MATH Trial / L.R. Krakoff // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1993. – Vol. 21 (suppl. 2). – P. 14–17.

175. Lee Y.J. Elevated white blood cell count is associated with arterial stiffness / Y.J. Lee, J.W. Lee, J.K. Kim // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* – 2009. – № 19. – P. 3–7.

176. Libby P. Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment / P. Libby, P.M. Ridker // *Am. J. Med.* – 2004. – № 116. – P. 9–16.
177. Libby P. Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis / P. Libby // *Am J Med.* – 2008. – № 121(10).
178. Lipids and inflammation: serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis / V.P. Van Halm [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2007. – № 66. – P. 184-8.
179. Long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril therapy improves cerebral perfusion reserve in patients with previous minor stroke / J. Hatazawa [et al.] // *Stroke.* – 2004. – Sep. 35(9). – P. 2117-22.
180. Long-term effects of intensive blood pressure lowering on arterial wall stiffness in hypertensive patients / A. Ichihara [et al.] // *Am J Hypertens.* – 2003. – № 16(11 Pt 1). – P. 959-65.
181. Long-term exposure to medium-dose glucocorticoid therapy associates with hypertension in patients with rheumatoid arthritis / V.F. Panoulas [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2008. – Vol. 47, № 1. – P. 72–75.
182. Maki-Petaja K.M. Anti-inflammatory drugs and statins for arterial stiffness reduction / K.M. Maki-Petaja, I.B. Wilkinson // *Curr. Pharm. Des.* – 2009. – № 15. – P. 290–303.
183. Maki-Petaja K.M. Ezetimibe and simvastatin reduce inflammation, disease activity, and aortic stiffness and improve endothelial function in rheumatoid arthritis / K.M. Maki-Petaja, A.D. Booth, F.C. Hall // *JACC.* – 2007. – № 9. – P. 852-8.
184. 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 [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* – 2007. – Vol. 23. – P. 75–80.

185. Marked underdiagnosis and undertreatment of hypertension and hypercholesterolaemia in rheumatoid arthritis / D.F. van Breukelen-van der Stoep [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2016. – Mar 23. – pii: kew039.

186. Mechanisms of angiotensin II-mediated decreases in intraneuronal Ca^{2+} in calcium-loaded stellate ganglion neurons / S.F. Fernandez [et al.] // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 45. – P. 276–282.

187. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study / H.K. Choi [et al.] // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359 (9313). – P. 1173–1177.

188. Methotrexate therapy associated with reduced prevalence of the metabolic syndrome in rheumatoid arthritis patients over the age of 60- more than just an anti-inflammatory effect? A cross sectional study / T.E. Toms [et al.] // *Arth Res Ther*. – 2009. – № 11(4). – P. 110.

189. Montecucco F. Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis / F. Montecucco, F. Mach // *Rheumatology (Oxford)*. – 2009. – № 48. – P. 11–22.

190. Morbidity and mortality in patients randomized to double – blind treatment with a long – acting calcium – channel blocker or diuretic in the international Nifedipine GitS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT) / M.J. Brown [et al.] // *Lancet*. – 2000. – Vol. 356. – P. 366–372.

191. Morbidity and mortality after stroke. Eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES) / J. Scharader [et al.] // *Stroke*. – 2005. – Vol. 36. – P. 1218–1226.

192. Nichols W.W. Augmentation index as a measure of peripheral vascular disease state / W.W. Nichols, B.M. Singh // *Curr. Opinion Cardiol*. – 2002. – Vol. 17. – P. 543–551.

193. Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein / M. Navab [et al.] // *J. Lipid Res.* – 2000. – № 41. – P. 1495-508.

194. Nurmohamed M.T. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases / M.T. Nurmohamed, M. Heslinga, G.D. Kitas // *Nat Rev Rheumatol.* – 2015. – Dec. 11(12). – P. 693–704.

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

196. On behalf of the European Network for Noninvasive Investigation of large arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent [et al.] // *Eur Heart J.* – 2006. – № 27. – P. 2588-605.

197. Opie L. Evidence — based evaluations of calcium channel blockers for hypertension / L. Opie, R. Shall // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 39. – P. 315–322.

198. Outcome results of the Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM / P. Tatti [et al.] // *Diabetes Care.* – 1998. – Vol. 21. – P. 597–603.

199. Outcomes with nifedepin GITS or co- amilozide in hypertensive diabeics and non diabetics in intervension as a goal in hyoertension (INSIGHT) / G. Mancia [et al.] // *Hypertension.* – 2003. – № 4. – P. 2431-436.

200. Panoulas V.F. Target organ damage in patients with rheumatoid asrthritis: the role of blood pressure and heart rate / V.F. Panoulas, T.E. Toms, G.S. Metsios // *Atherosclerosis.* – 2010. – № 209(1). – P. 255-60.

201. Pasceri V. A tale of two diseases: Atherosclerosis and rheumatoid arthritis / V. Pasceri, ET. Yeh // *Circulation.* – 1999. – № 100(21). – P. 2124-6.

202. Peter I. Association between arterial stiffness and variations in oestrogen-related genes / I. Peter, A. Kelley-Hedgepeth, G.S. Huggins // *J. Hum. Hypertens.* – 2009.

203. Poole C.D. An evaluation of the association between C- reactive protein, the change in C-reactive protein over one year, and all – cause mortality in chronic immune-mediated inflammatory disease managed in UK general practice / C.D. Poole, P. Conway, C.J. Currie // *Rheumatology*. – 2009. – № 48. – P. 78–82.

204. Preservation of endogenous antioxidant activity and inhibition of lipid peroxidation as common mechanism of antiatherosclerotic effects of vitamin E, lovastatin and amlodopine / L. Chen [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 1997. – № 30(2). – P. 569-75.

205. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis / V.F. Panoulas [et al.] // *Rheumatology*. – 2007. – № 46. – P. 1477-82.

206. Prevention of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis / I. Hollan [et al.] // *Autoimmun Rev*. – 2015. – Oct. 14(10). – P. 952-69.

207. Propensity — adjusted association of methotrexate with overall survival in rheumatoid arthritis / M.C.M. Wasco [et al.] // *Arthr Rheum*. – 2012. – № 10.

208. QUEST-RA Group. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study / A. Naranjo [et al.] // *Arthr Res Ther*. – 2008. – № 1. – C. 30.

209. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register / W.G. Dixon [et al.] // *Arthritis Rheum*. – 2007. – Vol. 56 (9). – P. 2905–2912.

210. Reductions of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) / B.M. Brenner [et al.] // *JRAAS*. – 2000. – Vol. 1. – P. 328–335.

211. Reference value for 24-blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: Ohasama study / T. Ohkubo [et al.] // *Hypertension*. – 1998. – Vol. 32. – P. 255–259.

212. Regression of atherosclerosis by amlodipine via anti-inflammatory and anti-oxidative stress actions / T. Yoshii [et al.] // *Hypertens Res.* – 2006. – № 6. – C. 457-66.

213. Renal findings in rheumatoid arthritis, clinical aspects of 132 autopsies / M. Boers [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 1987. – № 16. – P. 658–663.

214. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes / E.J. Lewis [et al.] // *N. Eng. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 851–860.

215. Response to anti-tumor necrosis factor alpha blockade is associated with reduction of carotid intima-media thickness in patients with active rheumatoid arthritis / F. Del Porto [et al.] // *Rheumatology.* – 2007. – № 46. – P. 1111-5.

216. Restenosis and clinical outcomes in patients treated with amlodipine after angioplasty : results from the Coronary AngioPlasty Amlodopine REStenosis Study (CAPARES) / B. Jørgensen [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2000. – № 35(3). – P. 592-9.

217. Results of treatment with telmisartan-amlodipine in hypertensive patients / T.W. Littlejohn [et al.] // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* – 2009. – Vol. 11. – P. 207–213.

218. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy / K.M. Maki-Petaja [et al.] // *Circulation.* – 2006. – № 114. – P. 1185-92.

219. Rheumatoid arthritis versus type 2 diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study / V.P. Van Halm [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2009. – № 68. – P. 1395-400.

220. Roman M.J. Arterial stiffness in chronic inflammatory diseases / M.J. Roman, R.B. Devereux, J.E. Schwartz // *Hypertension.* – 2005. – № 46. – P. 194-9.

221. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease / R. Ross // *N Engl J Med.* – 1999. – № 340. – P. 115-26.

222. Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high- grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions / N. Sattar, E. Choi // *Ann Rheum Dis.* – 2009. – № 68. – P. 460-9.

223. Savoia C. Inflammation in hypertension / C. Savoia, E.L. Schiffrin // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* – 2006. – № 2. – C. 152-8.

224. Savoia C. Vascular inflammation in hypertension and diabetes: molecular mechanisms and therapeutic interventions / C. Savoia, E.L. Schiffrin // *Clin Sci (Lond).* – 2007. – № 112. – P. 375-84.

225. Schnabel R. Relations of inflammatory biomarkers and common genetic variants with arterial stiffness and wave reflection / R. Schnabel, M.G. Larson, J. Dupuis // *J Hypertension.* – 2008. – № 51. – P. 1651-7.

226. Sciffrin E.L. Effect of amlodipine compared to atenolol on small arteries of previous untreated essential hypertensive patients / E.L. Sciffrin, Q. Pu, J.B.Park // *Am. J. Hypertens.* – 2002. – Vol. 15, № 2. – P. 105–110.

227. Screening for atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis: Comparison of two in vivo tests of vascularfunction / S. Van Doornum [et al.] // *Arthr Rheum.* – 2003. – № 48(1). – P. 72–80.

228. Short-term effects on the lipid profile in patients with rheumatoid arthritis / M. Vis [et al.] // *J Rheumatol.* – 2005. – № 32. – P. 252-5.

229. Siragy H.M. Beneficial effects of combined benazepril-amlodipine on cardiac nitric oxide, cGMP, and TFN- α production after cardiac ischemia / H.M. Siragy, Ch. Xue, R.L. Webb // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 47. – P. 636–642.

230. Solomon D.H. Immunosuppressive medications and hospitalization for cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis / D.H. Solomon, J. Avorn, J.N. Katz // *Arthritis Rheum.* – 2006. – № 54. – P. 3790-8.

231. Suissa S. Antirheumatic drug use and the risk of acute myocardial infarction / S. Suissa, S. Bernatsky, M. Hudson // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 55 (4). – P. 531–536.

232. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II / D.B. Matchar [et al.] // *Ann. Int. Med.* – 2008. – Vol. 48. – P. 16–29.

233. Takami T. Efficacy of various antihypertensive agents as evaluated by indices of vascular stiffness in elderly hypertensive patients / T. Takami, M. Shigemasa // *Hypertens Res.* – 2003. – № 26. – P. 609-14.

234. Target organ damage in patients of rheumatoid arthritis: the role of blood pressure and heart rate / V.F. Panoulas [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2010. – Vol. 2009(1). – P. 255–260.

235. Targeting cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: a dual role for statins / R.J. Bisioendial [et al.] // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2010. – № 6. – P. 157–164.

236. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events / S. Yusuf [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – № 359. – P. 1225–1237.

237. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events// *N. Eng. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 1547–1559.

238. The association of hypertension with asymptomatic cardiovascular organ damage in rheumatoid arthritis / H. Midtbø [et al.] // *Blood Press.* – 2016. – Apr 28. – P. 1–7.

239. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes / H.H. Parving [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 870–878.

240. The effect of valsartan on left ventricular myocardial functions in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy / N. Kucukler [et al.] // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* – 2012. – Vol. 13, № 3. – P. 181–186.

241. The effect of valsartan versus non- RAAS treatment on autoregulation of cerebral blood flow / D. Perierd [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* – 2012. – Vol. 34(1). – P. 78–85.

242. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angio-tensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients / S. Yusuf [et al.]. // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – № 342. – P. 145–153.

243. The role of endothelium in human hypertension / S. Taddei [et al.] // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertension.* – 1998. – Vol. 7(2). – P. 203–209.

244. TNF-alpha antagonists reduce arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis and related arthropaties: a controlled study / K. Angel [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008. – № 67 (suppl II). – 160 c.

245. *Trascranial doppler sonography* / ed. by R. Aaslid. – Wien; New York: Springer-Verlag, 1986. – 177 c.

246. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis / L.T. Jacobsson [et al.] // *J Rheumatol.* – 2005. – № 32. – P. 1213-8.

247. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analisis of cohort studies / C. Meune [et al.] // *Rheumatology.* – 2009. – № 48(10). – P. 1309-13.

248. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analisis of cohort studies / C. Meune [et al.] // *Rheumatology.* – 2009. – № 48(10). – P. 1309-13.

249. Tzemos N. Valsartan improves endothelial dysfunction in hypertension: a randomized, double-blind study / N. Tzemos, P.O. Lim, T.M. McDonald // *Cardiovascular. Ther.* – 2009. – Vol. 27. – P. 151–158.

250. Ultrasound protocol and quality control procedures in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) / M. Mercuri [et al.] // *Blood Pressure.* – 1996. – № 5 (suppl 4). – P. 20–23.

251. Valsartan and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. A multiple dose, double-blind, placebo controlled trial comparing combination therapy with monotherapy / J. Benz [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 1998. – Vol. 12. – № 12. – P. 861–866.

252. Valsartan Attenuates Atherosclerosis via Upregulating the Th2 Immune Response in Prolonged Angiotensin II-Treated ApoE(-/-) Mice / K. Meng [et al.] // *Mol Med.* – 2015. – Feb 9. № 21. – P. 143-53.

253. Valsartan improves arterial stiffness in type 2 diabetes independently of blood pressure lowering / J. Karalliedde [et al.] // *J. Hypertens.* – 2008. – Vol. 51. – P. 1617–1623.

254. Valsartan improves arterial stiffness in type 2 diabetes independently of blood pressure lowering / J. Karalliedde [et al.] // *J. Hypertens.* – 2008. – Vol. 51. – P. 1617–1623.

255. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular diseases (Jikei Heart Study): a randomized, open- label, blinded endpoint morbidity — mortality study / S. Mochizuki [et al.] // *Lancet.* – 2007. – Vol. 369. – P. 1431–1439.

256. Valsartan regulates myocardial autophagy and mitochondrial turnover in experimental hypertension / X. Zhang [et al.] // *Hypertension.* – 2014. – Vol. 64, № 1. – P. 87–93.

257. Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension: efficacy and safety compared with placebo and enalapril / N.J. Holwerda [et al.] // *J. Hypertens.* – 1996. – Vol. 14, № 9. – P. 1147–1151.

258. Valsartan, a new angiotensin II antagonist; blood pressure reduction in essential hypertension compared with an angiotensin converting enzyme inhibitor, enalapril / J.M. Mallion [et al.] // *Blood Press. Monit.* – 1997. – Vol. 2, № 4. – P. 179–184.

259. Valsartan, blood pressure reduction, and C-reactive protein: primary report of the Val-MARC trial / P.M. Ridker [et al.] // *Val-MARC Investigators. Hypertension.* – 2006. – May-Jul. № 48(1). – P. 73-9.

260. Valsartan Amlodipine Randomized Trial Investigators. Effects of valsartan and amlodipine on cardional protection in Japanese hypertensive patients: the Valsartan Amlodipine Randomized Trial / H. Narumi [et al.] // *Hypertens Res.* – 2011. – Vol. 34(1). – P. 62–69.

261. Van Doornum S. Atorvastatin reduces arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis / S. Van Doornum, G. McColl, I.P. Wicks // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – № 63. – P. 1571-5.

262. Vaudo G. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity / G. Vaudo, S. Marchesi, R. Gerli // *Ann Rheum Dis.* – 2004. – № 63(1). – P. 31-5.

263. Volker Schachinger M.D. Prognostic impact of coronary Vasodilator Dysfunction on Adverse Long-Term Outcome of Coronary Heart Disease / M.D. Volker Schachinger, Martina B. Britten; Andreas M. Zeither // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 1899–1906.

264. 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. – Apr. № 47(4). – P. 943-50.

265. Wong M. Infliximab improves vascular stiffness in patients with rheumatoid arthritis / M. Wong, S.P. Oakley, L. Young // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008.

266. Zhang X. Amlodipine releases nitric oxide from canine coronary microvessels: an unexpected mechanism of action of a calcium channel-blocking agent / X. Zhang, T.H. Hintze // *Circulation.* – 1998. – № 97(6). – P. 576-80.