

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРИНДОПРИЛА У БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Бобрикова Д.А.<sup>1</sup>, Кляшев С.М.<sup>1</sup>, Кляшева Ю.М.<sup>1</sup>, Малых И.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, e-mail: [tgmu@tyumsmu.ru](mailto:tgmu@tyumsmu.ru)

Проведен анализ параметров суточного амбулаторного мониторинга артериального давления (АД) и эхокардиографического исследования сердца у 35 больных анкилозирующим спондилитом (АС) низкой и умеренной степени активности с сопутствующей артериальной гипертензией (АГ) 1 и 2 степени до и после назначения антигипертензивной терапии периндоприлом аргинина в суточной дозе 5 мг на протяжении 8 недель. Необходимо отметить, что ранее больные лечение антигипертензивными препаратами не получали, также не происходило смены терапии и коррекции доз по основному заболеванию АС за 3 месяца до исследования и в течение срока наблюдения. Показано, что терапия периндоприлом аргинина в суточной дозе 5 мг у данной клинической группы обеспечивает антигипертензивный эффект на протяжении суток, уменьшение вариабельности диастолического артериального давления в ночное время, тенденцию к увеличению степени ночного снижения АД и уменьшению скорости утреннего подъема АД как систолического, так и диастолического, а также способствует формированию тенденции к уменьшению гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), повышению систолической функции ЛЖ, улучшению параметров диастолической функции левого и правого желудочков сердца.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, артериальная гипертензия, периндоприл.

## EXPERIENCE OF APPLICATION OF PERINDOPRIL FOR PATIENTS ANKILYLOSING SPONDYLITIS AND ARTERIAL HYPERTENSION

Bobrikova.D.A.<sup>1</sup>, Klyashev S.M.<sup>1</sup>, Klyasheva Y.M.<sup>1</sup>, Malykh I.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Tyumen State Medical University of the Russia, Tyumen, e-mail: [tgmu@tyumsmu.ru](mailto:tgmu@tyumsmu.ru)

The analysis of parameters of daily out-patient monitoring of the arterial blood pressure (ABP) and echocardiographic research of heart in 35 patients with ankylosing spondylitis (AS) low and moderate activity with the accompanying arterial hypertension (AH) 1 and 2 degrees before purpose of hypotensive therapy perindoprily arginine in a daily dose of 5 mg for 8 weeks is carried out. It should be noted that patients in the early treatment of antihypertensive drugs had not received, also did not change therapy and dose adjustment for the basic disease as 3 months before the study and during the observation period. Shown that therapy therapy perindoprily an arginina at this clinical group provides hypotensive effect for days, reduction of variability of diastolic ABP at night, a tendency to increase in extent of night decrease in ABP and reduction of speed of morning growth of ABP both systolic, and diastolic and also promotes formation of a tendency to reduction of a hypertrophy of the left ventricle (LV), increase systolic function in left ventricle, improvement of parameters of diastolic function of the left and right ventricles of heart.

Keywords: ankylosing spondylitis, arterial hypertension, perindopril.

**Актуальность.** Анкилозирующий спондилит (АС) - заболевание с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, являющихся основной причиной смерти в мире [1].

Работы последних лет отмечают не менее чем у 82% больных АС наличие изменений структуры сердца и сосудов [2-6]. Продемонстрировано, что риск фатальных цереброваскулярных состояний при данном заболевании в два раза выше, чем в популяции, а для других кардиоваскулярных событий риск выше в 1,4 раза [1]. Выявлено, что смертность среди пациентов с АС выше популяционного уровня в 1,5 раза, а основными причинами являются амилоидоз почек и кардиоваскулярная патология [1; 7].

В настоящее время активно изучаются закономерности поражения сердечно-

сосудистой системы у больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями, в частности при спондилоартритах [3; 6]. Данные исследователей, изучавших сердечно-сосудистые заболевания при АС, порой противоречивы. В ряде работ показано повышение сердечно-сосудистой заболеваемости при АС, включая такие нозологии, как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония (АГ) [1; 4]. Некоторые авторы демонстрируют отсутствие увеличения числа случаев АГ при АС по сравнению с популяцией [1].

Вышеуказанные данные свидетельствуют о необходимости изучения коррекции нарушения сердечно-сосудистой системы у больных АС и артериальной гипертонии (АГ) с применением современных антигипертензивных препаратов, в частности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

**Цель работы.** У больных АС с наличием АГ оценить эффективность включения в базисную терапию периндоприла в коррекции артериальной гипертонии, изменений гемодинамики.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 35 мужчин с установленным достоверным диагнозом АС низкой и умеренной степени активности и АГ I и II степени, наблюдавшихся в Тюменском областном ревматологическом центре. Средний возраст больных составил  $39,5 \pm 1,5$  года. Длительность заболевания АС  $8,7 \pm 0,9$  года, АГ -  $2,8 \pm 0,2$  года. Критериями исключения из исследования явились: высокая и очень высокая активность АС, серопозитивные артропатии, наличие других артритов или артропатий, наличие осложнений АС, АГ III степени, эндокринные заболевания, пороки сердца, ИБС, хроническая обструктивная болезнь легких, туберкулез, болезни печени и почек.

Активность АС определялась по Батскому индексу BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и индексу активности ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score). Первая степень активности АС регистрировалась у 4 (11,4%) больных, вторая степень – у 31 (88,6%) больных. Функциональный класс (ФК) определялся по индексам для определения функциональных нарушений BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Functional Index) и BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index). Обследование показало, что ФК I наблюдался у 5 (7,1%) больных с АС, ФК II – у 21 (29,9%), ФК III - у 11 (15,7%).

Диагноз АГ основывался на рекомендациях Российского кардиологического общества по диагностике и лечению артериальной гипертонии (2010) и критериях, рекомендованных ESH/ESC (2013), с учетом анамнеза, уровней систолического и диастолического АД и оценкой общего сердечно-сосудистого риска.

Степень АГ выставлялась на основании офисного измерения АД. У больных данной клинической группы при офисном измерении АД регистрировались показатели САД

159,7±4,6 мм рт. ст., ДАД 95,46±2,9 мм рт. ст. Первая степень АГ наблюдалась у 17 (48,6%) больных, вторая степень АГ регистрировалась у 18 (51,4%) исследуемых.

Частота сердечных сокращений (ЧСС) исходно у больных АС и АГ составила 82,0±6,1 удара в минуту, на фоне включения в базисную противовоспалительную терапию периндоприла - ЧСС 70,4±4,9 удара в минуту.

В нашем исследовании оценивались факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе курение, избыточная масса тела, гиподинамия, стресс. По анамнестическим данным выявлен отягощенный семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний у 11 (31,4%) больных. Курильщиками были 12 (34,3 %) пациентов.

Избыточная масса тела отмечалась у 10 (28,6%) больных. Степень ожирения определяли по критериям Всемирной организации здравоохранения. Выявлено, что ожирение 1 стадии наблюдалось у 5 (14,3%) больных, ожирение 2 стадии - у 1 (2,9%) больного.

Необходимо отметить, что у исследуемых до назначения антигипертензивной терапии нарушение функции почек по результатам расчёта скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ выявлено не было. СКФ у больных данной клинической группы исходно составила 92,1± 1,9 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>.

Всем больным АС и АГ, помимо базисной терапии по основному заболеванию, был назначен гипотензивный препарат периндоприла аргинин («Престариум А», фирма Servier, Франция) в дозе 5 мг в сутки. Необходимо отметить, что ранее больные лечение антигипертензивными препаратами не получали. Сроками контрольного клинического осмотра были 2, 4, 6 и 8-я недели наблюдения. В эти периоды оценивали переносимость и побочные эффекты препаратов. Через 8 недель проводилось контрольное обследование. По основному заболеванию АС не происходило смены терапии и коррекции доз за 3 месяца до исследования и в течение срока наблюдения.

Выбор препарата соответствует рекомендациям EULAR, так как ингибиторы АПФ являются средствами первой линии и, как правило, самыми назначаемыми препаратами, по данным фармакоэпидемиологических исследований, за счет их противовоспалительных эффектов.

Длительность приема и режим дозирования препарата согласованы с этическим комитетом г. Тюмени, с учетом молодого возраста исследуемых, впервые выявленной АГ, отсутствия ранее гипотензивного лечения, низкого уровня суммарного сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE.

Исходно и по истечении периода наблюдения всем исследуемым проводилось суточное амбулаторное мониторирование артериального давления, эхокардиографическое

исследование.

Суточное амбулаторное мониторирование АД выполнялось с использованием автоматизированного прибора системы BPLab, Россия. Перед началом исследования проводились контрольные измерения АД методом Короткова. На протяжении дня прибор для суточного мониторинга артериального давления регистрировал результаты каждые 15 минут, в период ночного отдыха артериальное давление измерялось каждые 30 минут. Во время мониторирования больным выдавался специальный дневник, где фиксировались данные о самочувствии, физической активности, психоэмоциональных нагрузках, применяемых препаратах, время сна и бодрствования. Через 24 часа с момента фиксации аппарата на тело больного с помощью дешифратора проводили оценку полученных данных с использованием следующих показателей: средние значения уровней САД и ДАД во время бодрствования и сна: САДд, ДАДд и САДн, ДАДн, мм рт. ст. (д - день, н - ночь), вариабельность АД (Var, %), индексы времени гипертонии для САД и ДАД (%), степень ночного снижения (СНС, %), величина утреннего подъема АД (ВУП, мм рт. ст.) и скорость утреннего подъема (СУП, мм рт. ст./час) для САД и ДАД.

Больным, принимавшим участие в исследовании, проводилась эхокардиография на эхокардиографе Phillips HD 11 (США) в М- и В-режимах. Доплерэхокардиография представлена в трех режимах: постоянно-волновом, импульсно-волновом и цветовом. Для изучения систолической функции левого желудочка (ЛЖ) по данным эхокардиографического исследования рассчитывались показатели: конечный диастолический диаметр ЛЖ (КДД, см), конечный систолический диаметр ЛЖ (КСД, см); толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖд, см) и межжелудочковой перегородки (ТМЖПд, см) в диастолу, индекс ММЛЖ (ИНММ, г/м<sup>2</sup>), конечный систолический (КСО, мл) и диастолический (КДО, мл) объемы ЛЖ, ударный (УО, мл) и минутный (МО, л/мин) объемы ЛЖ, фракция изгнания (ФИ, %) и степень укорочения ЛЖ (% S, %). В импульсно-волновом доплеровском режиме проводился анализ следующих параметров кровотока в диастолу: E, м/с – пиковая скорость раннего диастолического наполнения; A, м/с - пиковая скорость предсердного диастолического наполнения; E/A - отношение скоростей E/A; DT, мс - время замедления потока в фазу раннего наполнения; IVRT, мс - время изоволюмического расслабления.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы SPSS for Windows (версия 15) с использованием методов вариационной статистики, характер распределения данных оценивали с использованием критериев Колмогорова – Смирнова. Результаты исследования представлены в виде  $M \pm m$ . Достоверность динамики показателей определялась при помощи парного t-критерия Стьюдента. Достоверность разности между

выборочными долями исследовали по точному критерию Фишера. Достоверными были различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждения.** У больных данной клинической группы отмечалось повышение средних значений, индексов времени и уменьшение степени ночного снижения АД исходно. Стоит обратить внимание, что у обследуемых больных наблюдалось нарушение суточного ритма АД для САД и ДАД в виде типа кривой night-peaker и non-dipper. Динамика параметров суточного амбулаторного мониторинга АД в результате терапии периндоприлом продемонстрирована в таблице 1. Отмечено снижение САДд ( $p < 0.001$ ), ДАДд ( $p < 0.001$ ), САДн ( $p < 0.001$ ), ДАДн ( $p < 0.001$ ), уменьшение индексов времени АД за день ( $p < 0.001$ ) и ночь ( $p < 0.001$ ), то есть выявлено снижение нагрузки давлением.

Выявлено уменьшение вариабельности диастолического АД в ночные часы ( $p < 0.05$ ). В исследовании регистрировалось увеличение СНС САД ( $p < 0.01$ ) и ДАД ( $p < 0.05$ ), уменьшение СУП САД ( $p < 0.01$ ) и СУП ДАД ( $p < 0.01$ ). Достоверных изменений ВУП АД не отмечалось.

Таким образом, из вышеизложенного следует, что терапия периндоприлом обеспечивает антигипертензивный эффект в виде снижения средних значений САД и ДАД, уменьшения нагрузки систолическим и диастолическим АД в течение суток, снижения скорости утреннего подъема АД у больных АС с наличием АГ. Стоит отметить, что на фоне терапии периндоприлом у больных зарегистрирована тенденция к увеличению степени ночного снижения АД.

В группе больных АС, имевших АГ и получавших периндоприл, отмечалась положительная динамика эхокардиографических показателей в виде тенденции к уменьшению ТЗСЛЖд ( $p < 0.001$ ), ТМЖПд ( $p < 0.001$ ), 2 Н/Д ЛЖ ( $p < 0.01$ ) (табл. 2). В исследовании также наблюдалась тенденция к уменьшению ММЛЖ ( $p < 0.001$ ) и ее индекса ( $p < 0.001$ ). В данной группе отмечалось уменьшение диаметров ЛЖ: КСД ( $p < 0.001$ ), КДД ( $p < 0.01$ ) и объемов ЛЖ: КСО ( $p < 0.01$ ), КДО ( $p < 0.01$ ). В нашем исследовании показано увеличение ФИ ЛЖ ( $p < 0.001$ ) и  $\% \Delta S$  ЛЖ ( $p < 0.01$ ), что свидетельствовало об улучшении систолической функции ЛЖ.

Таблица 1

Результаты показателей суточного амбулаторного мониторинга АД у обследованных больных на фоне лечения периндоприлом

Показатели	До лечения, n=35	После лечения, n=35
САДд, мм рт. ст.	145.7 ± 1.8	129.9 ± 1.8***
ДАДд, мм рт. ст.	90.5 ± 1.7	82.4 ± 2.2***

САДн, мм рт. ст.	141.6 ± 2.6	122.2 ± 3.2***
ДАДн, мм рт. ст.	84.5 ± 1.9	74.9 ± 2.3***
Индекс времени САДд, %	64.7 ± 5.5	26.1 ± 4.9***
Индекс времени ДАДд, %	50.5 ± 5.3	29.6 ± 5.4***
Индекс времени САДн, %	88.2 ± 3.9	44.6 ± 7.2***
Индекс времени ДАДн, %	85.9 ± 4.4	60.1 ± 6.3***
ВАР САДд, мм рт. ст.	12.3 ± 0.4	12.4 ± 0.5
ВАР ДАДд, мм рт. ст.	8.8 ± 0.2	9.3 ± 0.3
ВАР САДн, мм рт. ст.	10.9 ± 0.7	10.1 ± 0.7
ВАР ДАДн, мм рт. ст.	8.6 ± 0.3	7.5 ± 0.5*
СНС САД, %	3.1 ± 1.4	6.6 ± 1.3**
СНС ДАД, %	6.7 ± 1.7	8.6 ± 1.3*
ВУП САД, мм рт. ст.	40.8 ± 2.7	40.5 ± 1.9
ВУП ДАД, мм рт. ст.	31.1 ± 1.5	27.6 ± 1.3
СУП САД, мм рт. ст./ч	18.9 ± 0.9	14.9 ± 2.2**
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	10.6 ± 3.9	6.6 ± 2.1**

Примечание. Здесь и далее достоверность различий по отношению к исходным значениям: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ .

Таблица 2

Динамика эхокардиографических параметров у обследованных больных на терапии периндоприлом

Показатели	До лечения, n=35	После лечения, n=35
КСД, см	2.84 ± 0.06	2.65 ± 0.05***
КДД, см	4.63 ± 0.08	4.55 ± 0.07**
ТМЖПд, см	1.24 ± 0.03	1.19 ± 0.02***
ТЗСЛЖд, см	1.14 ± 0.02	1.08 ± 0.02***
ММЛЖ, г	239.12 ± 9.44	214.73 ± 7.66***
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	134.16 ± 5.12	121.07 ± 4.23***
2 Н/D	0.51 ± 0.01	0.44 ± 0.01**
КСО, мл	32.57 ± 1.56	26.77 ± 1.23**
КДО, мл	102.9 ± 3.8	96.1 ± 3.5**
ФИ, %	68.28 ± 1.01	72.12 ± 0.84***
%ΔS, %	38.4 ± 0.8	41.5 ± 0.7**
УО, мл	70.3 ± 2.8	69.9 ± 2.7

МО, л/мин	5.4 ± 0.2	5.3 ± 0.2
-----------	-----------	-----------

Примечание: \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001.

В результате проведенного лечения периндоприлом обнаружена тенденция к улучшению параметров диастолы ЛЖ: увеличение Елж (p<0.001) и отношения Е/Алж (p<0.001), снижение Алж (p<0.001), уменьшение DTлж (p<0.001) и IVRTлж (p<0.01), а также улучшение показателей диастолы ПЖ: повышение Епж (p<0.01) и отношения Е/Апж (p<0.01), уменьшение Апж (p<0.01), DTпж (p<0.001), IVRTпж (p<0.01) (табл. 3).

Вышеуказанное демонстрирует, что у больных АС с наличием АГ, получавших в качестве антигипертензивной терапии периндоприл, происходит улучшение параметров систолической и диастолической функции желудочков сердца.

Таблица 3

Показатели диастолы желудочков сердца у обследуемых больных, получавших периндоприл

Показатели	До лечения, n=35	После лечения, n=35
Е лж, м/с	0.79 ± 0.04	0.91 ± 0.04***
А лж, м/с	0.88 ± 0.06	0.69 ± 0.03***
Е/А лж	0.95 ± 0.05	1.27 ± 0.06***
DT лж, мс	233.6 ± 15.5	169.2 ± 11.7***
IVRT лж, мс	103.5 ± 3.8	94.3 ± 2.7**
Е пж, м/с	0.58 ± 0.01	0.59 ± 0.01**
А пж, м/с	0.50 ± 0.01	0.45 ± 0.01**
Е/А пж	1.15 ± 0.04	1.33 ± 0.04**
DT пж, мс	227.3 ± 18.9	174.7 ± 10.3***
IVRT пж, мс	90.53 ± 3.01	86.17 ± 2.65**

Примечание: \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001.

## Выводы

1. Включение в базисную терапию периндоприла больным АС в сочетании с АГ способствует уменьшению средних значений и индексов времени АД на протяжении суток, вариабельности ДАД за ночь, увеличению степени ночного снижения АД и уменьшению скорости утреннего подъема АД, как систолического, так и диастолического.

2. У больных АС и АГ включение в базисную терапию периндоприла формирует тенденцию к улучшению функционирования параметров желудочков сердца в виде уменьшения гипертрофии ЛЖ, повышения систолической функции ЛЖ, улучшения

показателей диастолической функции желудочков сердца.

### Список литературы

1. Праскурничий Е.А., Потешкина Н.Г. Артериальные гипертензии при системных васкулитах: клинические особенности и принципы патогенетической терапии. Часть II. Возможности оптимизации антигипертензивного лечения // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2013. - Т. 9. - № 6. - С. 672-677.
2. Взаимосвязь между поражением сердца и другими клиническими проявлениями анкилозирующего спондилита / А.А. Годзенко, А.Г. Бочкова, О.А. Румянцева и др. // Научно-практическая ревматология. - 2010. - № 5. - С. 32-36.
3. Ребров А.П., Гайдукова И.З., Поддубный Д.А. Кардиоваскулярная патология у больных анкилозирующим спондилитом // Научно-практическая ревматология. - 2012. - № 51 (2). - С. 100-105.
4. Cardiovascular profile in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis / S. Mathieu, L. Gossec, M. Dougados, M. Soubrier // Arthritis Care Res (Hoboken). - 2011. - Vol. 63 (4). - P. 557-563.
5. Charles-Schoeman C. Cardiovascular disease and rheumatoid arthritis: an update // Curr Rheumatol Rep. - 2012. – Vol. 14 (5). - P. 455-462.
6. Risk of premature cerebrovascular disease in patients with ankylosing spondylitis / X. Zhang, R. Liu, J. Wang et al. // Acta Reumatol. Port. - 2016. - Vol. 15. - № 5. - P. 153-158.
7. Tyrrell J.S., Redshaw C.H. Physical activity in ankylosing spondylitis: evaluation and analysis of a health tool // J. Innov. Health Inform. - 2016. - Vol. 23. - № 2. - P. 169-179.