

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.12-008.331.1: 616.72-002-03

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ БИСОПРОЛОЛОМ И ЕГО КОМБИНАЦИЕЙ С ИНДАПАМИДОМ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ РЕАКТИВНОСТИ И СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

И.И. Богомолова¹, Н.В. Реброва^{1,2}, Е.А. Анисимова¹, О.Л. Саркисова²¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии", Томск²Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Сибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск

E-mail: doc_bii@mail.ru

EFFECT OF BISOPROLOL AND ITS COMBINATION WITH INDAPAMIDE ON BLOOD PRESSURE AND CEREBROVASCULAR REACTIVITY IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

I.I. Bogomolova¹, N.V. Rebrova^{1,2}, E.A. Anisimova¹, O.L. Sarkisova²¹Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Cardiology", Tomsk²Siberian State Medical University, Tomsk

Цель исследования: изучить антигипертензивную эффективность и влияние на цереброваскулярную реактивность (ЦВР) терапии бисопрололом и его комбинацией с индапамидом у больных артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с ревматоидным артритом (РА). Материал и методы. В рамках открытого, контролируемого, 6-месячного исследования в параллельных группах 25 пациентов (возраст – 56 [53; 67] лет; артериальное давление (АД) – 145,5 [137; 157]/86 [82; 96] мм рт. ст.) получали терапию бисопрололом или его комбинацией с индапамидом. До лечения и через 6 мес. терапии всем пациентам проводили суточное мониторирование АД (СМАД), изучение ЦВР с помощью транскраниальной доплерографии средней мозговой артерии (СМА) в условиях гипероксической и гиперкапнической проб. Результаты. По результатам СМАД, через 6 мес. терапии бисопрололом и его комбинацией с индапамидом выявлено достоверное снижение систолического и диастолического АД за все реферируемые периоды ($p < 0,05$ – $0,01$). Монотерапия бисопрололом не оказывала значимого влияния на линейные скорости кровотока (ЛСК) в СМА в гипероксической и гиперкапнической пробах. Комбинированная терапия бисопрололом и индапамидом по сравнению с периодом до лечения приводила к достоверному ($p < 0,05$) снижению ЛСК в СМА на 1 и 2-й мин гипероксической пробы на 18,1 и 8,3% соответственно. Терапия бисопрололом и его комбинацией с индапамидом оказывала значимый антигипертензивный эффект у пациентов с сочетанием АГ и РА. Только комбинированная терапия бисопрололом и индапамидом улучшала ЦВР в гипероксической пробе у данных пациентов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ревматоидный артрит, цереброваскулярная реактивность, бисопролол, индапамид.

The aim of the study was to investigate the effects of bisoprolol and its combination with indapamide on blood pressure and cerebrovascular reactivity (CVR) in patients with arterial hypertension (AH) and rheumatoid arthritis (RA). Twenty five patients with AH and RA (age of 56 [53; 67] years; blood pressure (BP) of 145.5 [137; 157]/86 [82; 96] mm Hg) received bisoprolol or its combination with indapamide in a 6-month open-controlled study in parallel groups. Ambulatory BP

monitoring and evaluation of CVR were performed twice: initially and at the end of the study. CVR was evaluated using transcranial Doppler ultrasound (TCD) of the middle cerebral arteries (MCA) in hyperoxia (HO) and hypercapnia (HC). Bisoprolol and its combination with indapamide decreased significant systolic and diastolic BP ($p < 0.05-0.01$). Bisoprolol therapy did not affect MCA blood flow velocity during HO and HC. Combination therapy (bisoprolol and indapamide) significantly decreased MCA blood flow velocity by 18.1 and 8.3% during hyperoxia at min 1 and 2, respectively ($p < 0.05$). Bisoprolol and its combination with indapamide had a significant antihypertensive effect in patients with AH and RA. Only combination therapy with bisoprolol and indapamide improved CVR in hyperoxia.

Key words: arterial hypertension, rheumatoid arthritis, cerebrovascular reactivity, bisoprolol, indapamide.

С точки зрения персонализированного подхода к лечению пациента коморбидная патология представляет собой наиболее сложную задачу в вопросах прогнозирования течения заболевания, выбора тактики лечения, а также его эффективности и безопасности [1]. РА как одно из наиболее распространенных иммуновоспалительных ревматических заболеваний характеризуется высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [2]. Инфаркт миокарда и инсульт, связанные с атеросклеротическим поражением сосудов и тромботическими осложнениями при ревматических заболеваниях, являются частыми причинами преждевременной смерти больных и развиваются, по данным разных авторов, у 64–76% больных РА [3–5]. ЦВР демонстрирует функциональное состояние системы мозгового кровообращения. Доказано, что снижение ЦВР значительно повышает риск развития мозгового инсульта [6, 7]. АГ – наиболее часто встречающееся коморбидное состояние при РА и один из основных модифицируемых факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Доказательная медицина располагает сегодня достаточным объемом данных, свидетельствующих об антигипертензивной эффективности бета-адреноблокаторов (БАБ) и диуретиков и их способности улучшать прогноз жизни больных АГ [9]. Селективные БАБ, к которым относится бисопролол, имеют высокую антигипертензивную эффективность и улучшают прогноз больных АГ по результатам многочисленных рандомизированных клинических исследований (BIMS, NEBIS, GENRES). Индапамид, имеющий самый лучший метаболический профиль среди диуретиков, доказал органопротективные свойства и благоприятное влияние на прогноз как в монотерапии, так и в комбинированной терапии больных АГ в исследованиях LIVE, HYVET, PROGRESS, ADVANCE.

Сложность лечения АГ при РА обусловлена возможным ослаблением эффективности антигипертензивной терапии вследствие наличия хронического воспаления, аутоиммунных и метаболических нарушений, гиподинамии, генетических факторов, приема противоревматических препаратов (нестероидных противовоспалительных препаратов – НПВП, глюкокортикоидов, лефлунамида, циклоспорина А и др.) [10, 11]. В связи с этим разработка эффективных схем антигипертензивной терапии при РА является актуальной задачей практической медицины.

Цель настоящего исследования: изучить антигипертензивную эффективность и влияние на ЦВР монотерапии бисопрололом и его комбинации с индапамидом у больных АГ в сочетании с РА.

Материал и методы

В рамках открытого, рандомизированного, контролируемого, сравнительного 6-месячного исследования в параллельных группах с периодом “вымывания” обследованы 25 больных эссенциальной АГ с достоверным диагнозом РА (рис. 1).

Диагноз АГ и стратификация риска больных установлены на основе рекомендаций российских экспертов ВНОК (2010), диагноз РА – в соответствии с диагностическими критериями Американской коллегии ревматологов и Европейской антиревматической лиги ACR/EULAR (2008, 2010). Возраст пациентов (Me [Q25, Q75]) составил 53,5 [53; 67] лет. Длительность АГ составила 7,0 [5; 13] лет, РА – 8,5 [4; 14] лет. Критериями исключения из исследования были наличие у пациента ишемической болезни сердца (ИБС), сахарного диабета, стенозирующего атеросклероза брахиоцефальных артерий (стеноз $\geq 50\%$), отсутствие информированного согласия на проведение исследования.

Первый этап исследования включал проведение исходных контрольных обследований (K1) после 14-дневной отмены предыдущей антигипертензивной терапии (рис. 1). После этого всем пациентам была назначена монотерапия бисопрололом (Нипертен, KRKA, 2,5–5–7,5–10 мг/сутки) с индивидуальным подбором дозы в течение 4 недель. Через 1 мес. терапии бисопрололом по результатам офисного измерения и суточного мониторинга АД пациенты были разделены на 2 группы: пациенты с хорошим эффектом монотерапии бисопрололом (1-я группа) и пациенты с недостаточным антигипертензивным эффектом (2-я группа), которым в последующем была назначена комбинированная антигипертензивная терапия бисопрололом с индапамидом (Ин-

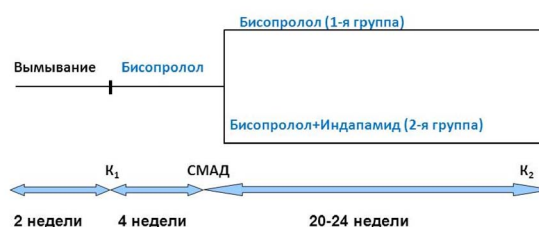


Рис. 1. Схема открытого, рандомизированного, контролируемого, сравнительного 6-месячного исследования в параллельных группах

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов (Ме [Q25; Q75])

Показатели	1-я группа (n=10)	2-я группа (n=10)
Возраст, годы	55,5 [53; 66]	53,0 [46; 67]
Продолжительность АГ, годы	8,0 [4; 11]	5,5 [5; 12]
АГ 1-й степени, n(%)	8 (80%)	6 (60%)
АГ 2-й степени, n(%)	2 (20%)	3 (30%)
АГ 3-й степени, n(%)	0	1 (10%)
Дислипидемия, n (%)	8 (80%)	8 (80%)
Общий холестерин, ммоль/л	5,26 [4,9; 5,68]	5,16 [4,84; 5,4]
Атеросклероз сонных артерий со стенозом менее 40%, n (%)	6 (60%)	7 (70%)
Ожирение I–II степени, n(%)	5 (50%)	3 (30%)
Нарушение толерантности к глюкозе, n(%)	4 (40%)	2 (20%)
Продолжительность РА, годы	8,0 [4; 11]	10 [4; 14]
Серопозитивность по РФ, n(%)	10 (100%)	9 (90%)
Серопозитивность по АЦЦП, n(%)	10 (100%)	9 (90%)
Активность РА (DAS28), усл. ед.	3,4 [1,89; 4,18]	2,7 [1,9; 3,4]
Средняя активность РА, n(%)	5 (50%)	4 (40%)
Низкая активность РА, n(%)	2 (20%)	3 (30%)
Ремиссия РА, n(%)	3 (30%)	3 (30%)
Рентгенологическая стадия I–II, n(%)	2 (20%)	4 (40%)
Рентгенологическая стадия III–IV, n(%)	8 (80%)	6 (60%)
Метотрексат, доза (мг/неделю)	15,0 [12,5; 15,0]	12,5 [10,0; 15,0]
Количество больных, получавших преднизолон дозе 5 мг/сутки, n (%)	2 (20%)	0
Количество больных, получавших НПВП, n (%)	3 (30%)	5 (50%)

Примечание: РФ – ревматоидный фактор, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, DAS28 – индекс активности РА.

дап, PRO.MED.CS Praha a.s., 2,5 мг). Через 6 мес. монотерапии или комбинированной антигипертензивной терапии было проведено второе контрольное обследование (K2).

Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, длительности АГ и РА, степени активности и рентгенологической стадии РА (табл. 1).

У большинства пациентов выявлена АГ 1–2-й степени. Установлена высокая частота встречаемости традиционных сердечно-сосудистых факторов риска: дислипидемия, атеросклероз сонных артерий со стенозом менее 40%, ожирение I–II степени. Большинство пациентов имели серопозитивность по РФ и АЦЦП, низкую, среднюю степень активности РА или ремиссию и III–IV рентгенологическую стадию РА. В качестве базисной терапии РА пациенты принимали метотрексат, в качестве симптоматической – селективные ингибиторы ЦОГ-2. Пять пациентов (1 пациент 1-й группы и 4 пациента 2-й группы) не завершили исследования из-за развития побочного действия терапии и летального инфаркта миокарда. Полностью завершили протокол исследования 10 пациентов 1-й группы и 10 пациентов 2-й группы. Средняя доза бисопролола в группе монотерапии составила 7,5 мг [5; 10], в группе комбинированной терапии – 5,0 мг [5; 7,5].

Всем пациентам проводили СМАД с помощью прибора АВРМ-04 (Meditech, Венгрия). Измерения проводили в течение 24 ч с интервалами 15 мин во время бодрствования, 30 мин – в период покоя. После оценки эффективности исследования (не менее 80% эффективных измерений) оценивали среднесуточные, среднедневные и средненочные величины систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), индексы времени (ИБГ) и площадь

ди (ИПГ) гипертонии, вариабельность и суточный индекс АД.

Всем больным проводили дуплексное сканирование экстракраниальных брахиоцефальных артерий и транскраниальную доплерографию СМА. ЦВР оценивали с помощью гипероксической (ингаляция кислорода, фаза вазоконстрикции) и гиперкапнической (ингаляция 4%-й смеси углекислого газа с воздухом, фаза вазодилатации) нагрузочных проб. Линейные скорости кровотока (ЛСК) в СМА измеряли в покое, в течение 2 мин ингаляции кислорода и 3 мин восстановительного периода. Затем по этой же схеме проводили гиперкапническую пробу с вдыханием 4%-й смеси углекислого газа с воздухом. Использовали оригинальное ингаляционное устройство, обеспечивающее герметичность дыхательного контура, низкое сопротивление дыхательной системы, минимальный объем “мертвого” пространства, точное дозирование и стабильную концентрацию подаваемой газовой смеси [12]. Оценивали изменения пиковой систолической скорости (Vps), конечной диастолической скорости (Ved), усредненной по времени максимальной скорости кровотока в СМА (TAMX).

Обработку полученных данных проводили в соответствии с правилами вариационной статистики, используя программы STATISTICA 6.0. Результаты представлены как медиана и 25–75% квартили (Ме [Q25; Q75]). С целью проверки однородности изучаемых показателей проводили анализ распределения полученных величин по отношению к нормальному ожидаемому распределению с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Достоверность различий изучаемых показателей определяли с помощью непараметрических критериев Манна–

Уитни и Вилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исходно у пациентов 2-й группы закономерно наблюдали более высокие среднесуточные и среднедневные значения систолического АД ($p < 0,01$) по сравнению с 1-й группой (табл. 2).

По остальным показателям СМАД и уровню офисного АД группы были сопоставимы. Обращает на себя внимание высокая частота недостаточного ночного снижения АД у пациентов с сочетанием АГ и РА (рис. 2), что согласуется с данными, полученными другими авторами [11].

По результатам СМАД в 1 и 2-й группах через 6 мес. терапии выявлено достоверное снижение САД и ДАД ($p < 0,01$) за все реферируемые периоды, а также ИВГ и

Таблица 2

Результаты офисного измерения и суточного мониторингирования АД у больных АГ в сочетании с РА на фоне монотерапии бисопрололом и его комбинации с индапамидом (Ме [Q25; Q75])

Показатели		Бисопролол		Бисопролол+Индапамид	
1		2	3	4	5
		Исход	6 мес.	Исход	6 мес.
Офисное САД, мм рт. ст.		158,0 [154; 162]	123,0 [122; 140]*	160,5 [148; 170]	127,0 [114; 137]*
Офисное ДАД, мм рт. ст.		80,0 [78; 86]	70,0 [69; 76]*	86,0 [68; 92]	82,0 [74; 86]#
САД, мм рт. ст.	сутки	138,5 [134; 145]	127,5 [122; 131]*	150,0 [144; 159]#	133,0 [125; 137]*
	день	140,0 [152; 137]	128,5 [124; 132]*	152,0 [148; 162]#	134,0 [126; 140]*
	ночь	134,0 [128; 139]	121,0 [110; 130]*	137,0 [128; 153]	124,0 [121; 134]*
ДАД, мм рт. ст.	сутки	82,5 [83; 91]	71,0 [62; 81]*	87,5 [83; 98]	77,0 [75; 78]*
	день	87,5 [76; 93]	75,0 [64; 83]*	93,5 [90; 100]	80,5 [78; 84]*
	ночь	75,0 [69; 82]	64,0 [56; 76]*	76,0 [72; 90]	68,0 [65; 71]*
Среднее АД, мм рт. ст.	сутки	102,0 [98; 105]	89 [85; 98]*	109,5 [103; 119]	95,5 [92; 98]*
	день	104,5 [102; 112]	93,5 [87; 98]*	114,5 [112; 117]#	99,5 [94; 102]*
	ночь	95,5 [88; 100]	84,5 [74; 94]*	97,5 [89; 111]	87,0 [84; 92]*
Пульсовое АД, мм рт. ст.	сутки	55,5 [50; 60]	53,0 [49; 55]	60,5 [54; 63]	55,5 [50; 57]*
	день	56,0 [50; 59]	52,5 [48; 56]	61,0 [55; 69]	53,0 [49; 56]*
	ночь	55,5 [53; 60]	53,5 [49; 55]	59,5 [54; 63]	57,0 [53; 58]
Максимальное САД, мм рт. ст.		174,5 [163; 191]	164,0 [158; 184]	194,5 [172; 206]	172,5 [166; 179]
Максимальное ДАД, мм рт. ст.		119,5 [106; 125]	97,5 [93; 116]	116,5 [102; 125]	111,0 [104; 115]
Минимальное САД, мм рт. ст.		105,5 [102; 111]	97,5 [91; 99]*	108,0 [104; 116]	103,0 [94; 106]*
Минимальное ДАД, мм рт. ст.		56,0 [54; 58]	50,5 [44; 54]*	58,0 [55; 66]	53,0 [46; 57]*
ВАР САД, %	сутки	15,0 [12; 16,5]	16,0 [12; 17]	19,5 [14; 21,5]	13,5 [12; 15]*
	день	16,0 [13; 16]	14,0 [11; 16]	16,0 [13; 19,5]	13,0 [12; 14]
	ночь	13,0 [11,5; 17]	11,0 [9; 15]	15,5 [12,5; 18]	12,0 [11; 16]
ВАР ДАД, %	сутки	12,0 [11; 13]	11,0 [9; 13]	13,0 [11; 15]	11,0 [10; 12]
	день	11,5 [10; 13]	9,5 [8; 13]	11,0 [9; 12,5]	9,5 [9; 10]
	ночь	11,0 [8,5; 12]	7,5 [7; 11]	11,5 [11; 14]	9,5 [7; 12]
ИВГ, %	САД	59,0 [51; 68]	26,0 [14; 44]*	81,5 [68; 95]	49,5 [35; 57]*, #
	ДАД	36,5 [28; 55]	10,5 [2; 21]*	53,0 [45; 86]	30,5 [14; 46]*
ИПГ, мм рт. ст. *ч	САД	229,5 [202; 406]	79,0 [37; 181]*	438,5 [364; 646]	156,0 [83; 237]*
	ДАД	83,5 [57; 176]	13,0 [2; 48]*	166,0 [65; 287]	66,0 [21; 104]*
ЧСС, уд./мин	сутки	77,5 [68; 82]	65 [64; 69]*	76,0 [68; 82]	67,0 [60; 71]*
	день	81,0 [74; 87]	67,5 [65; 69]*	81,0 [69; 84]	69,0 [65; 73]*
	ночь	67,0 [58; 72]	62,0 [57; 66]*	66,0 [63; 73]	60,5 [58; 67]*
ДП, усл. ед.	сутки	10483,0 [9859; 11282]	8139,0 [7344; 8958]*	11283,0 [10044; 12792]	8788,0 [8080; 9344]*
	день	11433,0 [10812; 13257]	8611,0 [7813; 9261]*	12245,0 [10961; 13405]	9345,5 [8652; 10207]*
	ночь	8751,0 [8923; 9119]	7348,0 [6994; 7988]*	8954,0 [8544; 11104]	7847,5 [6826; 8394]*

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверные различия по сравнению с исходными показателями, # – $p < 0,01$ достоверные различия между 1 и 2-й группами. ВАР – вариабельность АД, ЧСС – частота сердечных сокращений, ДП – двойное произведение. Через 6 мес. терапии бисопрололом и его комбинацией с индапамидом установлено достоверное сопоставимое в обеих группах снижение уровня офисного АД. Целевой уровень АД через 6 мес. терапии был достигнут у 9 из 10 больных, завершивших лечение бисопрололом, и у 8 из 10 больных в группе комбинированного лечения.

ИПГ (табл. 2). Комбинированная терапия бисопрололом с индапамидом приводила к более значимому снижению среднесуточного САД по сравнению с монотерапией бисопрололом на 21,5 [12; 28] мм рт. ст. против 15 [6; 17] мм рт. ст. ($p < 0,05$) соответственно. Достоверного влияния на суточный индекс АД монотерапия бисопрололом и комбинация его с индапамидом не оказывали (рис. 2).

В настоящий момент в литературе отсутствуют данные об антигипертензивной эффективности БАБ и индапамида у пациентов с АГ, ассоциированной с РА. Нами впервые получены данные о хорошем антигипертензивном эффекте бисопролола у пациентов с АГ 1–2-й степени и комбинации бисопролола с индапамидом у пациентов с АГ 1–3-й степени, что согласуется с результатами лечения у пациентов с АГ без РА [9].

По результатам гипероксической пробы до и через 6 мес. терапии бисопрололом не установлено достоверных изменений линейных скоростей кровотока в СМА (рис. 3). Через 6 мес. терапии бисопрололом и индапамидом наблюдали положительную динамику в виде значимого ($p < 0,05$) снижения ТАМХ на 1 и 2-й мин ингаляции кислорода на 18,1 и 8,3% соответственно.

По результатам гиперкапнической пробы до лечения в обеих группах не выявлено достоверных изменений линейных скоростей кровотока в СМА (рис. 4). Через 6 мес. монотерапии бисопрололом регистрировали отчетливую тенденцию к улучшению ЦВР в виде более выраженного прироста линейных скоростей кровотока на 1-й мин ингаляции 4%-й смеси углекислого газа с воздухом: 29,4 против 19,3% ($p = 0,074$). По-видимому, различия показателей не достигли статистической значимости вследствие небольшого числа наблюдений. Комбинация бисопролола и индапамида не оказывала влияния на ЦВР в условиях гиперкапнии.

В ранее проведенных исследованиях мы установили высокую частоту нарушения ЦВР на метаболические агенты у пациентов с РА как с наличием АГ, так и без нее [13]. По данным литературы, возможно улучшение сосудистой реактивности головного мозга у пациентов с АГ на фоне терапии блокатором рецепторов к ангиотензину II [14]. Работ, посвященных влиянию антиги-

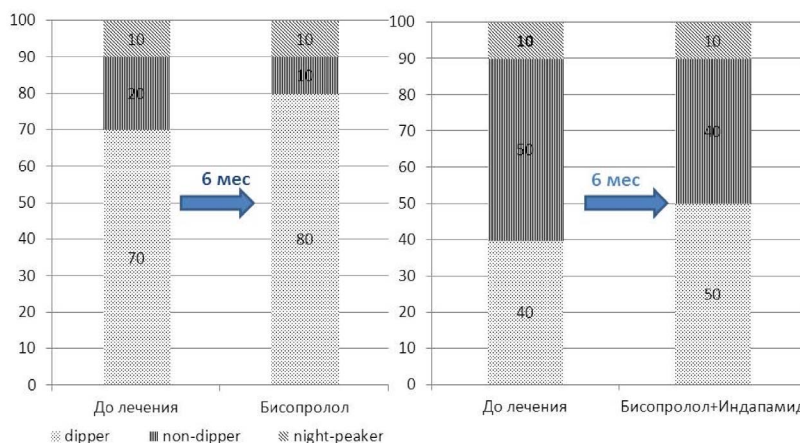


Рис. 2. Динамика суточного индекса АД до и через 6 мес. в терапии бисопрололом и его комбинацией с индапамидом у больных АГ в сочетании с РА

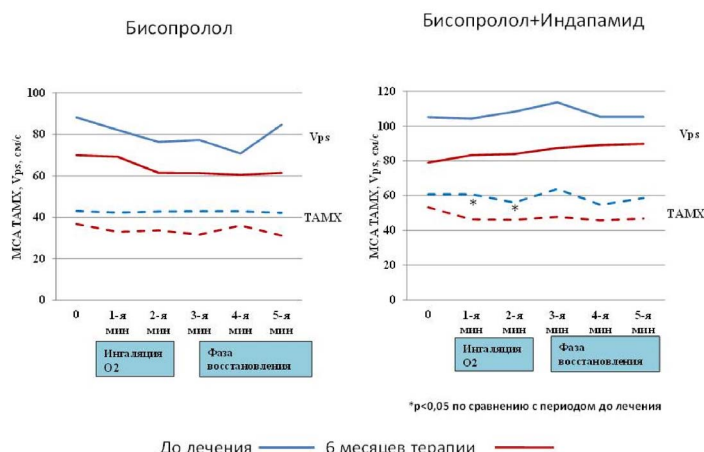


Рис. 3. Динамика линейных скоростей кровотока в СМА при проведении гипероксической пробы до и через 6 мес. терапии бисопрололом и его комбинацией с индапамидом

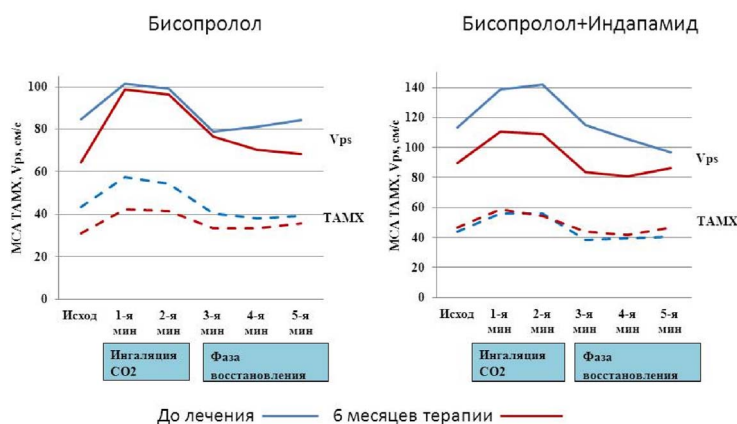


Рис. 4. Динамика линейных скоростей кровотока в СМА при проведении гиперкапнической пробы до и через 6 мес. терапии бисопрололом и его комбинацией с индапамидом

пертензивных препаратов на ЦВР у пациентов с сочетанием АГ и РА, нет. По нашим данным, у пациентов с данной патологией только комбинированная 6-месячная терапия бисопрололом с индапамидом приводила к улучшению ЦВР в гипероксической пробе. Монотерапия бисопрололом не оказывала достоверного влияния на ауторегуляцию мозгового кровотока в условиях гипероксии и гиперкапнии.

Развитие побочного действия терапии наблюдали у 9% (1/11) больных 1-й группы и 21% (3/14) больных 2-й группы. В 1-й группе зарегистрирован случай развития проаритмического действия бисопролола в виде появления частой наджелудочковой экстрасистолии, что потребовало отмены препарата. При лечении комбинацией бисопролола с индапамидом отмечено развитие атрио-вентрикулярной (АВ) блокады I степени, аллергического дерматита, выраженной головной боли с головокружением, что потребовало отмены терапии. У 1 пациента через 1 мес. комбинированной терапии развился летальный инфаркт миокарда.

Таким образом, 6-месячная терапия бисопрололом и его комбинацией с индапамидом оказывает значимый антигипертензивный эффект у пациентов с сочетанием АГ и РА. Только комбинированная терапия бисопрололом и индапамидом улучшает ЦВР в гипероксическом тесте у данных пациентов. Монотерапия бисопрололом не оказывает значимого влияния на ЦВР у больных АГ в сочетании с РА.

Литература

1. Campbell-Scherer D. Multimorbidity challenge of evidence-based medicine // *Evid. Based Med.* – 2010. – Vol. 15. – P. 165–166.
2. Meune C., Touze E., Trinquart L. et al. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies // *Rheumatology*. – 2010. – Vol. 48, No. 10 – P. 1309–1313.
3. Del Rincon I., Williams K., Stern M.P. et al. High incidence of cardiovascular events in rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors // *Arthr. Rheum.* – 2001. – Vol. 44. – P. 2737–2745.
4. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Атеросклероз при ревматических заболеваниях // *Ревматология: клинические рекомендации*. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 678–702.
5. Maradit-Kremers H., Nicola P.J., Crowson C.S. et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study // *Arthr. Rheum.* – 2005. – Vol. 52. – P. 722–732.
6. Cullinane M., Markus H. Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke risk in carotid stenosis and occlusion: a prospective study // *Cerebrovasc. Dis.* – 2000. – Vol. 10, Suppl. 2. – P. 7.

7. Gur A.Y., Bova I., Bornstein N.M. Is impaired cerebral vasomotor reactivity a predictive factor of stroke in asymptomatic patients? // *Stroke*. – 1996. – Vol. 27, No. 12. – P. 2188–2190.
8. Аршин Е.В. Эпидемиология артериальной гипертензии у больных ревматоидным артритом // *Науч.-практ. ревматол.* – 2005. – № 5. – С. 23–26.
9. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies // *BMJ*. – 2009. – Vol. 338 – P. b1665.
10. Новикова Д.С., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Артериальная гипертензия при ревматоидном артрите // *Науч.-практ. ревматол.* – 2011. – № 50(3). – С. 52–68.
11. Panoulas V.F., Metsios G.S., Pace A.V. et al. Hypertension in rheumatoid arthritis // *Rheumatology*. – 2008. – Vol. 47. – P. 1286–1298.
12. Рипп Т.М., Рипп Е.Г., Мордовин В.Ф. Оценка цереброваскулярного резерва // *Общая реаниматология*. – 2010. – № 6. – С. 39–44.
13. Реброва Н.В., Анисимова Е.А., Саркисова О.Л. и др. Реактивность сосудов головного мозга у больных ревматоидным артритом в сочетании с гипертензией и без нее // *Тер. архив*. – 2015. – № 87(4). – С. 24–30.
14. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Карпов Р.С. Нарушение процессов цереброваскулярной регуляции и когнитивной функции у пациентов с артериальной гипертензией, возможности коррекции антагонистом рецепторов к ангиотензину II // *Артериал. гипертен.* – 2010. – № 16(5). – С. 504–510.

Поступила 19.02.2016

Сведения об авторах

Богомолова Ирина Ивановна, ординатор отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: doc_bii@mail.ru.

Реброва Наталья Васильевна, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, научный сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии.

Адреса: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а; 634050, г. Томск, Московский тракт, 4.

E-mail: rebrova2009@mail.ru.

Анисимова Елена Алексеевна, аспирант отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

Саркисова Ольга Леонидовна, аспирант кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 4.