Влияние монотерапии индапамидом и бисопрололом на реактивность сосудов головного мозга у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и ревматоидного артрита

И.И. Богомолова¹, Н.В. Реброва^{1, 2}, О.Л. Саркисова¹, Т.М. Рипп², В.Ф. Мордовин²

¹ Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

² Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634034, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Цель: изучить влияние 24-недельной монотерапии индапамидом и бисопрололом на цереброваскулярную реактивность (ЦВР) у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии (АГ) и ревматоидного артрита (РА).

Материал и методы. В рамках открытого контролируемого рандомизированного исследования в параллельных группах обследованы 66 пациентов с АГ 1–2-й степени в сочетании с РА в возрасте $59,0 \pm 7,5$ лет. Пациентам 1-й группы ($n = 33$) назначали монотерапию индапамидом в дозе 2,5 мг/сутки, пациентам 2-й группы ($n = 33$) – бисопролол в индивидуально подобранной дозе (средняя доза – $6,0 \pm 2,6$ мг/сутки). До и через 24 недели терапии проводили суточное мониторирование артериального давления (АД) и транскраниальную доплерографию средних мозговых артерий (СМА) для оценки ЦВР в условиях гипероксической и гиперкапнической проб.

Результаты. Через 24 недели монотерапии индапамидом регистрировали улучшение ЦВР в условиях гиперкапнической пробы с увеличением пиковой скорости кровотока в СМА с $53,7 [34,8; 67,8]$ до $55,8 [37,6; 69,0]$ см/с ($p = 0,017$) по сравнению с исходными показателями. Монотерапия бисопрололом приводила к статистически значимому снижению показателей ЦВР в условиях гиперкапнической пробы: тестовой скорости изменения линейной скорости кровотока в СМА с $0,10 [0,05; 0,19]$ до $0,08 [-0,01; 0,17]$ см/с² ($p = 0,032$) и индекса восстановления линейной скорости кровотока в СМА с $1,11 [0,95; 1,27]$ до $0,84 [0,78; 1,08]$ усл. ед. ($p = 0,006$).

Закключение. Монотерапия индапамидом в течение 24 недель улучшает показатели ЦВР, а монотерапия бисопрололом вызывает замедление скорости адаптивных реакций церебрального кровотока в гиперкапнической пробе у пациентов с сочетанием АГ и РА.

Ключевые слова:	ревматоидный артрит, артериальная гипертензия, бисопролол, индапамид, цереброваскулярная реактивность.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Для цитирования:	Богомолова И.И., Реброва Н.В., Саркисова О.Л., Рипп Т.М., Мордовин В.Ф. Влияние монотерапии индапамидом и бисопрололом на реактивность сосудов головного мозга у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и ревматоидного артрита. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2019;34(3):122–128. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-122-128 .

Effect of indapamide and bisoprolol monotherapy on cerebrovascular reactivity in hypertensive patients with rheumatoid arthritis

Irina I. Bogomolova¹, Natalia V. Rebrova^{1, 2}, Olga L. Sarkisova¹, Tatiana M. Ripp², Viktor F. Mordovin²

¹ Siberian State Medical University,
2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Aim. To investigate the effect of indapamide and bisoprolol monotherapy on cerebrovascular reactivity (CVR) in patients with combined hypertension (HT) and rheumatoid arthritis (RA).

Materials and Methods. A total of 66 patients with HT grade 1-2 and RA (average age of 59.0 ± 7.5 years) were included in an open-controlled randomized study in parallel groups. Group 1 included 33 patients treated with indapamide 2.5 mg/day. Group 2 included 33 patients treated with bisoprolol 6.0 ± 2.6 mg/day. We performed 24-h blood pressure monitoring and transcranial Doppler ultrasound of the middle cerebral arteries (MCA) with assessment of CVR during hyperoxia and hypercapnia tests before and after 24 weeks of treatment.

Results. Indapamide treatment improved CVR parameters during hypercapnia test. The MCA peak systolic velocity increased significantly from 53.7 [34.8; 67.8] to 55.8 [37.6; 69.0] cm/s ($p = 0.017$). Bisoprolol treatment worsened CVR parameters during hypercapnia test. The speed modification of MCA blood flow velocity decreased significantly from 0.10 [0.05; 0.19] to 0.08 [-0.01; 0.17] cm/s² ($p = 0.032$). The index of recovery of MCA blood flow velocity decreased significantly from 1.11 [0.95; 1.27] to 0.84 [0.78; 1.08] ($p = 0.006$).

Conclusion. Indapamide treatment improved CVR parameters, but bisoprolol treatment worsened CVR parameters during hypercapnia test in patients with combined HT and RA.

Keywords: arterial hypertension, rheumatoid arthritis, cerebrovascular reactivity, bisoprolol, indapamide.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Bogomolova I.I., Rebrova N.V., Sarkisova O.L., Ripp T.M., Mordovin V.F. Effect of indapamide and bisoprolol monotherapy on cerebrovascular reactivity in hypertensive patients with rheumatoid arthritis. *The Siberian Medical Journal*. 2019;34(3):122–128. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-3-122-128>.

Введение

Несмотря на огромное внимание к проблеме, смертность от сосудистых катастроф по-прежнему занимает лидирующую позицию в мире. В настоящее время активно изучается вклад коморбидных состояний в развитие и прогрессирование кардиоваскулярной патологии. В связи с этим приобретает актуальность выявление и коррекция не только традиционных, но и нетрадиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Доказано, что артериальная гипертензия (АГ) и ревматоидный артрит (РА) являются независимыми факторами риска развития мозговых инсультов [1]. У пациентов с РА в возрасте до 50 лет доказано 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) раз по сравнению с общей популяцией [2]. Большинство пациентов с сочетанием АГ

и РА имеют нарушение реактивности сосудов головного мозга [3], которое может быть предиктором развития острых церебральных ишемий [4]. Своевременная ранняя диагностика нарушений регуляции мозгового кровотока и возможность их коррекции являются одними из главных задач в профилактике мозгового инсульта.

Весомый вклад в реализацию АГ у пациентов с РА вносит гиперактивация симпатoadреналовой системы [5], что обуславливает целесообразность применения у данных пациентов препаратов из группы бета-адреноблокаторов (БАБ). Высокая антигипертензивная эффективность селективных БАБ, в том числе бисопролола, и положительное влияние на прогноз пациентов с АГ доказаны результатами многочисленных рандомизированных клинических исследований BIMS, NEBIS, GENRES. Индапамид – диуретик с высоким профилем эффективности

и безопасности, широко применяемый в антигипертензивной терапии, в клинических исследованиях неоднократно демонстрировал органопротективные свойства. На фоне приема данного препарата на протяжении 2 лет наблюдалось снижение частоты инсультов примерно на 30% [6]. В настоящий момент отсутствуют сведения о влиянии БАБ и диуретиков на реактивность сосудов головного мозга у пациентов с сочетанием АГ и РА.

Цель исследования: изучить влияние 24-недельной монотерапии индапамидом и бисопрололом на цереброваскулярная реактивность (ЦВР) у пациентов с сочетанием АГ и РА.

Материал и методы

В рамках открытого контролируемого рандомизированного исследования 24-недельной монотерапии индапамидом и бисопрололом в параллельных группах обследованы 66 пациентов (4 мужчины, 62 женщины) в возрасте $59 \pm 7,5$ лет. Диагноз АГ и стратификация риска пациентов установлены на основе рекомендаций по лечению АГ ESH/ESC (2013), диагноз РА – в соответствии с диагностическими критериями Американской коллегии ревматологов и Европейской антиревматической лиги ACR/EULAR (2008, 2010). Офисное артериальное давление (АД) составило $149,9 \pm 10,3 / 85,6 \pm 6,6$ мм рт. ст., среднесуточное АД – $141,5 \pm 10,8 / 81,7 \pm 8,9$ мм рт. ст. Продолжительность АГ – $8,0 \pm 5,1$ лет, РА – $9,7 \pm 6,2$ лет.

Дислипидемия выявлена у 80,3%, ожирение – у 43,9%, нарушение толерантности к глюкозе – у 25,8% пациентов, атеросклероз сонных артерий со стенозом менее 30% диагностирован у 53% больных. Преобладали пациенты с серопозитивным РА 1–2-й степени активности и III–IV рентгенологическими стадиями. Все пациенты в качестве базисной терапии принимали метотрексат в дозе 15 [10; 15] мг/неделю, в качестве симптоматической терапии использовались селективные ингибиторы ЦОГ-2. Весь период наблюдения активность РА и противоревматическая терапия оставались неизменными.

После 14-дневного периода вымывания с помощью таблицы случайных чисел пациенты были разделены на 2 группы: 33 пациентам 1-й группы была назначена монотерапия индапамидом 2,5 мг/сутки (Индап, PRO.MED. CS Praha. a.s.), 33 пациентам 2-й группы – монотерапия бисопрололом (Нипертен, KRKA) в индивидуально подобранных дозах. Средняя доза бисопролола составила $6,0 \pm 2,6$ мг/сутки. Группы были сопоставимы по клиническим характеристикам (табл. 1). Полностью завершили протокол исследования 30 пациентов 1-й группы и 29 пациентов 2-й группы. Терапия была отменена вследствие развития побочного действия индапамида у 1 пациента и бисопролола – у 2 пациентов. В связи с недостаточным антигипертензивным эффектом 2 пациента, получавшие индапамид, были переведены на комбинированную терапию и исключены из исследования.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, Me [Q_{25} ; Q_{75}]

Table 1. Clinical characteristics of patients included in study, Me [Q_{25} ; Q_{75}]

Показатели	1-я группа	2-я группа	p
Количество больных, n (%) Number of patients, n (%)	33 (100)	33 (100)	
Возраст, годы Age, years	58 [53; 67]	60 [55; 65]	0,635
Продолжительность АГ, лет Hypertension duration, years	8 [5; 13]	5 [4; 9]	0,031
Пол женщины/мужчины, n (%) Gender, women / men	31 (93,9) 2 (6,1)	31 (93,9) / 2 (6,1)	1,000
АГ 1-й степени, n (%) Grade 1 hypertension, n (%)	29 (87,9)	28 (84,8)	0,720
АГ 2-й степени, n (%) Grade 2 hypertension, n (%)	4 (12,1)	5 (15,2)	
Общий холестерин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/L	5,3 [4,7; 5,9]	5,4 [4,7; 6,1]	0,626
Дислипидемия, n (%) Dyslipidemia, n (%)	25 (75,8)	28 (84,8)	0,353
Атеросклероз сонных артерий со стенозом не более 30%, n (%) Carotid artery atherosclerosis with stenosis of 30% or less, n (%)	18 (54,5)	17 (51,5)	0,805
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	29,7 [25,9; 32,0]	29,5 [26,0; 34,7]	0,489
Ожирение, n (%) Obesity, n (%)	15 (45,5)	14 (42,4)	0,804
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%) Abnormal glucose tolerance, n (%)	8 (24,2)	9 (27,3)	0,778
Продолжительность РА, лет Duration of rheumatoid arthritis, years	8 [5; 12]	8 [5; 13]	0,580
Серопозитивность по РФ, n (%) Seropositive rheumatoid arthritis, n (%)	25 (75,8)	26 (78,8)	0,769

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатели	1-я группа	2-я группа	p
Серопозитивность по АЦЦП, n (%) Seropositive ACCP, n (%)	18 (54,5)	26 (78,8)	0,057
Индекс активности РА DAS 28, усл. ед. Rheumatoid arthritis activity index DAS 28, C.U.	2,7 [2,0; 3,8]	2,9 [2,2; 4,1]	0,404
Высокая активность РА, n (%) High activity of rheumatoid arthritis, n (%)	0 (0,0)	1 (3,0)	0,661
Средняя активность РА, n (%) Moderate activity of rheumatoid arthritis, n (%)	11 (33,3)	11 (33,3)	
Низкая активность РА, n (%) Low activity of rheumatoid arthritis, n (%)	13 (39,4)	10 (30,3)	
Ремиссия РА, n (%) Rheumatoid arthritis remission, n (%)	9 (27,3)	11 (33,3)	
Рентгенологическая стадия РА I-II, n (%) Rheumatoid arthritis X-ray stage I-II, n (%)	18 (54,5)	13 (39,4)	0,218
Рентгенологическая стадия РА III, n (%) Rheumatoid arthritis X-ray stage III, n (%)	15 (45,5)	20 (60,6)	
Внесуставные проявления, n (%) Extraarticular symptoms, n (%)	2 (6,1)	2 (6,1)	1,000
Доза метотрексата, мг/неделю Methotrexate dose, mg/week	15,0 [10,0; 15,0]	15,0 [10,0; 15,0]	0,650
Количество больных, получавших преднизалон, n (%) Number of patients receiving prednisolone, n (%)	6 (18,8)	10 (30,3)	0,251

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, РФ – ревматоидный фактор.

Note: BMI – body mass index, ACCP – antibodies to cyclic citrulline peptide, RF – rheumatoid factor.

Исходно и через 24 недели антигипертензивной терапии всем пациентам проводили измерение офисного АД, суточное мониторирование АД, оценку состояния ЦВР. Суточное мониторирование АД осуществляли 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) определяли среднесуточные, среднедневные и средненочные величины систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), индексы времени (ИВГ) и площади (ИПГ) гипертензии, вариабельность и суточный индекс АД.

ЦВР оценивали с помощью транскраниальной доплерографии средних мозговых артерий (СМА) в условиях гипероксической и гиперкапнической нагрузочных проб. В покое в течение 2 мин ингаляции кислорода и 3 мин восстановительного периода измеряли линейные скорости кровотока (ЛСК): пиковую систолическую (V_{ps}), усредненную по времени максимальную скорость кровотока (ТАМАХ) в СМА. Затем по этой же схеме проводили гиперкапническую пробу с вдыханием 4%-й смеси углекислого газа (CO_2) с воздухом. Рассчитывали показатели ЦВР: коэффициент изменения скорости кровотока относительный – КИСотн. (отражает силу ответа) и тестовую скорость изменения линейной скорости кровотока – ТСИ ЛСК (отражает скорость ответной реакции на стимул) и индекс восстановления линейной скорости кровотока (ИВ ЛСК).

$$КИСотн. = ((V_2 - V_0) / V_0) * 100\%;$$

$$ТСИ ЛСК = (V_2 - V_0) / T; ИВ ЛСК = V_0 / V_4,$$

где V_0 – исходная ЛСК (см/с), V_2 – ЛСК через 2 мин ингаляции газов (см/с), V_4 – ЛСК через 4 мин от начала исследования (см/с), T – время пробы (120 с) [7].

Статистический анализ проводили при помощи пакета программ SPSS Statistics (IBM, США). Проверка данных на соответствие нормальному закону распределения осуществлялась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. В случае несоответствия распределения данных нормальному закону результаты представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей: $Me (Q_{25}; Q_{75})$. Для сравнения двух зависимых выборок применялся критерий Вилкоксона, более двух зависимых выборок – критерий Фридмана с последующим сравнением двух выборок с помощью критерия Вилкоксона с поправкой Бонферони. Для сравнения двух независимых выборок использовался критерий Манна – Уитни. Качественные признаки сравнивались с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для оценки взаимосвязи признаков применялся непараметрический коэффициент корреляции Спирмена. Результаты статистического анализа считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Через 24 недели монотерапии индапамидом и бисопрололом зарегистрировано статистически значимое и сопоставимое в обеих группах снижение уровня офисного АД: со 152,0 [143,0; 156,0]/85,0 [80,8; 90,0] до 126,0

[122,0; 132,5] / 76,0 [70,0; 78,5] мм рт. ст. ($p < 0,000$) в 1-й группе и со 148,0 [142,5; 156,0] / 86,0 [82,0; 90,0] до 124,0 [119,0; 128,0] / 76,0 [70,0; 81,0] мм рт. ст. ($p < 0,000$) во 2-й группе. Целевой уровень АД достигли 93,2 и 86,2% пациентов соответственно.

По результатам суточного мониторингирования АД в 1-й и 2-й группах через 24 недели терапии выявлено статистически значимое снижение САД и ДАД ($p < 0,01$) за все реферируемые периоды. Среднесуточное АД в группе индапамида до лечения составило 136,5 [132,0; 150,3] / 80,0 [75,8; 86,0] мм рт. ст., через 24 недели терапии достигло 127,0 [118,8; 132,0] / 73,0 [70,8; 77,0] мм рт. ст. ($p < 0,05$). Среднесуточное АД в группе терапии бисопрололом снизилось со 143,5 [133,3; 147,5] / 84,0 [77,8;

88,8] до 122,0 [113,5; 131,5] / 69,0 [66,0; 77,0] мм рт. ст. ($p < 0,05$).

По результатам гипероксической пробы через 24 недели монотерапии индапамидом и бисопрололом не установлено статистически значимых изменений ЛСК в СМА (рис. 1). Оба препарата не оказывали значимого влияния на показатели ЦВР. До лечения адекватную ответную реакцию на гипероксию регистрировали только у 30% пациентов 1-й группы и 36% пациентов 2-й группы, недостаточную ответную реакцию – у 35 и 39%, парадоксальную – у 35 и 25% пациентов соответственно. На фоне лечения в обеих группах не отмечено статистически значимого изменения количества пациентов с разными ответными реакциями показателей ЦВР в условиях гипероксического теста.

Рис. 1. Динамика линейных скоростей кровотока в СМА при проведении гипероксической пробы до и через 24 недели монотерапии индапамидом и бисопрололом

Fig. 1. Dynamics of MCA blood flow velocities during hyperoxia test before and after 24 weeks of indapamide and bisoprolol monotherapy

Рис. 2. Динамика линейных скоростей кровотока в СМА при проведении гиперкапнической пробы до и через 24 недели монотерапии индапамидом и бисопрололом

Fig. 2. Dynamics of MCA blood flow velocities during hypercapnia test before and after 24 weeks of indapamide and bisoprolol monotherapy

По результатам гиперкапнической пробы через 24 недели монотерапии индапамидом по сравнению с периодом до лечения регистрировали статистически значимое увеличение ТАМАХ в СМА на 1-й мин ингаляции CO_2 с 53,7 [34,8; 67,8] до 55,8 [37,6; 69,0] см/с ($p = 0,017$; рис. 2). На фоне терапии индапамидом наблюдали 2-кратное увеличение количества пациентов с адекватным изменением кровотока в СМА на гиперкапнию с 15 до 32% ($p = 0,327$), а количество пациентов с усиленной положительной реакцией уменьшилось с 15 до 0% ($p = 0,212$). Монотерапия бисопрололом приводила к статистически значимому снижению ТСИ ЛСК с 0,10 [0,05; 0,19] до 0,08 [–0,01; 0,17] см/с² ($p = 0,032$) и ИВ с 1,11 [0,95; 1,27] до 0,84 [0,78; 1,08] усл. ед. ($p = 0,006$) в условиях гиперкапнической пробы. Через 24 недели приема бисопролола мы наблюдали увеличение доли пациентов с замедленной реакцией ЛСК в фазе восстановления с 33 до 71% ($p = 0,09$), количество пациентов с нормальной реакцией уменьшилось с 67 до 29%; ($p = 0,128$).

Обсуждение

РА относят к заболеваниям, ассоциированным с высокой частотой развития сердечно-сосудистых осложнений. Кардиоваскулярный риск при РА особенно увеличивается при наличии серопозитивности по РФ и АЦЦП, а также длительности заболевания более 10 лет [1, 2]. Наличие АГ, несомненно, усугубляет прогноз пациентов с РА и требует тщательного мониторинга и коррекции как традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, так и факторов, связанных с активностью и иммунологией РА. В ранее проведенном исследовании у пациентов с сочетанием АГ и РА мы регистрировали высокую частоту нарушения ЦВР с нарушением фаз вазодилатации и вазоконстрикции в ответ на метаболические стимулы [3]. При выборе антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и РА наибольший интерес представляют препараты, способные улучшать состояние реактивности сосудов головного мозга. На сегодняшний день в литературе отсутствуют сведения о влиянии БАБ и диуретиков на ЦВР у пациентов с АГ в сочетании с РА. По результатам

нашего исследования, 24-недельная терапия индапамидом приводила к статистически значимому улучшению показателей ЦВР в гиперкапнической пробе у данной категории пациентов, в частности, увеличивала скорость развития ответной реакции мозгового кровотока на стимул. Положительное влияние индапамида на ЦВР было также установлено исследованиями других авторов у пациентов с АГ [8]. Обращает на себя внимание возможность коррекции исходно нарушенной ЦВР на фоне монотерапии индапамидом с 2-кратным увеличением количества пациентов с адекватным изменением кровотока в СМА на гиперкапнию с 15 до 32% ($p = 0,327$). Увеличение доли пациентов с нормальной ЦВР в условиях гиперкапнии на фоне терапии индапамидом не достигло статистически значимого уровня, по-видимому, в связи с недостаточным количеством наблюдений и требует дальнейшего изучения.

По результатам нашего исследования, бисопролол, напротив, ухудшал адаптивные возможности мозгового кровотока в условиях гиперкапнии у пациентов с сочетанием АГ и РА, вызывая статистически значимое замедление скорости ответной реакции мозгового кровотока (ТСИ ЛСК) и скорости восстановления кровотока в фазу восстановительного периода (ИВ). Это сопровождалось увеличением количества пациентов с замедленной реакцией ЛСК в фазе восстановления с 33 до 71% ($p = 0,09$). По данным литературы, влияние БАБ на реактивность сосудов головного мозга неоднозначно. Одни исследователи демонстрировали положительное влияние терапии БАБ с вазодилатирующими свойствами небивалола у пациентов с АГ на ЦВР, в других работах назначение кардиоселективного БАБ метопролола не оказывало влияния на показатели ЦВР [9].

Выводы

Монотерапия индапамидом улучшала показатели ЦВР в гиперкапнической пробе у пациентов с сочетанием АГ и РА. Монотерапия бисопрололом, напротив, замедляла скорость адаптивных реакций церебрального кровотока в гиперкапнической пробе.

Литература

1. Peters M.J., Symmons D.P., McCarey D., Dijkmans B.A., Nicola P., Kvien T.K., et al. EULAR evidence – based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2010;69(2):325–331. DOI: 10.1136/ard.2009.113696.
2. Wiseman S.J., Ralston S.H., Wardlaw J.M. Cerebrovascular disease in rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2016;47(4):943–950. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012052.
3. Реброва Н.В., Анисимова Е.А., Саркисова О.Л. Реактивность сосудов головного мозга у больных ревматоидным артритом в сочетании с гипертонией и без нее. *Терапевтический архив.* 2015;87(4):24–30.
4. Liu M., Zhou L. Cerebrovascular reserve may be a more accurate predictor of stroke than degree of ICA or MCA stenosis. *Medical Science Monitor.* 2014;20:2082–2087. DOI: 10.12659/MSM.892377.
5. Hall F.C., Dalbeth N. Disease modification and cardiovascular risk reduction: two sides of the same coin? *Rheumatology.* 2005;44:1473–1482. DOI: 10.1093/rheumatology/kei012.
6. Liu L., Wang Z., Gong L., Zhang Y., Thijs L., Staessen J., et al. Blood pressure reduction for the secondary prevention of stroke: a Chinese trial and a systematic review of the literature. *Hypertens. Res.* 2009;32(11):1032–1040. DOI: 10.1038/hr.2009.139.
7. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Рипп Е.Г., Реброва Н.В., Семке Г.В., Печкарский С.Е., и др. Комплексная оценка параметров цереброваскулярной реактивности. *Сибирский медицинский журнал (Томск).* 2016;31(1):12–17.
8. Моргунов М.Н., Кастанаян А.А., Неласов Н.Ю. Функция эндотелия и нарушение регуляции мозгового кровотока у больных артериальной гипертензией и возможности их коррекции тиазидоподобным диуретиком индапамидом ретард 1,5 мг. *Системные гипертензии.* 2006;2:9–13.
9. Соколов О.Ю., Харахашян А.В. Оценка влияния антигипертензивных средств на показатели ауторегуляции мозгового кровотока как основа оптимального выбора препарата с позиции нейропротекции. *Биомедицина.* 2006;2:89–104.

References

1. Peters M.J., Symmons D.P., McCarey D., Dijkmans B.A., Nicola P., Kvien T.K., et al. EULAR evidence – based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2010;69(2):325–331. DOI: 10.1136/ard.2009.113696.
2. Wiseman S.J., Ralston S.H., Wardlaw J.M. Cerebrovascular disease in rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2016;47(4):943–950. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012052.
3. Rebrova N.V., Anisimova E.A., Sarkisova O.L. Cerebrovascular reactivity in patients with rheumatoid arthritis concurrent with and without hypertension. *Therapeutic Archive.* 2015;87(4):24–30 (In Russ.).
4. Liu M., Zhou L. Cerebrovascular reserve may be a more accurate predictor of stroke than degree of ICA or MCA stenosis. *Medical Science Monitor.* 2014;20:2082–2087. DOI: 10.12659/MSM.892377.
5. Hall F.C., Dalbeth N. Disease modification and cardiovascular risk reduction: two sides of the same coin? *Rheumatology.* 2005;44:1473–1482. DOI: 10.1093/rheumatology/kei012.
6. Liu L., Wang Z., Gong L., Zhang Y., Thijs L., Staessen J., et al. Blood pressure reduction for the secondary prevention of stroke: a Chinese trial and a systematic review of the literature. *Hypertens. Res.* 2009;32(11):1032–1040. DOI: 10.1038/hr.2009.139.
7. Ripp T.M., Mordovin V.F., Ripp E.G., Rebrova N.V., Semke G.V., Pekarsky S.E., et al. Complete assessment of the parameters of cerebrovascular reactivity. *The Siberian Medical Journal.* 2016;31(1):12–17 (In Russ.).
8. Morgunov M.N., Kastanjan A.A., Nelasov N.U. Endothelial function and disorder regulation of cerebral blood flow in patients with hypertension and the possibility of their correction with thiazide-like diuretic indapamide retard 1.5 mg. *Systemic Hypertension.* 2006;2:9–13 (In Russ.).
9. Sokolov O.U., Charachashvan A.V. Evaluation of the effect of antihypertensive agents on the parameters of cerebral blood flow autoregulation as the basis for the optimal choice of the drug from the perspective of neuroprotection. *Biomedicina.* 2006;2:89–104 (In Russ.).

Информация о вкладе авторов

Богомолова И.И. – получение, статистическая обработка и анализ данных, написание статьи.

Реброва Н.В. – концепция, дизайн исследования, участие в интерпретации результатов, утверждение окончательной версии статьи.

Саркисова О.Л. – получение, статистическая обработка и анализ данных.

Рипп Т.М. – концепция, дизайн исследования, развитие методологии, участие в интерпретации результатов.

Мордовин В.Ф. – концепция, дизайн исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания, участие в интерпретации результатов.

Сведения об авторах

Богомолова Ирина Ивановна, врач-терапевт, заведующий медицинским центром «Профессор», Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-0405-229X.

E-mail: doc_bii@mail.ru.

Реброва Наталья Васильевна, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; научный сотрудник отделения артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-3294-6568.

E-mail: rebrova2009@mail.ru.

Саркисова Ольга Леонидовна, ассистент кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-9375-1000.

E-mail: SarkisovaOlga@yandex.ru.

Рипп Татьяна Михайловна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-5898-0361.

E-mail: ripp@cardio-tomsk.ru, rripp@mail.ru.

Мордовин Виктор Федорович, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-2238-4573.

E-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru.

Богомолова Ирина Ивановна, e-mail: doc_bii@mail.ru.

Information on author contributions

Bogomolova I.I. – obtaining, statistical processing, and analysis of data and writing the manuscript.

Rebrova N.V. – concept and design of the study, participation in the interpretation of the results, approval of the final version of the manuscript for publication.

Sarkisova O.L. – obtaining, statistical processing, and analysis of data.

Ripp T.M. – concept and design of the study, creation of methodology, participation in the interpretation of the results.

Mordovin V.F. – concept and design of the study, verification of critical intellectual content, participation in the interpretation of the results.

Information about the authors

Irina I. Bogomolova, M.D., Head of the Ambulatory Department of the Clinics, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0003-0405-229X.

E-mail: doc_bii@mail.ru.

Natalia V. Rebrova, M.D., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Chair of Faculty Therapy with Course of Clinical Pharmacology, Siberian State Medical University; Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre of the Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-3294-6568.

E-mail: rebrova2009@mail.ru.

Olga L. Sarkisova, M.D., Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Chair of Faculty Therapy with Course of Clinical Pharmacology, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0002-9375-1000.

E-mail: SarkisovaOlga@yandex.ru.

Tatiana M. Ripp, M.D., Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre of the Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-5898-0361.

E-mail: ripp@cardio-tomsk.ru, rripp@mail.ru.

Viktor F. Mordovin, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre of the Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-2238-4573.

E-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru.

Irina I. Bogomolova, e-mail: doc_bii@mail.ru.

Поступила 20.05.2019
Received May 20, 2019