

Саркисова Ольга Леонидовна

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

14.01.04 – внутренние болезни

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России),

Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Научно-исследовательский институт кардиологии (НИИ кардиологии Томского НИМЦ)

Научный руководитель: **Карпов Ростислав Сергеевич,**
доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН

Научный руководитель: **Реброва Наталья Васильевна,**
кандидат медицинских наук

Официальные оппоненты:
Куимов Андрей Дмитриевич

заведующий кафедрой факультетской терапии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Новосибирский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, доктор медицинских наук,
профессор

Семенова Юлия Владимировна

заведующая отделением первичной
специализированной медицинской помощи
консультативно-диагностического центра №2
Северской клинической больницы Федерального
государственного бюджетного учреждения
«Сибирский федеральный научно-клинический центр
Федерального медико-биологического Агентства»,
доктор медицинских наук

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск

Защита состоится 22 июня 2018 г. в 9:00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и на сайте www.ssmu.ru

Автореферат разослан «___»_____2018 года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Агеева Татьяна Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой иммуновоспалительное ревматическое заболевание, которое характеризуется хроническим прогрессирующим течением, приводит к утрате профессиональных навыков, инвалидизации больных трудоспособного возраста, сокращению продолжительности жизни пациентов. Частота встречаемости РА составляет 0,5–5% в различных популяциях [Колесова Е.П. и соавт., 2012]. В период с 2010 по 2014 годы эпидемиологи наблюдали рост показателя заболеваемости РА в России на 5%, то есть с 238,2 до 251,0 случаев на 100 тыс. взрослого населения [Балабанова Р.М. и соавт., 2016]. Следует отметить, что в танатогенезе пациентов с ревматическими заболеваниями ведущая роль принадлежит патологии сердечно-сосудистой системы. Согласно данным ФГБНУ Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, именно сердечно-сосудистая патология стала причиной смерти 40,3% пациентов с РА [Попкова Т.В. и соавт., 2016]. Высокий сердечно-сосудистый риск обусловлен помимо традиционных факторов вмешательством системного аутоиммунного воспалительного процесса, сопряженного с гиперпродукцией аутоантител и провоспалительных цитокинов, гиперактивацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), гиперсимпатикотонией, хроническим болевым синдромом. С другой стороны, увеличению сердечно-сосудистого риска может способствовать противоревматическая терапия – прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикоидов и др. [Новикова Д.С. и соавт., 2011].

Артериальная гипертензия (АГ) и атеросклероз занимают лидирующие позиции среди коморбидных заболеваний у пациентов с РА, что подтверждается данными как отечественных, так и зарубежных исследований (ОРЕЛ, ARAD, COMORA) [Каратеев А.Е. и соавт., 2014; Насонов Е.Л. и соавт., 2015; Сатыбалдыев, А.М. и соавт., 2014; Dougados M. et al., 2014]. Доказанным фактом является ключевая роль АГ в патогенезе нарушений мозгового кровообращения. Общность иммунопатогенеза РА и атеросклероза вносит существенный вклад в развитие сердечно-сосудистых катастроф при РА [Full L.E. et al., 2009], в связи с чем на заседании пленума Ассоциации ревматологов России от 30.11.2007 г. в классификационных рубриках атеросклероз зафиксирован как осложнение РА [Насонов Е.Л., 2008]. С другой стороны, по данным EULAR (European League Against Rheumatism), РА является независимым фактором риска возникновения мозгового инсульта [Peters M.J. et al., 2010]. Результаты систематического обзора, опубликованного в 2016 г., продемонстрировали увеличение риска ишемического инсульта в 1,64 (95% ДИ, 1,23-2,05) раза и геморрагического инсульта в 1,68 (95% ДИ, 1,11-2,53) раза у больных РА в возрасте до 50 лет по сравнению с общей популяцией [Wiseman S.J. et al., 2016]. С этой точки зрения, своевременная, ранняя диагностика функциональных, потенциально обратимых нарушений регуляции мозгового кровообращения является одной из приоритетных задач в профилактике острых церебральных событий. Стоит подчеркнуть, что данные литературы о состоянии реактивности сосудов головного мозга у больных АГ в сочетании с РА являются единичными [Реброва Н.В. и соавт., 2015].

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

Высокая эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) у пациентов с АГ подтверждена многочисленными исследованиями (ALLHAT, APOL, HOT-Study, HYVET, STOP-2, TROPHY) и не вызывает сомнений. Гиперактивация РААС при РА делает применение этого класса препаратов весьма перспективным у больных АГ в сочетании с РА. В настоящее время нет однозначного мнения о сохранении эффектов ИАПФ при одновременном использовании с НПВП [Wbelton A. et al., 2002; Кисляк О.А., 2007; Каратеев А.Е. и соавт., 2015]. Блокаторы кальциевых каналов (БКК) представляют собою единственный класс антигипертензивных средств, эффективность которых, по данным метаанализа плацебо-контролируемых исследований (n=1324), не уменьшается под влиянием НПВП, что позволяет считать их препаратами выбора при лечении больных АГ в сочетании с РА [Мареев В.Ю. и соавт., 2005]. Кроме того, среди эффектов недигидропиридиновых БКК можно выделить уменьшение активности симпатической нервной системы, что немаловажно для пациентов с АГ в сочетании с РА [Карпов Ю.А., 2007].

Степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день данные литературы, касающиеся антигипертензивной эффективности ИАПФ и БКК недигидропиридинового ряда, влияния обсуждаемых классов препаратов на структурно-функциональное состояние магистральных артерий у больных АГ в сочетании с РА, являются единичными [Flammer A.J. et al., 2008; Самородская Н. А. и соавт., 2012]. В работах Ребровой Н.В., Анисимовой Е.А. (2015) была показана высокая частота нарушения реактивности сосудов головного мозга у больных с сочетанием АГ и РА, тем не менее вопрос об особенностях нарушения мозгового кровообращения и степени влияния РА-ассоциированных факторов на выраженность нарушений цереброваскулярной реактивности (ЦВР) у данной категории больных остается открытым, так же как и возможность коррекции потенциально обратимых нарушений ЦВР на фоне современной антигипертензивной терапии ИАПФ и БКК недигидропиридинового ряда у данной категории больных.

Цель работы

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

Задачи исследования

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

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

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

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

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

Научная новизна

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

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

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

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

Теоретическая и практическая значимость работы

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

Установлено, что терапия лизиноприлом и верапамилом продленного действия общей продолжительностью 24 недели в среднетерапевтических дозах обладает высокой и сопоставимой антигипертензивной эффективностью у больных АГ в

сочетании с РА и хорошо переносится. Доказана возможность применения лизиноприла и верапамила продленного действия у больных РА, принимающих селективные ингибиторы ЦОГ-2 и низкие дозы глюкокортикоидов до 10 мг/сут в пересчете на преднизолон, без ослабления антигипертензивного действия препаратов.

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

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

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

Методология и методы исследования

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

Для решения поставленных в работе задач было сформировано 2 группы больных, сопоставимых по клиническим характеристикам. Всем пациентам проводили стандартный объем клинико-лабораторных исследований, в том числе измерение офисного артериального давления (АД), СМАД, изучение артериальной ригидности, эндотелиальной функции, параметров кровотока и толщины КИМ в общих сонных артериях, ЦВР до лечения и через 24 недели терапии исследуемыми препаратами. Обработку полученных данных проводили в соответствии с правилами вариационной статистики, позволяющей оценить достоверность полученных результатов.

Основные положения, выносимые на защиту

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

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

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

Внедрение в практику

Результаты работы по рациональному применению лизиноприла и верапамила продленного действия у больных АГ в сочетании с РА внедрены в учебный процесс кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, применяются при проведении лечебных мероприятий в терапевтической клинике ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и в отделении артериальных гипертензий НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Степень достоверности результатов

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

Апробация работы

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

Публикации

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

Личный вклад автора

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

Объем и структура диссертации.

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

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в НИИ кардиологии Томского НИМЦ (директор – академик РАН С.В. Попов) на базе отделения артериальных гипертензий (руководитель – д.м.н., профессор В.Ф. Мордовин) и в ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (ректор – д.м.н., профессор О.С. Кобякова) на базе терапевтического (заведующий – д.м.н. И.В. Долгалев) и ревматологического отделений (заведующая – к.м.н. Л.В. Елисеева) терапевтической клиники в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

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

Критерии включения в исследование: возраст 40–70 лет; наличие коморбидной патологии эссенциальной АГ 1-2 степени и РА I, II степени активности и в период ремиссии. Диагноз АГ и стратификация риска больных установлены на основании рекомендаций по лечению артериальной гипертензии ESH/ESC (2013), диагноз РА – в соответствии с диагностическими критериями Американской коллегии ревматологов и Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR 2008, 2010), степень активности РА – согласно индексу активности DAS28; базисная терапия РА – метотрексат, симптом-модифицирующая терапия – селективные НПВП и/или системные глюкокортикоиды в дозе до 10 мг в сутки в пересчете на преднизолон; письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: симптоматические и злокачественная гипертензии; тяжелые нарушения функций печени и почек; снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м²; хронические заболевания в стадии обострения; тяжелые сопутствующие заболевания, требующие постоянного приема лекарственных препаратов; инсульт, тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе; ИБС; нарушения ритма сердца и проводимости; хроническая сердечная недостаточность II–IV функционального класса по NYHA; непереносимость исследуемых препаратов в анамнезе; отсутствие согласия пациента на сотрудничество.

В рамках диссертационной работы обследовано 109 пациентов с сочетанием АГ и РА. В исследование включено 70 больных, которые соответствовали критериям включения-исключения. Рандомизацию больных проводили методом таблиц случайных чисел с формированием двух групп, сопоставимых по клиническим характеристикам (таблица 1). В 1-й группе (n=34) была назначена монотерапия лизиноприлом («Лизинотон» фирма Actavis hf; Исландия) в дозе 2,5-5-10-20-30-40 мг/сут, во 2-й группе (n=36) – монотерапия верапамилом пролонгированного действия («Изоптин СР 240» фирма Abbott GmbH & Co KG; Германия) в дозе 120-240-360-480 мг/сут. Полностью протокол исследования (24 недели терапии) завершили 61 человек: 31 пациент 1-й группы и 30 больных 2-й группы.

Дизайн исследования

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

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

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

Этапы исследования

1 этап – период «вымывания» антигипертензивных препаратов. Под контролем медицинского персонала отменяли предыдущую антигипертензивную терапию в течение 14 дней. В этот период пациенты применяли по требованию препараты «неотложной помощи» – каптоприл, моксонидин, нифедипин. Исходное контрольное комплексное клиническое, лабораторное, инструментальное обследование (K_1) проводили в условиях специализированного стационара (на базе отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии Томского НИМЦ).

2 этап – 24 недели терапии. После завершения обследования (K_1) проводили рандомизацию пациентов по группам с применением метода таблиц случайных чисел. Было сформировано 2 группы: 1-й группе ($n=34$) была назначена монотерапия лизиноприлом, 2-й группе ($n=36$) была назначена монотерапия верапамилом продленного действия. Дозы препаратов подбирали индивидуально методом титрования в течение 4 недель. Через 4 недели наблюдения всем пациентам проводили амбулаторное обследование, включавшее измерение офисного АД и СМАД. В случае недостаточного антигипертензивного эффекта пациенты исключались из исследования и переводились на комбинированную терапию. Через 24 недели терапии больным проводили второе контрольное обследование (K_2) в том же объеме, что и до лечения. Полностью завершили исследование 31 пациент 1-й группы и 30 больных 2-й группы. Вследствие развития побочных эффектов из группы лизиноприла выбыли 3 пациента, из группы верапамила продленного действия – 4 пациента. В связи с недостаточностью антигипертензивного эффекта монотерапии верапамилом продленного действия выбыли 2 пациента. За весь период наблюдения активность РА и противоревматическая терапия не менялись.

Основные методы исследования

– измерение офисного АД проводили осциллометрическим автоматическим прибором «Automatic blood pressure monitor TM-2654». Регистрировали систолическое АД (САД), диастолическое АД (ДАД), частоту сердечных сокращений (ЧСС). Измерения проводили на обеих руках. Целевым уровнем АД считали АД < 140/90 мм рт. ст.

– суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводили с помощью программируемого амбулаторного аппарата суточного мониторирования АД АВРМ04 (Meditech, Венгрия). Измерения АД осуществлялись автоматически на протяжении 24 часов с интервалами 15 минут во время бодрствования и 30 минут в период покоя. Учитывали результаты мониторирования, включавшие не менее 80% эффективных измерений. АД считали повышенным, если его значения в среднем за сутки превышали 130/80 мм рт. ст., в дневное время – выше 135/85 мм рт. ст., а в ночное время – выше 120/70 мм рт. ст.

– изучение сосудистой жесткости проводили методом объемной сфигмографии, использовали сфигмоманометр и сфигмограф Vasera VS – 1000 (Fukuda Denshi, Япония). Оценивали следующие показатели: скорость распространения пульсовой волны (PWV), сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI), лодыжечно-плечевой индекс давления (ABI) справа и слева.

– оценку вазомоторной функции эндотелия проводили с помощью функциональных сосудистых проб с оценкой степени вазодилатации плечевой артерии по методике D. Celermajer и соавт. Изменения диаметра плечевой артерии оценивали в процентах к исходной величине. Прирост диаметра 10% и более считали нормальной реакцией плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией и нитроглицериновой пробе. Меньшую степень вазодилатации или вазоконстрикцию считали патологической реакцией.

– исследование сонных артерий проводили на аппарате экспертного класса Vivid 7 (GE Healthcare). Измеряли диаметр просвета сосуда в мм, толщину комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий в мм, определяли наличие, локализацию, структуру атеросклеротической бляшки, степень стенозирования просвета сосуда, оценивали изменения пиковой систолической скорости кровотока (V_{ps} , см/с), конечной

диастолической скорости кровотока (V_{ed} , см/с), усредненной по времени максимальной скорости кровотока (T_{MAX} , см/с), индекса резистентности (RI), пульсационного индекса (PI).

– изучение ЦВР проводили посредством транскраниальной доплерографии СМА с проведением гипероксической (ингаляция 100% кислорода, фаза вазоконстрикции) и гиперкапнической (ингаляция 4% смеси углекислого газа с воздухом, фаза вазодилатации) проб. Транскраниальную доплерографию СМА проводили на аппарате экспертного класса Vivid 7 (GE Healthcare) с использованием режима транскраниального сканирования сосудов через темпоральный доступ.

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

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

Оценивали изменения пиковой систолической скорости кровотока (V_{ps} , см/с), конечной диастолической скорости кровотока (V_{ed} , см/с), усредненной по времени максимальной скорости кровотока (T_{MAX} , см/с), средней скорости кровотока (V_{mn} , см/с), индекса резистентности (RI), пульсационного индекса (PI).

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

Расчет проводили по формулам: $КИСотн = ((V_2 - V_0) / V_0) * 100\%$, $ТСИ\ ЛСК = (V_2 - V_0) / T$, $ИВ\ ЛСК = V_0 / V_4$, где V_0 – исходная ЛСК (см/с), V_2 – ЛСК через 2 минуты ингаляции газов (см/с), V_4 – ЛСК через 4 минуты от начала исследования (см/с), T – время (120 с).

Статистическая обработка

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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

Среднетерапевтическая доза лизиноприла составила $12,5 \pm 8,6$ мг/сут, верапамила продленного действия – $220,0 \pm 77,7$ мг/сут.

По уровню офисного АД через 24 недели терапии лизиноприл и верапамил продленного действия оказывали значимый и сопоставимый антигипертензивный эффект. Так, через 24 недели терапии офисное АД в группе лизиноприла снизилось на $17,2 \pm 9,3/9,2 \pm 7,3$ мм рт. ст. ($p=0,0000$), а в группе верапамила продленного действия – на $14,1 \pm 10,6/8,2 \pm 5,9$ мм рт. ст. ($p=0,0000$) соответственно по сравнению с показателями до лечения.

Целевой уровень АД достигли 25 (80,6%) пациентов, получавших лизиноприл, и 23 (76,7%) пациента, получавших верапамил продленного действия.

По данным СМАД через 24 недели терапии регистрировали значимое снижение САД, ДАД, среднего АД, пульсового АД (ПАД) за все реферируемые периоды как в группе лизиноприла (рисунок 1), так и в группе верапамила продленного действия (рисунок 2).

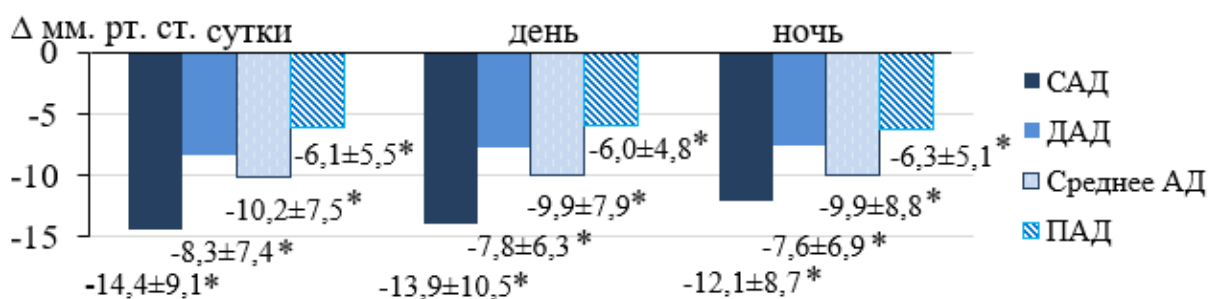


Рисунок 1 – Динамика показателей СМАД у больных АГ в сочетании с РА на фоне терапии лизиноприлом. Примечание: * – $p < 0,03$ по сравнению с исходными показателями

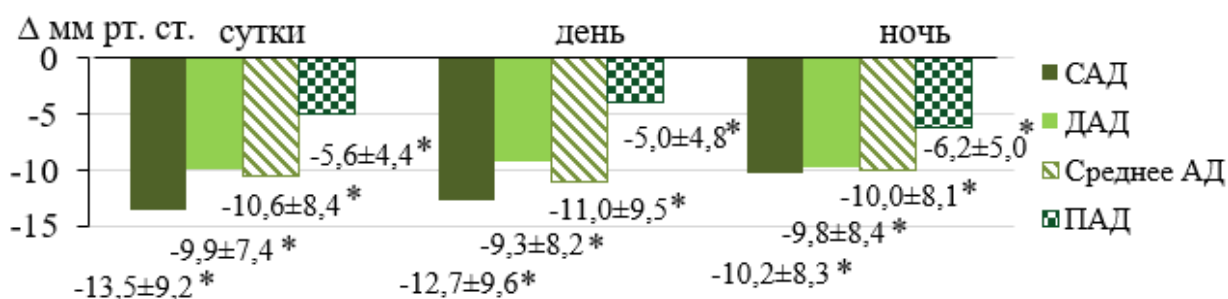


Рисунок 2 – Динамика показателей СМАД у больных АГ в сочетании с РА на фоне терапии верапамилом продленного действия. Примечание: * – $p < 0,03$ по сравнению с исходными показателями

Статистически значимых различий в динамике показателей офисного АД и СМАД через 24 недели терапии лизиноприлом и верапамилом продленного действия не регистрировали ($p > 0,05$).

Прием селективных НПВП и системных глюкокортикоидов в дозе до 10 мг/сут в пересчете на преднизолон не оказывал значимого влияния на антигипертензивную эффективность лизиноприла и верапамила продленного действия (таблица 2).

Таким образом, монотерапия лизиноприлом и верапамилем продленного действия оказывала значимый и сопоставимый антигипертензивный эффект у больных АГ в сочетании с РА.

Таблица 2 – Динамика показателей офисного АД и СМАД на фоне терапии лизиноприлом и верапамилем продленного действия в зависимости от приема селективных НПВП и системных глюкокортикоидов в низкой дозе, М±SD

Показатель	НПВП		р	Глюкокортикоид		р
	да	нет		да	нет	
Лизиноприл						
Δ офисное САД, мм рт. ст.	-14,1±6,7	-15,4±9,8	0,3429	-12,3±5,0	-15,1±9,4	0,5564
Δ офисное ДАД, мм рт. ст.	-8,2±7,9	-9,4±7,2	0,7935	-8,5±7,1	-9,9±7,3	0,3032
Δ САД сутки, мм рт. ст.	-11,0±8,5	-13,2±8,8	0,7650	-12,6±8,4	-12,9±8,7	0,9102
Δ ДАД сутки, мм рт. ст.	-7,1±6,8	-7,8±6,0	0,7392	-7,6±4,2	-8,6±7,5	0,6799
Δ пульсовое АД сутки, мм рт. ст.	-5,8±4,7	-5,7±5,0	0,7949	-5,7±4,6	-6,1±5,5	0,4985
Верапамил продленного действия						
Δ офисное САД, мм рт. ст.	-13,8±6,7	-14,3±9,8	0,4207	-14,3±4,6	-16,0±7,5	0,5564
Δ офисное ДАД, мм рт. ст.	-9,6±7,5	-8,4±5,5	0,5761	-8,0±4,5	-10,3±8,2	0,5280
Δ САД сутки, мм рт. ст.	-12,0±8,2	-13,8±8,1	0,7880	-14,6±9,7	-14,0±9,3	0,8407
Δ ДАД сутки, мм рт. ст.	-8,5±6,8	-9,2±7,0	0,5203	-7,8±6,9	-9,7±8,8	0,7386
Δ пульсовое АД сутки, мм рт. ст.	-4,3±3,3	-5,8±5,1	0,6616	-6,4±5,6	-5,1±5,0	0,4964
Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, р – уровень статистической значимости						

Переносимость терапии лизиноприлом и верапамилем продленного действия у пациентов с АГ в сочетании с РА

В целом терапия лизиноприлом и верапамилем продленного действия характеризовалась хорошей переносимостью. Побочный эффект в виде сухого кашля на прием лизиноприла был зарегистрирован у 3 (8,8%) больных, что потребовало отмены препарата. Побочные эффекты, потребовавшие отмены верапамила продленного действия, были зарегистрированы у 4 (11,1%) пациентов: у 2-х пациентов мы диагностировали выраженные претибциальные отеки, 2-е больных предъявили жалобы

на значимые затруднения дефекации на фоне приема препарата. Эти пациенты выбыли из исследования и были переведены на другую антигипертензивную терапию.

Динамика показателей сосудистой жесткости у больных АГ в сочетании с РА через 24 недели терапии лизиноприлом и верапамилом продленного действия

Исходно больные были разделены на группы в зависимости от состояния эластичности сосудистой стенки: группу А составили пациенты с неизменной сосудистой жесткостью, группу Б – больные с повышенной сосудистой жесткостью. Через 24 недели терапии лизиноприлом и верапамилом продленного действия регистрировали статистически значимое и сопоставимое улучшение эластических свойств сосудистой стенки у пациентов с АГ в сочетании с РА с исходно повышенной сосудистой жесткостью (таблица 3).

При проведении корреляционного анализа была выявлена прямая взаимосвязь продолжительности РА и показателей САVI справа ($r=0,32$, $p=0,01$) и слева ($r=0,31$, $p=0,011$).

Таблица 3 – Динамика сердечно-лодыжечного индекса САVI на фоне терапии лизиноприлом и верапамилом продленного действия у больных АГ в сочетании с РА с неизменной (группа А) и повышенной (группа Б) сосудистой жесткостью, $M \pm SD$

Показатель	R-CAVI, усл. ед.		L-CAVI, усл. ед.		p (2–3)	p (4–5)
	до лечения	24 нед. терапии	до лечения	24 нед. терапии		
1	2	3	4	5	6	7
Лизиноприл						
Группа А, n=8	7,3±0,8	7,2±0,7	7,4±0,8	7,3±0,7	0,3411	0,1108
Группа Б, n=23	9,3±1,1 [#]	8,8±1,2 [#]	9,2±1,2 [#]	8,9±1,0 [#]	0,0028	0,0199
Среднегрупповое значение	8,6±1,0	8,3±1,1	8,7±1,0	8,4±0,9	0,0389	0,0233
Верапамил продленного действия						
Группа А, n=10	7,5±1,0	7,4±0,9	7,5±1,1	7,5±0,8	0,3716	0,6070
Группа Б, n=20	9,2±1,3 [#]	8,6±1,3 [#]	9,4±1,0 [#]	8,7±1,3 [#]	0,0216	0,0188
Среднегрупповое значение,	8,7±1,2	8,4±1,2	8,8±1,0	8,5±1,1	0,0343	0,0289
Примечание: САVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс справа (R) и слева (L); группа А – больные АГ в сочетании с РА с неизменной сосудистой жесткостью; группа Б – больные АГ в сочетании с РА с повышенной сосудистой жесткостью; p – уровень статистической значимости; [#] – $p \leq 0,0233$ по сравнению с аналогичными показателями группы А						

Динамика эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации плечевой артерии через 24 недели терапии лизиноприлом и верапамилом продленного действия у пациентов с АГ в сочетании с РА

До лечения среднегрупповые значения эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии (ЭЗВД) в группе лизиноприла и верапамила продленного действия составили 7,8±3,0% и 6,4±3,4% соответственно. Через 24 недели терапии не

регистривали статистически значимых изменений ЭЗВД: в группе лизиноприла показатель составил $7,5 \pm 3,3\%$ ($p=0,6669$), в группе верапамила продленного действия – $6,9 \pm 2,4\%$ ($p=0,5439$). При проведении нитроглицериновой пробы через 24 недели терапии вазодилатация плечевой артерии в группе лизиноприла составила $15,8 \pm 7,7\%$ против $13,2 \pm 4,7\%$ ($p=0,2107$) до лечения, в группе верапамила продленного действия – $12,1 \pm 5,5\%$ против $14,3 \pm 6,3\%$ ($p=0,4916$) до начала терапии.

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

Таким образом, через 24 недели терапия лизиноприлом и верапамиллом продленного действия не оказывала статистически значимого влияния на показатели вазомоторной функции эндотелия.

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

Через 24 недели монотерапия лизиноприлом и верапамиллом продленного действия не оказывала значимого влияния на скоростные показатели (V_{ps} , V_{ed} , $TAMAX$) кровотока в сонных артериях ($p>0,05$), изменения толщины КИМ в общих сонных артериях у больных АГ в сочетании с РА также не достигли статистической значимости ($p>0,05$).

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

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

Нарушения ЦВР у больных АГ в сочетании с РА по результатам гипероксической пробы до лечения были обусловлены несостоятельностью фазы резерва. В среднем по группе КИСотн, отражающий силу ответа на физиологический раздражитель, составил $-12,9 \pm 10,3\%$, показатель ТСИ ЛСК, характеризующий скорость ответа на стимул, составил $-0,09 \pm 0,08$ см/с за 1 с. Фаза ауторегуляции характеризовалась нормальным восстановлением исходных параметров мозгового кровотока, ИВ ЛСК составил $1,03 \pm 0,11$.

При анализе результатов гипероксической пробы были выявлены статистически значимо более выраженные нарушения фазы резерва в подгруппе пациентов серопозитивных по РФ и/или АЦЦП (таблица 4).

Применение системных глюкокортикоидов в низких дозах до 10 мг/сут в пересчете на преднизолон ассоциировалось с более выраженными нарушениями параметров ЦВР у больных АГ в сочетании с РА (таблица 5). Прием селективных НПВП не оказывал значимого влияния на параметры ЦВР.

Таблица 4 – Сравнительный анализ коэффициентов ЦВР в гипероксической пробе в зависимости от факторов, ассоциированных с РА, у больных АГ в сочетании с РА, М±SD

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

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

Таблица 5 – Сравнительный анализ коэффициентов ЦВР в гипероксической пробе в зависимости от применения селективных НПВП и системных глюкокортикоидов в низких дозах у больных АГ в сочетании с РА, М±SD

Показатель	НПВП		р	Глюкокортикоид		р
	да	нет		да	нет	
КИСотн, %	-14,1±13,2	-11,1±10,9	0,3567	-4,4±11,9	-15,6±11,3	0,0031
ТСИ ЛСК, см/с за 1 с	-0,11±0,10	-0,08±0,07	0,2487	-0,04±0,10	-0,11±0,09	0,0162
ИВ ЛСК	1,04±0,12	1,0±0,1	0,1587	1,0±0,08	1,0±0,1	0,3501

Примечание: сокращения те же, что в таблице 4

При анализе типов ответных реакций мозгового кровотока в условиях гиперкапнической пробы у больных АГ в сочетании с РА до лечения только у 16 (26,2%) пациентов наблюдали нормальную ответную реакцию мозгового кровотока с адекватным увеличением ЛСК на 50-70%, в то время как у 45 (73,8%) больных регистрировали патологическую реакцию мозгового кровотока при предъявлении функционального теста. Недостаточную ответную реакцию (65,6%) мозгового кровотока на гиперкапнию регистрировали достоверно чаще, чем нормальную (26,2%; $p=0,0000$) и гиперергическую реакции (8,2%; $p=0,0000$). По результатам гиперкапнической пробы до лечения при ингаляции 4% углекислого газа с воздухом регистрировали нарушение фазы цереброваскулярного резерва. КИСотн, отражающий силу ответа, составил $43,0\pm 18,9\%$. Скорость реакции на стимул в среднем по группе соответствовала нормальным значениям, показатель ТСИ ЛСК составил $0,3\pm 0,16$ см/с за 1 с. Фаза ауторегуляции характеризовалась нормальным восстановлением исходных параметров мозгового кровотока, ИВ ЛСК составил $1,07\pm 0,11$.

Динамика линейных скоростей кровотока в СМА и расчетных показателей ЦВР у больных АГ в сочетании с РА на фоне 24-недельной терапии лизиноприлом и верапамилом пролонгированного действия

В нашем исследовании впервые установлено положительное влияние терапии лизиноприлом общей продолжительностью 24 недели на параметры ЦВР у больных АГ в сочетании с РА. Через 24 недели терапии лизиноприлом в гипероксической пробе наблюдали статистически значимое снижение ЛСК в средних мозговых артериях на

пике нагрузки ($p \leq 0,0326$) и увеличение индекса резистентности (RI) ($p = 0,0148$) по сравнению с периодом до лечения (рисунок 3). Нами было зарегистрировано улучшение расчетных показателей фазы цереброваскулярного резерва в виде нормализации силы ($p = 0,0258$) и скорости ($p = 0,0504$) ответной реакции на гипероксию (таблица 6).

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

По результатам гиперкапнической пробы терапия лизиноприлом через 24 недели не оказывала значимого влияния ни на скоростные показатели мозгового кровотока по сравнению с таковыми до лечения, ни на показатели цереброваскулярного резерва и ауторегуляции (рисунок 4, таблица 6).

Терапия лизиноприлом не оказывала статистически значимого влияния на частоту встречаемости разных типов ответной реакции мозгового кровотока в условиях гиперкапнии. Мы наблюдали незначимое изменение количества пациентов с адекватным увеличением ЛСК с 9 (29%) до 10 (32,2%; $p = 0,5894$), с недостаточной реакцией – с 17 (54,8%) до 20 (64,6%; $p = 0,3025$), с гиперергической реакцией мозгового кровотока – с 5 (16,2%) до 1 (3,2%; $p = 0,0977$).

Через 24 недели терапия верапамилом продленного действия не оказывала статистически значимого влияния на скоростные показатели мозгового кровотока как в условиях гипероксической пробы (рисунок 5), так и при проведении гиперкапнической пробы по сравнению с аналогичными показателями до лечения (рисунок 6). Изменения расчетных показателей ЦВР как в гипероксической, так и в гиперкапнической пробах через 24 недели терапии верапамилом продленного действия не достигли статистической значимости (таблица 7).

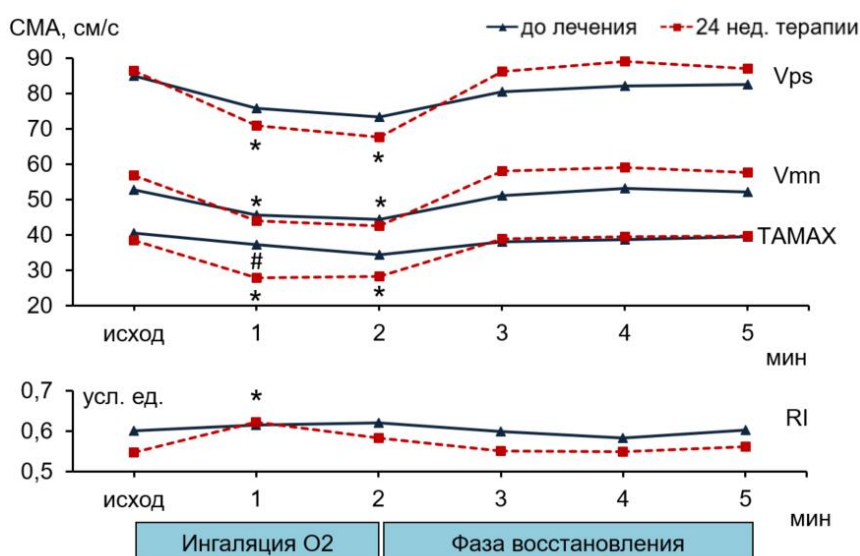


Рисунок 3 – Динамика линейных скоростей кровотока и индекса резистентности в СМА в гипероксической пробе до лечения и через 24 недели терапии лизиноприлом.

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями, # – $p < 0,05$ по сравнению с аналогичными показателями до лечения

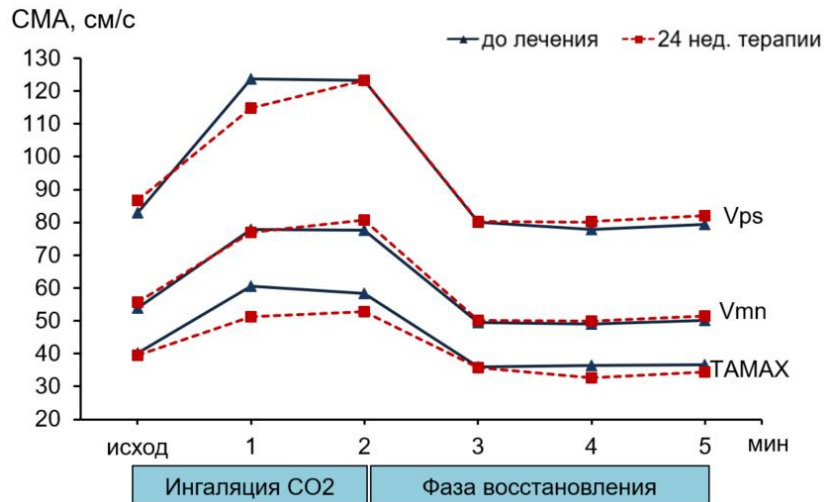


Рисунок 4 – Динамика линейных скоростей кровотока в СМА в гиперкапнической пробе до лечения и через 24 недели терапии лизиноприлом

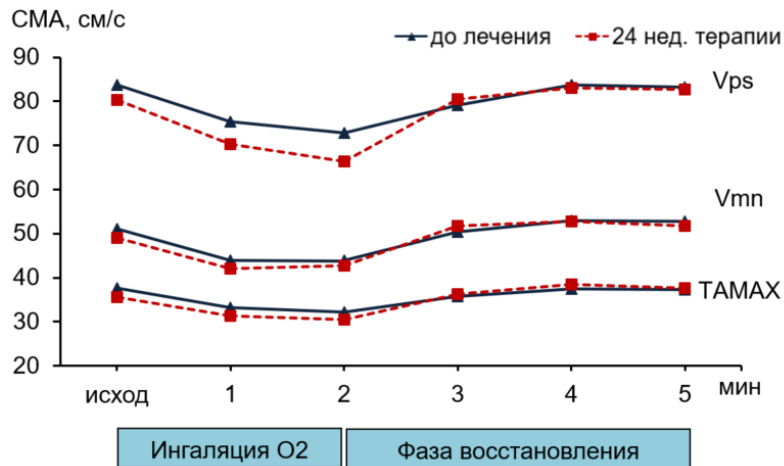


Рисунок 5 – Динамика линейных скоростей кровотока в СМА в гипероксической пробе до лечения и через 24 недели терапии верапамилом пролонгированного действия

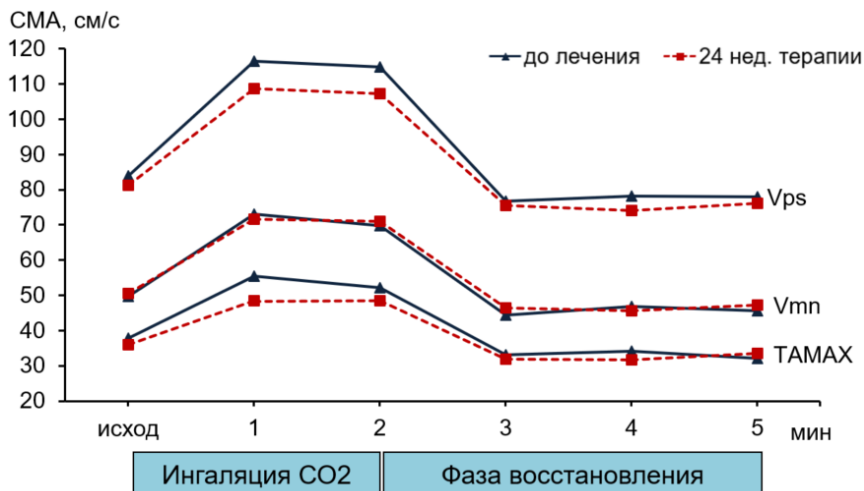


Рисунок 6 – Динамика линейных скоростей кровотока в СМА в гиперкапнической пробе до лечения и через 24 недели терапии верапамилом пролонгированного действия

Таблица 6 – Динамика коэффициентов ЦВР в гипероксической и гиперкапнической пробах на фоне терапии лизиноприлом у больных АГ в сочетании с РА, М±SD

Показатель	До лечения	24 нед. терапии	p
Гипероксическая проба			
КИСотн, %	-13,4±12,0	-22,6±15,7	0,0258
ТСИ ЛСК, см/с за 1 с	-0,09±0,08	-0,15±0,11	0,0504
ИВ ЛСК	1,05±0,11	1,0±0,16	0,3021
Гиперкапническая проба			
КИСотн, %	47,5±20,6	42,5±19,7	0,3581
ТСИ ЛСК, см/с за 1 с	0,33±0,17	0,3±0,14	0,4960
ИВ ЛСК	1,07±0,11	1,08±0,14	0,8344
Примечание: сокращения те же, что в таблице 4			

Таблица 7 – Динамика коэффициентов ЦВР в гипероксической и гиперкапнической пробах на фоне терапии верапамилом продленного действия у больных АГ в сочетании с РА, М±SD

Показатель	До лечения	24 нед. терапии	p
Гипероксическая проба			
КИСотн, %	-12,2±10,3	-17,4±12,9	0,1199
ТСИ ЛСК, см/с за 1 с	-0,09±0,08	-0,12±0,1	0,3365
ИВ ЛСК	1,0±0,1	1,0±0,08	0,6389
Гиперкапническая проба			
КИСотн, %	37,7±15,2	31,9±19,9	0,1776
ТСИ ЛСК, см/с за 1 с	0,27±0,17	0,25±0,16	0,6156
ИВ ЛСК	1,07±0,11	1,1±0,15	0,3889
Примечание: сокращения те же, что в таблице 4			

Терапия верапамилом продленного действия не оказывала значимого влияния на частоту встречаемости разных типов ответной реакции мозгового кровотока ни в условиях гипероксии, ни в условиях гиперкапнии. В гипероксической пробе на фоне лечения верапамилом продленного действия по сравнению с периодом до лечения наблюдали статистически незначимое изменение количества пациентов с адекватным снижением ЛСК в СМА с 6 (20%) до 12 (40%; $p=0,0790$), с недостаточной реакцией – с 18 (60%) до 15 (50%; $p=0,3021$), а с «извращенной» реакцией мозгового кровотока – с 6 (20%) до 3 (10%; $p=0,2358$). По результатам гиперкапнической пробы регистрировали незначимое изменение доли пациентов с адекватным увеличением ЛСК с 7 (23,3%) до 9 (30%; $p=0,3855$), с недостаточной реакцией – с 23 (76,7%) до 21 (70%) ($p=0,3855$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате диссертационного исследования установлены статистически значимые взаимосвязи между факторами, ассоциированными с РА, и выраженностью нарушений регуляторных, приспособительных реакций мозгового кровообращения. Гипотеза о потенциальной обратимости функциональных нарушений сердечно-

сосудистой системы у больных с РА послужила основанием для проведения исследования, направленного на изучение ангиопротективного потенциала ИАПФ лизиноприла и БКК верапамила продленного действия у больных АГ в сочетании с РА.

На основании результатов диссертационной работы была доказана сопоставимая антигипертензивная эффективность ИАПФ лизиноприла и БКК верапамила продленного действия у больных с сочетанием АГ и РА, в том числе получающих симптом-модифицирующую терапию селективными ингибиторами ЦОГ-2 и низкими дозами системных глюкокортикоидов, установлена равноценная способность обсуждаемых препаратов улучшать эластические свойства артерий у данной категории пациентов. Однако у больных АГ в сочетании с РА с нарушенной реактивностью сосудов головного мозга предпочтение следует отдавать лизиноприлу, поскольку статистически значимое улучшение параметров ЦВР было выявлено только в группе больных, получавших ИАПФ лизиноприл на протяжении 24 недель исследования.

КОНЦЕПЦИЯ РАБОТЫ

На сегодняшний день данные литературы свидетельствуют о высоком сердечно-сосудистом риске у больных РА [Meune C. et al., 2009; Попкова Т.В. и соавт., 2016], высокой частоте сердечно-сосудистых осложнений, в частности мозгового инсульта в возрасте до 50 лет по сравнению с общей популяцией [Wiseman S.J. et al., 2016]. Вместе с тем, вопросы, касающиеся влияния факторов, ассоциированных с РА, на выраженность функциональных нарушений регуляции мозгового кровообращения, структурно-функциональное состояние магистральных и периферических артерий у больных АГ в сочетании с РА, требуют изучения. Вопрос о влиянии современной антигипертензивной терапии, плейотропных эффектов ИАПФ лизиноприла и БКК верапамила продленного действия на состояние регуляторно-приспособительных механизмов сердечно-сосудистой системы у больных АГ в сочетании с РА остается открытым.

Проведенное нами исследование позволило выявить влияние таких факторов, ассоциированных с РА, как серопозитивность по РФ и/или АЦЦП, применение системных глюкокортикоидов, на механизмы регуляции цереброваскулярной реактивности у пациентов с сочетанием АГ и РА. Результаты диссертационной работы расширили представления о возможности коррекции функциональных, потенциально обратимых нарушений мозгового кровообращения, параметров сосудистой жесткости у больных АГ в сочетании с РА на фоне современной антигипертензивной терапии ИАПФ лизиноприлом и БКК верапамилем продленного действия. Стоит отметить, что 24-недельный период терапии ИАПФ лизиноприлом и БКК верапамилем продленного действия не сопровождался статистически значимыми изменениями показателей вазомоторной функции эндотелия и толщины КИМ сонных артерий у больных АГ в сочетании с РА.

Учитывая полученные данные, разработаны рекомендации по целенаправленной диагностике структурно-функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы у больных АГ в сочетании с РА, серопозитивных по РФ и/или АЦЦП, получающих симптоматическую терапию системными глюкокортикоидами, а также рекомендации по персонализированному лечению АГ у больных РА, обеспечивающему своевременную коррекцию неблагоприятных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы в условиях коморбидной патологии.

ВЫВОДЫ

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

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

3. У больных с сочетанием артериальной гипертонии и ревматоидного артрита нарушение регуляции мозгового кровообращения как в гипероксической, так и в гиперкапнической пробах обусловлено несостоятельностью фазы цереброваскулярного резерва. Серопозитивность по ревматоидному фактору и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, применение системных глюкокортикоидов в низких дозах до 10 мг/сут в пересчете на преднизолон ассоциируются с более выраженными нарушениями цереброваскулярной реактивности у больных артериальной гипертонией в сочетании с ревматоидным артритом.

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

2. Пациентам с артериальной гипертонией в сочетании с ревматоидным артритом с повышенной сосудистой жесткостью показана монотерапия ингибитором ангиотензинпревращающего фермента лизиноприлом и блокатором кальциевых каналов верапамилом продленного действия для улучшения эластических свойств артерий.

3. Больным с сочетанием артериальной гипертонии и ревматоидного артрита, серопозитивным по ревматоидному фактору и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду или принимающим системные глюкокортикоиды, показано динамическое изучение цереброваскулярной реактивности с помощью транскраниальной доплерографии средних мозговых артерий с учетом высокого риска нарушения регуляции мозгового кровообращения.

4. Больным артериальной гипертонией в сочетании с ревматоидным артритом с нарушением цереброваскулярной реактивности целесообразно применять терапию ингибитором ангиотензинпревращающего фермента лизиноприлом для нормализации приспособительных реакций мозгового кровотока.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Влияние лизиноприла на показатели суточного мониторирования артериального давления и сосудистую жесткость у больных артериальной гипертонией в сочетании с ревматоидным артритом [Текст] / **О.Л. Саркисова**, Н.В. Реброва, И.И. Богомолова и др. // **Рациональная фармакотерапия в кардиологии**. – 2017. – Т. 13, № 5. – С. 661–666. (0,860)
2. Влияние монотерапии лизиноприлом и верапамилом пролонгированного действия на показатели цереброваскулярной реактивности у больных артериальной гипертонией в сочетании с ревматоидным артритом [Текст] / **О.Л. Саркисова**, Н.В. Реброва, Т.М. Рипп и др. // Кардиология на перекрестке наук : материалы VIII международного конгресса. – Тюмень, 2017. – С. 259–260.
3. Влияние терапии лизиноприлом на суточный профиль артериального давления и цереброваскулярную реактивность у больных артериальной гипертонией в сочетании с ревматоидным артритом [Текст] / **О.Л. Саркисова**, Н.В. Реброва, Т.М. Рипп и др. // **Сибирский медицинский журнал**. – 2017. – Т. 32, № 1. – С. 23–28. (0,271)
4. Влияние амлодипина на показатели суточного мониторирования АД и сосудистую жесткость у больных артериальной гипертонией в сочетании с ревматоидным артритом [Текст] / Е.А. Анисимова, Н.В. Реброва, В.Ф. Мордовин, Р.С. Карпов, И.И. Богомолова, **О.Л. Саркисова** // **Клиническая фармакология и терапия**. – 2016. – Т. 25, № 3. – С. 42–45. (0,442)
5. Влияние валсартана на цереброваскулярную реактивность у больных артериальной гипертонией в сочетании с ревматоидным артритом [Текст] / Н.В. Реброва, Е.А. Анисимова, Т.М. Рипп, В.Ф. Мордовин, Р.С. Карпов, **О.Л. Саркисова** и др. // Артериальная гипертония 2016: итоги и перспективы : материалы XII Всероссийского конгресса. – Москва, 2016. – С. 15.
6. Влияние терапии бисопрололом и его комбинацией с индапамидом на показатели цереброваскулярной реактивности и суточного мониторирования артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией в сочетании с ревматоидным артритом [Текст] / И.И. Богомолова, Н.В. Реброва, Е.А. Анисимова, **О.Л. Саркисова** // **Сибирский медицинский журнал**. – 2016. – Т. 31, № 2. – С. 9–12. (0,271)
7. Динамика показателей цереброваскулярной реактивности и артериальной жесткости на фоне терапии валсартаном у больных артериальной гипертонией в сочетании с ревматоидным артритом [Текст] / Н.В. Реброва, Е.А. Анисимова, Т.М. Рипп, В.Ф. Мордовин, Р.С. Карпов, **О.Л. Саркисова** и др. // V Международный форум кардиологов и терапевтов : материалы форума. – Москва, 2016. – С. 158.
8. Динамика показателей цереброваскулярной реактивности на фоне терапии комбинацией бисопролола с индапамидом у больных артериальной гипертонией в сочетании с ревматоидным артритом [Текст] / Н.В. Реброва, И.И. Богомолова, Т.М. Рипп, В.Ф. Мордовин, Р.С. Карпов, **О.Л. Саркисова** и др. // Кардиология 2016: Вызовы и пути решения : материалы Российского национального конгресса кардиологов. – Екатеринбург, 2016. – С. 179–180.
9. Реактивность сосудов головного мозга у больных ревматоидным артритом с артериальной гипертонией и без нее [Текст] / Н.В. Реброва, Е.А. Анисимова, **О.Л. Саркисова** и др. // **Терапевтический архив**. – 2015. – Т. 87, № 4. – С. 24–29. (0,743)
10. Влияние амлодипина на показатели суточного мониторирования артериального давления и функцию эндотелия у больных артериальной гипертонией в сочетании с ревматоидным артритом [Текст] / Н.В. Реброва, Е.А. Анисимова, В.Ф. Мордовин, Р.С. Карпов, **О.Л. Саркисова** и др. // Кардиология на перекрестке наук : сборник тезисов докладов VI международного конгресса. – Тюмень, 2015. – С. 133.
11. Оценка влияния валсартана на показатели суточного мониторирования артериального давления и цереброваскулярного резерва у больных артериальной гипертонией в сочетании с ревматоидным артритом [Текст] / Н.В. Реброва, Е.А. Анисимова, Т.М. Рипп, **О.Л. Саркисова** и др. // Артериальная гипертония: от теории к практике : сборник тезисов Всероссийского конгресса. – Кемерово, 2015. – С. 55.
12. Состояние цереброваскулярной реактивности и функции сосудистого эндотелия у больных ревматоидным артритом с артериальной гипертонией и нормальным АД [Текст] / Н.В. Реброва, Е.А. Анисимова, **О.Л. Саркисова** и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика : материалы IV форума кардиологов и терапевтов. – Москва, 2015. – С. 183.
13. Эффективность терапии амлодипином и валсартаном у больных артериальной гипертонией в сочетании с ревматоидным артритом [Текст] / Н.В. Реброва, Е.А. Анисимова, В.Ф. Мордовин, Р.С. Карпов, И.И. Богомолова, **О.Л. Саркисова** и др. // Трансляционная кардиология – путь к прогрессу! : материалы VI съезда кардиологов Сибирского федерального округа. – Томск, 2015. – С. 118.
14. A comparison of cerebrovascular CO₂ reactivity in rheumatoid arthritis patients in combination with and without essential hypertension [Text] / N. Rebrova, E. Anisimova, **O. Sarkisova** et al. // Journal of Hypertension. – 2015. – Vol. 33, Suppl. 1. – P. e441.

15. Cerebrovascular reactivity in rheumatoid arthritis patients in combination with and without essential hypertension in hyperoxia [Text] / N. Rebrova, E. Anisimova, **O. Sarkisova** et al. // Journal of Hypertension. – 2015. – Vol. 33, Suppl. 1 – P. e440.

16. Влияние амлодипина на показатели суточного мониторирования артериального давления и цереброваскулярную реактивность у больных артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом [Текст] / Н.В. Реброва, Е.А. Анисимова, В.Ф. Мордовин, Р.С. Карпов, Т.М. Рипп, **О.Л. Саркисова** и др. // Инновационные подходы к эффективному контролю артериальных гипертензий : сборник тезисов Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. – Томск, 2014. – С. 82.

17. Влияние амлодипина на цереброваскулярную реактивность у больных артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом [Текст] / Н.В. Реброва, Е.А. Анисимова, В.Ф. Мордовин, Р.С. Карпов, Т.М. Рипп, **О.Л. Саркисова** и др. // Многопрофильная больница: интеграция специальностей : материалы XVIII Всероссийской научно-практической конференции. – Ленинск-Кузнецкий, 2014. – С. 255.

18. Сравнение цереброваскулярной реактивности у больных ревматоидным артритом с артериальной гипертензией и нормальным артериальным давлением [Текст] / Н.В. Реброва, Е.А. Анисимова, **О.Л. Саркисова** и др. // Инновации и прогресс в кардиологии : материалы Российского национального конгресса кардиологов. – Казань, 2014. – С. 399.

19. Состояние цереброваскулярного резерва у больных артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом [Текст] / Н.В. Реброва, Е.А. Анисимова, В.Ф. Мордовин, Р.С. Карпов, Т.М. Рипп, Д.А. Дубовенко, **О.Л. Саркисова** и др. // Сибирская наука – российской практике : материалы V съезда кардиологов Сибирского федерального округа. – Барнаул, 2013. – С. 197.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	– артериальное давление
АГ	– артериальная гипертензия
АЦЦП	– антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
ББК	– блокаторы кальциевых каналов
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ИАПФ	– ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
КИМ	– комплекс интима-медиа
ЛСК	– линейная скорость кровотока
НПВП	– нестероидные противовоспалительные препараты
РА	– ревматоидный артрит
РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РФ	– ревматоидный фактор
САД	– систолическое артериальное давление
СМА	– средняя мозговая артерия
СМАД	– суточное мониторирование АД
ЦВР	– цереброваскулярная реактивность
ЦОГ-2	– циклооксигеназа-2
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭЗВД	– эндотелийзависимая вазодилатация
ЭНВД	– эндотелийнезависимая вазодилатация
АВІ	– лодыжечно-плечевой индекс давления
САVІ	– сердечно-лодыжечный сосудистый индекс
PI	– пульсационный индекс
PWV	– скорость распространения пульсовой волны
RI	– индекс резистентности
TAMAX	– усредненная по времени максимальная скорость кровотока
Ved	– конечная диастолическая скорость кровотока
Vps	– пиковая систолическая скорость кровотока

Подписано в печать _____ г.

Усл.печ.листов 0,3 Печать на ризографе.

Отпечатано в лаборатории оперативной полиграфии СибГМУ

634050, г. Томск, Московский тракт, 2, тел. 901-101

Заказ № 462 Тираж 100 экземпляров

