

Л.І. Рудюк

Науково-дослідний інститут  
проблем військової  
медицини Збройних Сил  
України, Ірпінь Київської  
області

## ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ПРИ РЕВМАТОЇДНОМУ АРТРИТІ

*Ревматоїдний артрит — хронічне аутоімунне захворювання з доказово високим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань. У статті наведено сучасні дані про патогенез та принципи лікування артеріальної гіпертензії у хворих на ревматоїдний артрит.*

**Ключові слова:** ревматоїдний артрит, артеріальна гіпертензія, артеріальний тиск, антигіпертензивна терапія.

### ВСТУП

Дослідження, проведені протягом останніх років, свідчать про підвищення серцево-судинної смертності при ревматоїдному артриті (РА) на 60% порівняно із загальною популяцією (метааналіз 17 проспективних досліджень, усього 92 тис. хворих) [1]. Підвищення артеріального тиску (АТ) належить до найбільш вагомих факторів ризику серцево-судинних подій. Наявність артеріальної гіпертензії (АГ) у хворих на РА асоціюється зі збільшенням вираженості субклінічних проявів атеросклерозу сонних артерій та є одним із основних незалежних предикторів серцево-судинних ускладнень (відносний ризик становить від 1,49 до 4,3). Частота розвитку АГ при РА може коливатися від 18 до 70,5% [2, 3, 4]. Так, результати популяційного дослідження (280 тис. хворих на РА та 113 тис. осіб без ревматичних захворювань) свідчать про достовірне підвищення частоти розвитку АГ у пацієнтів із РА (34 та 23% відповідно). Поширеність АГ зростає зі збільшенням тривалості РА. При тривалості захворювання <5 років на АГ страждають 33% пацієнтів, при тривалості >10 років — 48% хворих віком до 60 років [5].

У сучасній науковій літературі дискутується питання щодо взаємозв'язку між активністю РА та рівнем АТ. У своїх дослідженнях V.F. Panoulas та співавтори не виявили залежності між активністю і тяжкістю захворювання з АТ. В інших дослідженнях зазначено, що АГ спостерігається достовірно частіше у хворих із високою активністю РА, ніж із низькою (61,8 та 18% відповідно). З високою активністю РА та системними проявами пов'язують розвиток ізольованої систолічної АГ, яка є найбільш несприятливою щодо розвитку серцево-судинних ускладнень [5].

До можливих причин підвищення АТ при РА відносять хронічне запалення, аутоімунні та метаболічні порушення, застосування протиревматичних препаратів із потенційно гіпертензивними ефектами (нестероїдні протизапальні препарати, глюкокортикостероїди (ГКС), базисні протизапальні препарати) [2].

### ПАТОГЕНЕЗ

Підвищення рівня С-реактивного білка (СРБ) та інших протеїнів гострої фази запалення є незалеж-

ним предиктором розвитку АГ [6]. Запалення судинної стінки призводить до зниження її еластичності, а збільшення ригідності закономірно призводить до підвищення АТ.

СРБ, зв'язуючись із ліпопротеїдами низької щільності, підвищує активність Т- і В-лімфоцитів, запускає перекисне окиснення ліпідів, індукує експресію молекул адгезії клітин на мембрані ендотеліальних клітин, стимулює міграцію та проліферацію гладко-м'язових клітин [7, 8].

Гіперпродукція СРБ підвищує експресію рецепторів ангіотензину II (АТ II), що призводить до гіперактивності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) та підвищення АТ. Разом з тим підвищення АТ призводить до механічного пошкодження артеріальної стінки, розвитку ендотеліальної дисфункції та активації гуморальних факторів [2, 8].

Доведено, що важливу роль у розвитку АГ відіграють Т-клітини. Т-лімфоцити містять АТ<sub>1</sub>-рецептори. АТ II стимулює проліферацію Т-клітин, у результаті збільшується продукція прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлини (ФНП), інтерлейкіну (ІЛ)-1 $\beta$ , ІЛ-6) [9]. Підвищення концентрації ФНП, ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-6 призводить до порушень нейросекреції у вентромедіальних ядрах гіпоталамусу, викликаючи гіперкортизолемію з подальшим розвитком синдрому інсулінорезистентності [10].

Доведено, що гіперурикемія суттєво впливає на розвиток АГ у хворих на РА. Зростання рівня сечової кислоти призводить до ураження ниркових клубочків та каналців, що сприяє активації РААС та підвищенню АТ [11].

Більшість препаратів, які застосовуються для лікування РА, можуть викликати АГ (нестероїдні та базисні протизапальні препарати, ГКС). Однією із основних проблем у ревматології є необхідність одночасного застосування гіпотензивних і нестероїдних протизапальних препаратів, оскільки блокада циклооксигенази призводить до зниження синтезу судиннорозширювальних простагландинів та простагліну. Внаслідок цього зменшується синтез та ефект натрійуретичних пептидів, збільшується утворення вазопресину, що, у свою чергу, супроводжується затримкою рідини та спазмом судин. Це призводить до гіперактивності РААС та симпатико-адреналової системи і підвищення АТ [12].

Тривале (>6 міс) застосування ГКС у середніх дозах ( $\geq 7,5$  мг/добу) при РА асоціюється з більш високою частотою розвитку АГ порівняно із хворими, які не використовують препарати цієї групи або приймають у низьких дозах протягом короткого часу. Патогенез АГ на фоні прийому ГКС вивчений недостатньо. Відзначено підвищення концентрації кортизолу у плазмі крові та сечі хворих на АГ, що свідчить про гіпертензивну дію цього гормону при пероральному застосуванні. ГКС підвищують рівень норадреналіну та кількість  $\alpha_1$ -адренорецепторів, що призводить до підвищення чутливості периферичних судин до адренергічних стимулів. ГКС можуть підвищувати продукцію АТ II клітинами жирової тканини та пригнічувати продукцію простагландинів, що призводить до затримки натрію і збільшення циркулюючого об'єму крові. Розвиток АГ може виникати внаслідок активації кортизолом мінералокортикоїдних рецепторів у нирках, що безпосередньо приводить до підвищення резистентності артеріальної стінки [2].

### ЛІКУВАННЯ АГ ПРИ РА

Лікування АГ при РА має ряд особливостей. Вибір антигіпертензивних препаратів (АГП) необхідно проводити в контексті з антиревматичною терапією, оскільки більшість препаратів, які застосовують для лікування РА, можуть спричиняти АГ.

Основна мета лікування АГ при РА — максимальне зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень. Для вирішення цього завдання необхідно не лише знизити АТ до цільового рівня, але й відкоригувати всі модифіковані фактори ризику, запобігти прогресуванню уражень органів-мішеней, а також лікувати супутні захворювання. Високий ризик розвитку серцево-судинних ускладнень при РА є вагомим показанням для раннього призначення АГП.

Препаратами вибору для лікування АГ у хворих, які тривало застосовують нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), є блокатори повільних кальцієвих каналів (БПКК). Доведено, що на фоні прийому НПЗП знижується ефективність усіх основних гіпотензивних препаратів, крім БПКК, оскільки їх дія на пряму не пов'язана із впливом на каскад синтезу простагландину та судиннорозширювальних пептидів. БПКК займають важливе місце в лікуванні АГ у хворих на РА. Вони ефективні, безпечні в лікуванні пацієнтів із АГ, позитивно впливають на прогноз та сповільнюють прогресування атеросклерозу (дослідження INSIGHT, VHAS, ELSA). Ефективність цієї групи препаратів пов'язана з пригніченням окисного стресу (збільшення продукції оксиду азоту) та протизапальною дією (ніфедипін пролонгованої дії, амлодипін, лацидипін) [13, 14]. БПКК метаболічно нейтральні, тому їх можна призначати при метаболічному синдромі та цукровому діабеті, вони також сприяють стиханню симптомів при хворобі/синдромі Рейно [15].

Для хворих на РА плейотропні ефекти інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту та блокаторів рецепторів АТ II мають особливе

значення, оскільки завдяки їм ці препарати можуть не лише знижувати ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, але й позитивно впливати на перебіг РА, зменшуючи активність і ступінь прогресування захворювання [16, 17]. Зазначені групи препаратів мають перевагу при лікуванні АГ у хворих на РА, у зв'язку з наявністю у них гіперсимпатикотонії, яка виникає в результаті гіперактивності РААС [18]. Також блокатори рецепторів АТ II підвищують чутливість периферичних тканин до інсуліну та запобігають розвитку цукрового діабету II типу, тому їх доцільно призначати хворим із супутніми факторами ризику захворювання серця та метаболічними порушеннями [19].

Нові блокатори  $\beta$ -адренорецепторів третього покоління (небіволлол, карведилол, бісопролол, метопролол) виявляють високу кардіоселективність, зменшують перекисне окиснення ліпідів, покращують залежну від ендотелію вазодилатацію в результаті підвищення концентрації оксиду азоту і знижують рівень загального холестерину, тригліцеридів, глюкози, СРБ [20]. Тому блокатори  $\beta$ -адренорецепторів нового покоління можна застосовувати для корекції АТ у хворих на РА.

Основним методом профілактики дестабілізації АГ слід вважати адекватний контроль АТ у хворих, які приймають НПВП, і своєчасне призначення чи корекцію антигіпертензивної терапії. Препаратами вибору для лікування АГ у хворих, які тривало застосовують НПЗП, є БПКК. Серед НПЗП у пацієнтів з АГ слід надавати перевагу препаратам, які якнайменше впливають на АТ.

Таким чином, дані літератури свідчать про високу частоту розвитку АГ при РА, що зумовлює необхідність проведення агресивного скринінгу та ретельного контролю АТ. Тому проведення проспективних досліджень щодо вивчення особливостей лікування АГ та переваг різних класів АГП для профілактики серцево-судинних ускладнень у хворих на РА на сьогодні є актуальним.

### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Meune C., Touze E., Trinquart L. et al. (2009) Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology*, 48(10): 1309–1313.
2. Panoulas V.F., Metsios G.S., Pace A.V. et al. (2008) Hypertension in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 47: 1286–1298.
3. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Писарев В.В. и др. (2009) Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний при ревматоидном артрите. *Науч.-практ. ревматол.*, 3: 4–11.
4. Аршин Е. В. (2005) Эпидемиология артериальной гипертензии у больных ревматоидным артритом. *Науч.-практ. ревматол.*, 5: 23–26.
5. Никитина Н.М., Ребров А.П. (2009) Артериальная гипертензия у больных ревматоидным артритом. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 3: 67–70.
6. Sesso H., Buring J., Rifai N. et al. (2003) C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *J. A. M. A.*, 290(22): 2945–2951.
7. Montecucco F., Mach F. (2009) Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Rheumatology*, 48: 11–22.
8. Savoia C., Schiffrin E. L. (2007) Reduction of C-reactive protein and the use of antihypertensive. *Vase. Hlth Risk Manage.*, 3(6): 975–983.

9. Guzik T.J., Hoch N.E., Brown K.A. et al. (2007) Role of the T cell in the genesis of angiotensin II – induced hypertension and vascular dysfunction. *J. Exp. Med.*, 204: 2449–2460.
10. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. (2010) Кардиоваскулярні фактори ризику при ревматических захворюваннях: зв'язок з воспалением. *Consilium Medicum.*, 2: 112–118.
11. Елисеєв М.С., Барскова В.Т., Ильиных Е.В. и др. (2005) Синдром инсулинорезистентности и подагра: исторический аспект и современное состояние проблемы. *Клин. геронтол.*; 11(4): 30–41.
12. Han C., Robinson D.W., Hackett M.K. et al. (2006) Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol.*, 33: 2167–2172.
13. Yoshii T., Iwai M., Li Z. et al. (2006) Regression of atherosclerosis by amlodipine via anti-inflammatory and anti-oxidative stress actions. *Hypertens. Res.*, 29(6): 457–466.
14. Shurtz-Swirski R., Farah R., Sela S. et al. (2006) The effect of calcium channel blocker lercanidipine on lowgrade inflammation parameters in essential hypertension patients. *Harefuah*, 45(12): 895–899.
15. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. (2009) Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС.
16. Flammer A.J., Sudano I., Hermann F. et al. (2008) Angiotensin-converting enzyme inhibition improves vascular function in rheumatoid arthritis *Circulation*, 117: 2262–2269.
17. Hall F.C., Dalbeth N. (2005) Disease modification and cardiovascular risk reduction: two sides of the same coin. *Rheumatology*, 44: 1473–1482.
18. Новикова Д.С., Попкова Т.В., Лисицина Т.А. и др. (2010) Перспективы определения вариабельности ритма сердца при ревматоидном артрите и системной красной волчанке. *Вестн. РАМН*, 9: 23–34.
19. Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. (ред.) (2007) Кардіологія: Нац. руководство. М.: Гэотар-Медиа.
20. Ситникова М.Ю., Іванов С.Г., Хмельницька К.А. (2009) Плейотропні ефекти β-адреноблокаторів в терапії серцево-судинних захворювань: вплив на перекисне окислення ліпідів, свойства ендотеліа і еволюцію атеросклероза. *Кардіологія*, 6: 61–66.

## ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Л.И. Рудюк

**Резюме.** Ревматоидный артрит — хроническое аутоиммунное заболевание с доказано высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. В статье наведены современные данные о патогенезе и принципах лечения артериальной гипертензии у больных ревматоидным артритом.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, артериальная гипертензия, артериальное давление, антигипертензивная терапия.

## PECULIARITIES OF TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION IN RHEUMATOID ARTHRITIS

L.I. Rudyuk

**Summary.** Rheumatoid arthritis is a chronic autoimmune disease with a proved high risk of cardiovascular diseases. Modern principles of pathogenesis and treatment of arterial hypertension in patients with rheumatoid arthritis are presented in the article.

**Key words:** rheumatoid arthritis, arterial hypertension, arterial pressure, antihypertensive therapy.

### Адреса для листування:

Рудюк Людмила Іванівна  
08200, Київська область, Ірпінь, 11-та лінія, 1  
Науково-дослідний інститут проблем  
військової медицини Збройних Сил України

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### На шляху подолання ЮРА

Підготовлено І.Б. Щербак  
за матеріалами [www.moz.gov.ua](http://www.moz.gov.ua)

24 квітня 2012 р. за ініціативою МОЗ України та громадського об'єднання батьків дітей, хворих на ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА), «Радість руху» відбулося засідання круглого столу на тему: «Ювенільний ревматоїдний артрит: можливості та проблеми у доступі до лікування», мета якого — обговорення оптимальних шляхів лікування пацієнтів з цією рідкісною хворобою.

ЮРА — системне запальне захворювання (розпочинається у віці до 16 років) сполучної тканини з переважною локалізацією процесу в опорно-руховому апараті, в основі якого лежить дисфункція імунної системи, виражена аутоагресія, що веде до розвитку патологічних імунних реакцій.

Як зазначив головний дитячий кардіоревматолог МОЗ України Олександр Волосовець, вплив на дитячий організм новітніх препаратів для лікування цієї недуги не вивчений ніде у світі на достатньому рівні, тому в Україні й досі не розгорнута широка діяльність щодо впровадження цього лікування. «Останні розробки вчених (біологічні агенти), які застосовуються для полег-

шення симптомів хвороби, мають і досі невивчений вплив на організм людини. Тому в Україні з обережністю ставляться до його масового впровадження в лікуванні хворих, до того ж усі вони мають досить тяжкі побічні дії з утворенням злоякісних пухлин та ураженням внутрішніх органів», — підкреслив фахівець.

Учасник зустрічі Ярина Бойко поділилася позитивними досвідом лікування цих дітей на Львівщині, де місцева влада бере на себе більшу частину витрат.

Керівник відділення дитячої ревматології Науково-дослідного інституту ревматології РАМН Ірина Нікішина доповіла, що на початковій стадії лікування в Росії 75% витрат бере на себе держава в межах обов'язкового медичного страхування. До подальшого лікування долучаються благодійні фонди та волонтери.

Підсумовуючи заступник директора Департаменту охорони материнства, дитинства та санаторного забезпечення МОЗ України Альона Терещенко, підкреслила необхідність інформування батьків про симптоми захворювання для ранньої діагностики та створення реєстру хворих. Також важливим є удосконалення стандартного лікування ЮРА, реабілітації та санаторно-курортного лікування.