

УДК 616.12-008.331.1-085.225.2:616.72-002.77

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ АМЛОДИПИНОМ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРТЕНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ II СТАДИИ В СОЧЕТАНИИ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Самородская Н.А.

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России», Краснодар, e-mail: docsam@mail.ru

Изучено изменение регуляторно-адаптивных возможностей организма у больных гипертонической болезнью (ГБ) II стадии в сочетании с ревматоидным артритом (РА) под влиянием амлодипина методом сердечно-дыхательного синхронизма. 1-ю (контрольную) группу составили 44 больных ГБ II стадии без признаков РА. 2-ю группу составили 12 больных, 3-ю группу – 11 больных с ГБ II стадии в сочетании с РА, достигшие состояния медикаментозной ремиссии. Всем пациентам назначена монотерапия амлодипином в индивидуально подобранных дозах (средняя доза $8,4 \pm 0,8$ мг/сут). Исходно и через 1, 3 и 6 месяцев монотерапии выполнены: суточное мониторирование артериального давления, ЭХОКГ, проба сердечно-дыхательного синхронизма. Анализ основных показателей сердечно-дыхательного синхронизма позволил выявить индивидуальную неоднородность и разнонаправленность как исходного состояния пациентов, так и реакции их регуляторно-адаптивных систем на лечение амлодипином.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сердечно-дыхательный синхронизм, регуляторно-адаптивный статус, амлодипин

OPTIMIZATION OF AMLODIPINE IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION STAGE II COMBINED WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Samorodskaya N.A.

HBOU VPO «Kuban State Medical University», Krasnodar, e-mail: docsam@mail.ru

The change in regulatory – adaptive capacity of the organism in patients with essential hypertension (EH) II stage, combined with rheumatoid arthritis (RA) under the influence of amlodipine, a method of cardio-respiratory synchronization (CRS). 1st (control) group consisted of 44 patients with EH stage II, with no signs of RA. Group 2 made – 12 patients, the third group – 11 patients with EH stage II in combination with RA, who have reached the state of medical remission. All patients assigned to amlodipine monotherapy in individually selected doses (average dose of $8,4 \pm 0,8$ mg/day). At baseline and after 1, 3 and 6 months of monotherapy followed: ambulatory blood pressure monitoring, echocardiography, CRS samples. Analysis of key indicators CRS revealed individual heterogeneity and omni directional, as the source of the patient, and the reaction of their regulatory and adaptive systems to treatment with amlodipine.

Keywords: hypertension, cardiovascular respiratory synchronism, regulatory and adaptive status, amlodipine

В настоящее время применение антагонистов кальция (АК) в лечении гипертонической болезни (ГБ) является стандартом, и данная группа препаратов входит в число препаратов первой линии терапии [13]. Среди АК особое место занимает амлодипин – препарат дигидропиридинового ряда III поколения, он блокирует медленные кальциевые каналы (каналы L-типа) и препятствует внутриклеточной гиперкальциемии и сокращению гладкомышечной клетки, оказывая сосудорасширяющее действие. Особые проблемы возникают при сочетании ГБ с другими заболеваниями, которые сами могут влиять на вегетативную и стресс-лимитирующие системы, определяющие тяжесть и направленность всех органных изменений при ГБ [11]. В указанном аспекте значим ревматоидный артрит (РА), являющийся хроническим деструктивным воспалительным заболеванием суставов с возможным вовлечением в процесс внутренних органов и негативным влиянием на состояние сердечно-сосудистой системы, качество и продолжительность жизни па-

циентов [6]. Традиционно эффективность антигипертензивной терапии оценивается по динамике артериального давления (АД), некоторых морфометрических и метаболических параметров, а также клинической переносимости и частоте побочных и нежелательных явлений. Однако воздействие различных фармакологических групп антигипертензивных препаратов (АГП) на функциональное состояние организма может существенно отличаться у каждого конкретного больного. По данным литературы в настоящее время недостаточно сведений об изменении регуляторно-адаптивных возможностей организма у больных ГБ под влиянием АГП, что, несомненно, представляет научный и практический интерес. Указанные факты обосновывают необходимость поиска объективных методов контроля за регуляторно-адаптивными изменениями в организме на фоне антигипертензивной терапии. Одним из наиболее адекватных и объективных количественных методов, позволяющих исследовать и оценить комплексное взаимодействие вегета-

тивных составляющих нейро-гуморальной регуляции организма в целом может стать проба сердечно-дыхательного синхронизма (СДС). Принципиальным отличием, нового методологического подхода к оценке уровня адаптации является использование комплексной реакции двух важнейших вегетативных функций – дыхательной и сердечной [7].

Целью исследования явилась оценка влияния амлодипина на регуляторно-адаптивный статус у пациентов с гипертонической болезнью II стадии в сочетании с ревматоидным артритом.

Материалы и методы исследования

После получения письменного информированного согласия 1-ю (контрольную) группу составили 44 больных ГБ II стадии (24 женщины и 20 мужчин) в возрасте $54,3 \pm 6,4$ года (диагноз ГБ верифицировали в соответствии с рекомендациями ВНОК 2007 г.) без признаков РА или другой суставной патологии, требующей применения лекарственных препаратов; 2-ю группу составили 12 больных (9 женщин и 3 мужчин), 3-ю группу – 11 (8 женщин и 3 мужчин) больных с ГБ II стадии в сочетании с РА, достигших состояния медикаментозной ремиссии (вне стадии обострения), (верификация диагноза РА, степени активности и рентгенологической стадии проводилась на основании диагностических критериев Американской ревматологической ассоциации (АРА) 1987 г. и классификации РА, утвержденной Пленумом Ассоциации ревматологов России (АРР) в 2007 г.), сопоставимые по полу и возрасту. Продолжительность заболевания РА составляла в среднем $7,1 \pm 2,3$ года, диагноз ГБ у пациентов 2-й и 3-й групп был верифицирован до постановки диагноза РА. Антигипертензивная терапия (АГТ) пациентам всех групп проводилась с применением АК амлодипином (Нормодипин, Gedeon Richter Ltd., Венгрия) в индивидуально подобранных дозах (средняя доза $8,4 \pm 0,8$ мг/сут.). В исследовании включали только тех пациентов, которые не принимали регулярно АГТ (с отсутствием приема пролонгированных препаратов не менее 2 недель и препаратов короткого действия не менее 2 дней) с оценкой офисного и суточного АД. В качестве базисной терапии РА использованы: метотрексат в обеих группах в индивидуально подобранных дозах (средняя доза $18,78 \pm 0,9$ мг/нед) и НПВС, в основном нимесулид (средняя доза $72,4 \pm 1,2$ мг/сут), который назначался в режиме «по требованию». При недостаточной эффективности метотрексата согласно рекомендациям АРР пациентам 2-й группы назначался биологический агент инфликсимаб, а пациентам 3-й группы преднизолон. Инфликсимаб (способ применения и дозы выдерживались согласно рекомендациям производителя) вводился внутривенно, со скоростью не более 2 мл/мин в течение не менее 2 часов с использованием инфузионной системы, имеющей апирогенный фильтр. Разовая доза подбиралась из расчета 3 мг/кг. Введения повторялись через 2 и 6 недель после первого и далее каждые 8 недель (общее число введений составило от 6 до 12). Преднизолон – средняя суточная доза составляла $14,8 \pm 4,2$ мг/сут. Исходно и через 1, 3, 6 месяцев наблюдения пациентам всех групп выполнялись следующие обследо-

вания: суточное мониторирование АД (СМАД) на аппарате «МН СДП 2» (Россия), анализировались стандартные показатели [10]; эхокардиографическое (ЭХОКГ) на аппарате «АЛОКА SSD 5500» (Япония) датчиком 3,25 МГц по стандартной методике [12] для определения структурного и функционального состояния миокарда; проба СДС для оценки состояния регуляторно-адаптивного статуса (РАС) [8] на аппарате РНС МИКРО (Россия). Сущность исследования заключается в установлении синхронизации между заданным ритмом дыхания и сердцебиением при высокочастотном дыхании в такт вспышкам фотостимулятора. Анализировали минимальную границу диапазона – минимальная частота вспышек лампы фотостимулятора и соответственно частота дыхания в такт им, при которой впервые формировался СДС; максимальную границу диапазона – максимальный ритм дыхания в ответ на фотостимуляцию, при котором СДС еще проявлялся; диапазон синхронизации (ДС) – разница между синхронизированными частотами сердцебиения и дыхания на максимальной и минимальной границах СДС; длительность развития СДС на минимальной и максимальной границах диапазона в кардиоциклах, т.е. скорость развития СДС от начала пробы до устойчивого формирования СДС на минимальной и максимальной границах диапазона синхронизации. Рассчитывали индекс регуляторно-адаптивного статуса (ИРАС), интегрирующий два наиболее информативных параметра СДС: индекс РАС = $ДС/ДР \text{ мин}\cdot\text{гр}\cdot 100$, где ДС – диапазон синхронизации; ДР мин·гр. – длительность развития СДС на минимальной границе. Оценка результатов по шкале градации РАС в соответствии со значением ИРАС: высокие при ИРАС > 100; хорошие при ИРАС 99 – 50; удовлетворительные при ИРАС 49 – 25; низкие при ИРАС 24 – 10; неудовлетворительные при ИРАС < 9 [9]. Одновременно оценивали показатели variability ритма сердца (ВРС): среднее значение R-R интервалов (RRNN), SDNN – стандартное отклонение NN интервалов, коэффициент вариации ($CV = \text{СКО}/M \cdot 100$, где M – среднее значение интервалов RR), общая мощность спектра (Total Power-TP), равная сумме мощностей в диапазоне высокочастотных (HF), низкочастотных (LF) и очень низкочастотных (VLF) колебаний. Отдельно анализировали мощность волн низкой (LF, диапазон 0,15–0,04 Гц (6,5–25 с)), высокой (HF диапазон 0,4–0,15 Гц (2,5–6,5 с)) и очень низкой (VLF, диапазон 0,04–0,003 Гц (25–333 с)) частот и их нормализованные значения (удельная доля в общем спектре без очень низкочастотных колебаний), индекс централизации (ИЦ = $(HF + LF)/VLF$), индекс вагосимпатического взаимодействия (ИВСВ = LF/HF) [4]. В исследование не включали больных, не достигших целевого уровня АД, с острыми формами ИБС, симптоматической артериальной гипертонией, диагностированными нарушениями ритма и проводимости, перенесенными или имеющимися нарушениями мозгового кровообращения (геморрагический или ишемический инсульт, транзиторные ишемические атаки), наличием сахарного диабета 1 и 2 типов, ХСН выше I стадии II функционального класса, ревматическими или другими воспалительными заболеваниями любых органов, состояний эмоциональных и физических перегрузок, гематологических, онкологических заболеваний, принимающих психотропные или вегетокорректирующие препараты, наличие любых данных (клинических, лабораторных инструментальных), подтверждающих

присутствие у больных РА любых инфекций, онкологических заболеваний, острого или хронического гепатита, алкогольного поражения печени, выявление туберкулеза, аллергических реакций. Из исследования исключались также больные РА с сопутствующим нарушением функции почек, печени, амилоидозом, гломерулонефритом. Обработка полученных данных выполнена с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 (Stat Soft Inc, США). Распределение значений количественных признаков проверялось на нормальность с помощью одностороннего теста Колмогорова–Смирнова. Во всех случаях была установлена нормальность распределения. Описание количественных признаков выполнено с помощью среднего арифметического стандартного отклонения. Сравнение значений количественных признаков в группах выполнено с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок, качественных признаков – с помощью критерия Пирсона χ^2 . Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждения

Анализ основных показателей СДС и ВРС позволил выявить индивидуальную неоднородность как исходного состояния пациентов, так и реакции их регуляторно-адаптивных систем на фоне лечения амлодипином. В зависимости от спектральных составляющих волновой структуры сердечного ритма (соотношения LF/HF) мы условно выделили 3 группы пациентов. 1-я объединяла пациентов, в регуляции сердечного ритма которых преобладают признаки повышения активности симпатической составляющей (преобладание спектра LF, а LF/HF больше 1,05); 2-я – включающая пациентов с преобладанием парасимпатического звена регуляции (преобладание спектра HF, LF/HF меньше 0,95) и 3-я группа, характеризующаяся сбалансированным типом регуляции ($1,05 > LF/HF > 0,95$). В зависимости от мощности общего спектра variability сердечного ритма каждая из указанных выше групп условно подразделялась на пациентов с низкой (н.а), умеренной (у.а) и высокой (в.а) адаптивной способностью (значения TP соответственно 999 и менее, от 1000 до 2999 и выше 3000 мс²) [4]. Учитывая разную реактивную способность, скорость и направленность возможных изменений в каждом из указанных типов при назначении одного и того же антигипертензивного препарата, мы анализировали влияние амлодипина через 1, 3 и 6 месяцев терапии. По данным СМАД, в зависимости от суточного профиля АД в 1-й группе эти показатели распределились следующим образом: «dipper» – 85,1%, «non dipper» – 11,9%, «night picker» – 3,0%; во 2-й группе «dipper» – 78,2%, «non dipper» – 17,8%, «night picker» – 4,0% и 3-й группе: «dipper» – 61,0% «non dipper» – 29,8% «night picker» –

8,4%, что отражает нарушение суточной регуляции и определялось многими исследователями [14]. Длительная 6-месячная терапия сопровождалась достоверным снижением уровня как систолического (САД), так и диастолического (ДАД) давления, начиная с первого месяца терапии, значения САД и ДАД достигали целевых цифр и были достоверны к третьему месяцу, сохраняясь до конца исследования коррекцией суточного профиля АД. Так, в 1-й, 2-й и 3-й группах на фоне терапии амлодипином САД снизилось на 16,1; 14,1 и 13,2% соответственно; ДАД – на 13,6; 9,9 и 8,2% соответственно. Целевой уровень АД ниже 140/90 мм рт. ст. был достигнут к 6 месяцам лечения у 82% больных 1-й группы, 71% – 2-й и 65% – 3-й группы. Изменения АД под влиянием антигипертензивной терапии амлодипином в целом по группам у обследованных пациентов были сопоставимы с известными литературными данными [3]. По данным ЭХОКГ к 6 месяцу наблюдения достоверно увеличивались: фракция выброса (ФВ) (на 2,8; 2,1 и 1,9% соответственно), соотношения пикового кровотока в период раннего наполнения левого желудочка и систолы левого предсердия (Е/А) (на 16,1; 11,9 и 11,6% соответственно), уменьшались: время изоволюметрического расслабления (IVRT) (на 11,4; 10,7 и 8,4% соответственно), толщина задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) (на 11,6; 10,6 и 9,6% соответственно) и межжелудочковой перегородки (МЖП) (на 9,0; 8,9 и на 7,9% соответственно). По результатам ВРС у пациентов с исходным преобладанием СПна на фоне монотерапии амлодипином к 6 месяцу наблюдения достоверно увеличились: VLF (4,3; 4,8; 5,4%), HF% (10,3; 8,2; 4,7%), длительность развития СДС на минимальной границе диапазона (3,8; 4,2; 4,5%), ДС (9,8; 4,2; 2,7%), ИРАС (7,1; 6,5; 4,7%); достоверно уменьшились SDNN (15,6; 20,5; 41,7%), LF/HF (20,5; 17,6; 16,2%), TP (2,4; 1,1; 3,5%), LF (14,6; 12,5; 11,6%), CV (12,5; 13,7; 36,8%), ИЦ (9,3; 12,8; 50,8%), длительность развития СДС на максимальной границе диапазона (6,1; 6,7; 9,3), минимальная граница диапазона (1,6; 2,1; 2,8%), максимальная граница диапазона (2,5; 3,4; 4,1%). У пациентов с исходным преобладанием СПва на фоне монотерапии амлодипином к 6 месяцу наблюдения достоверно увеличились: LF (1,1; 2,3; 5,0%), LF/HF (6,9; 7,7; 25,6%), ИЦ (6,0; 5,4; 23,8%), длительность развития СДС на минимальной границе диапазона (4,9; 4,9; 6,7%), ДС (7,5; 3,7; 2,6%); достоверно уменьшились: SDNN (10,5; 16,9; 33,3%), CV (6,3; 13,2; 29,5%), TP (1,1; 2,5; 4,2%), VLF (1,9; 6,2; 7,9%), HF% (4,8;

6,9; 23,9%), длительность развития СДС на максимальной границе диапазона (2,2; 3,8; 4,3%), минимальная граница диапазона (4,7; 3,1; 2,3%), максимальная граница диапазона (4,3; 3,8; 2,9%), ИРАС (2,3; 6,3; 7,4%). В 1-й группе больных с исходным преобладанием активности ПСПна на фоне монотерапии амлодипином к 6 месяцу наблюдения достоверно увеличились: SDNN – 43,7%, CV – 48,9%, TP – 4,4%, LF – 47,2%, LF/HF – 63,7%, ИЦ – 41,3%, длительность развития СДС на максимальной границе диапазона – 4,9%, минимальная граница диапазона – 2,6%, максимальная граница диапазона 3,1%, ДС – 5,2%, ИРАС – 4,1%; достоверно уменьшились: VLF – 9,3%, HF% – 30,1%, длительность развития СДС на минимальной границе диапазона – 4,0%. В 1-й группе больных с исходным преобладанием активности ПСПва на фоне монотерапии амлодипином к 6 месяцу наблюдения достоверно увеличились: LF – 37,0%, LF/HF – 64,4%, ИЦ – 41,2%, минимальная граница диапазона – 1,7%, максимальная граница диапазона 2,4%; достоверно уменьшились: SDNN – 16,0%, CV – 18,5%, TP – 23,2%, VLF – 40,0%, HF% – 42,8%, длительность развития СДС на минимальной границе диапазона – 2,2%, длительность развития СДС на максимальной границе диапазона – 3,6%, ДС – 4,7%, ИРАС – 3,1%. Изменения в подгруппах с умеренным уровнем адаптации и при сбалансированном типе регуляции носили промежуточный характер. Пациентов с ПСП во 2-й группе – 2 человека, в 3-й группе – 1 человек, результаты которых недостоверны.

Заключение

Полученные данные длительной монотерапии амлодипином (6 месяцев) продемонстрировали у пациентов всех групп его безопасность и эффективность в качестве монотерапии. Наличие нежелательных побочных явлений, что потребовало бы снижения дозы или отмены препарата, в нашем наблюдении не выявлено. Анализ полученных результатов СМАД установил наличие нарушений суточного профиля АД во всех группах. На фоне проведенной терапии в обеих группах полностью исчезли больные с профилем «night picker» и увеличилось количество больных «dipper». Исходный нормальный двухфазный суточный ритм АД не был изменен приемом амлодипина, что свидетельствует в пользу физиологического действия препарата. У пациентов 3-й группы по данным СМАД снижение уровня АД происходило более медленно только к 3-й недели терапии, что потребовало у 24% больных увеличение средней дозы

амлодипина до $9,8 \pm 0,2$ мг/сут, у пациентов 1-й группы снижение уровня АД отмечено уже в течение 1-й недели, 2-й группы – в течение 2-й недели с начала терапии. Вероятно, совместное применение АК и НПВС у пациентов 2-й и 3-й групп приводит к ослаблению первого, связано это с тем, что в формировании их гипотензивного эффекта принимают участие простагландины, синтез которых нарушается в присутствии НПВС [5]. Морфометрические исследования по данным ЭХОКС показали, что преобладающим типом ремоделирования миокарда ЛЖ у пациентов 2-й и 3-й групп была концентрическая гипертрофия (91%). Ряд авторов придерживается мнения, что развитие гипертрофии ЛЖ при РА обусловлено не только наличием АГ, но также тесно связано с метаболическими (гиперлипидемия, абдоминальное ожирение) и гормональными (менопауза) нарушениями, возникающими в условиях хронического аутоиммунного воспаления при РА [1]. Уменьшение показателей толщины ЗСЛЖ и МЖП оказалось более выраженным у пациентов 1-й и 2-й групп, а у пациентов 3-й группы показатели изменялись в меньшей степени, вероятно, это связано с более медленным снижением уровня АД, что повлекло за собой несколько отсроченный эффект ремоделирования ГЛЖ. На фоне терапии амлодипином у пациентов всех 3-х групп к 6 месяцу наблюдения достоверно улучшалась диастолическая функция сердца, что выразилось в увеличении соотношения пикового кровотока в период раннего наполнения левого желудочка и систолы левого предсердия, снижении времени изоволюметрического расслабления и увеличении ФВЛЖ. По результатам ВРС во всех 3-х группах монотерапия амлодипином сопровождалась признаками повышения активности симпатических влияний, скорость развития которых и их выраженность зависят от исходного состояния ВРС и уровня адаптации. Наиболее выражены симпатикотонические сдвиги отмечены у пациентов с ПСПна, при котором выявлены положительные изменения с увеличением вариабельности ритма сердца и усилением общей мощности спектра. У пациентов с СПна выявлено снижение мощности спектра, уменьшение вариабельности ритма и нарастание значений ИЦ, что свидетельствует об усугублении нарушенной регуляции. При высоком уровне адаптации перечисленные сдвиги менее выражены. При СП типе регуляции выявлено ухудшение регуляторно-адаптивного статуса. Анализ основных показателей СДС на фоне длительной терапии амлодипином позволил выявить индивидуальную

неоднородность и разнонаправленность как исходного состояния пациентов, так и реакцию регуляторно-адаптивных систем на фоне лечения. Терапия АК амлодипином, не обладающим хронотропным эффектом, позволила оптимизировать регуляторно-адаптивный статус у пациентов с ГБ II ст. ПСПна, что выразилось в расширении ДС, укорочении времени его развития на минимальной и максимальной границах, а также в увеличении интегрированного показателя ИРАС. У пациентов СП к 6 месяцу наблюдения отмечалось ухудшение показателей регуляторно адаптивного статуса, что выразилось в виде увеличения длительности развития СДС на максимальной и минимальной границах, уменьшении минимальной и максимальной границ диапазона, ДС и интегрированного показателя ИРАС. Несмотря на снижение ИРАС у пациентов с СПна, его уровень по предложенной шкале оценки РАС [8] оставался удовлетворительным. Проанализировав фармакодинамический эффект изучаемого АГП, который мог бы повлиять на описанные процессы, можно предположить, что улучшение параметров СДС у пациентов с ПСП связано с рефлекторной активацией симпатической нервной системы, которая играет ведущую адаптационно-трофическую роль в изменяющихся условиях внутренней и внешней среды, а у пациентов с СП, при которой преобладает гиперсимпатикотония, ухудшение параметров СДС на фоне длительного применения амлодипина, вероятно, происходит за счет угасания рефлекторной симпатической активности, связанной с перенастройкой механизмов барорефлекторного контроля на более низкий уровень. Текущая активность симпатического и парасимпатического отделов является результатом реакции многоконтурной и многоуровневой системы регуляции кровообращения, изменяющей во времени свои параметры для достижения оптимального приспособительного ответа, который отражает адаптационную реакцию целостного организма [2]. Таким образом, в настоящей статье поставлен вопрос о новом подходе к оценке фармакотерапии. Продемонстрировано, что достижение целевого уровня АД не всегда сопровождается оптимизацией регуляторно-адаптивных возможностей пациентов. Представленные факты свидетельствуют о необходимости оценки не только целевого влияния фармакотерапии на органы и параметры-мишени, но и на общее состояние организма, оцениваемое по динамике регуляторно-адаптивных возможностей пациента. Такой подход к оценке фармакотерапии

открывает новые возможности для персонализации лечения и оптимизации прогноза заболеваний.

Список литературы

1. Аршин Е.В., Туев А.В., Щёкотов В.В. Ремоделирование и диастолическая дисфункция левого желудочка у больных с артериальной гипертонией и ревматоидным артритом // Российский кардиологический журнал. – 2005. – № 3. – С. 32–38.
2. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2001. – № 3. – С. 106–127.
3. Галявич А.С. Антагонисты кальция при лечении артериальной гипертонии // Руководство по артериальной гипертонии / под ред. Е.И. Чазова. – М.: Медиа Медика, 2005. – С. 634–643.
4. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения. – Иваново: Изд-во Ивановской госуд. мед. Академии, 2000. – С. 200.
5. Муравьев Ю.В. Проблемы безопасности противоревматической терапии повышением артериального давления у больных ревматоидным артритом, получающих нимесулид // Научно-практ.ревматология. – 2006. – № 1. – С. 61–62.
6. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема // Терапевт. архив. – 2004. – № 5. – С. 5–7.
7. Сердечно-дыхательный синхронизм у человека / В.М. Покровский, В.Г. Абушкевич и др. // Физиология человека. – 2002. – Т.28, № 6. – С. 101–103.
8. Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека / Покровский В.М., Пономарев В.В., Артюшков В.В. и др. // Россия, патент № 86860, 2009.
9. Покровский В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм—метод количественной интегративной оценки регуляторно-адаптивного статуса (состояния). Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма. – Краснодар: Кубань-Книга, 2010. – С. 183–185.
10. Рогоза А.Н. Суточное мониторирование артериального давления (по материалам методических рекомендаций ESH 2003) // Функциональная диагностика. – 2004. – № 4. – С. 29–44.
11. Особенности нейрогуморальной регуляции артериального давления у больных ревматическими заболеваниями / Н.П. Шилкина, С.А. Столярова, И.Е. Юнонин, и др. // Терапевт. арх. – 2009. – № 6. – С. 37–40.
12. Шиллер Н.Б., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. – М.: Практика, 2005. – С. 344–345.
13. Guidelines Committee. European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J Hypertension. – 2003. – Vol. 21. – № 58. – P. 1011–1012.
14. Rihacek I., Frana P., Soucek M. et al. The diurnal variability of blood pressure in patients with hypertension and rheumatoid arthritis // Vnitr. Lek. – 2009. – Vol. 55. – № 2. – P. 111–116.

References

1. Arshin E.V., Tuev A.V., Wjokotov V.V. Remodelirovanie i diastolicheskaja disfunkcija levogo zheludochka u bol'nyh s arterial'noj gipertoniej i revmatoidnym artritom // Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2005. no. 3. pp. 32–38.
2. Baevskij P.M., Ivanov G.G. Variabel'nost' serdechnogo ritma: teoreticheskie aspekty i vozmozhnosti klinicheskogo primenenija. Ul'trazvukovaja i funkcional'naja diagnostika. 2001. no. 3. pp. 106–127.

3. Galjavich A.S. Antagonisty kal'cija pri lechenii arterial'noj gipertonii // *Rukovodstvo po arterial'noj gipertonii / Pod red. Chazova E.I. M.: Media Medika. 2005. pp. 634–643.*
4. Mihajlov V.M. Variabel'nost' ritma serdca. Opyt prakticheskogo primenenija. Ivanovo: Izd-vo Ivanovskoj gosud. med. Akademii. 2000. pp. 200.
5. Murav'ev Ju.V. Problemy bezopasnosti protivorevmaticheskoy terapii povyshenie arterial'nogo davlenija u bol'nyh revmatoidnym artritom, poluchajuwih nimesulid // *Nauchno-prakt.revmatologija. 2006. no. 1. pp. 61–62.*
6. Nasonov E.L. Revmatoidnyj artrit kak obwemedicinskaja problema // *Terapevt. Arhiv. 2004. no. 5. pp. 5–7.*
7. Pokrovskij V.M., Abushkevich V.G. i dr. Serdechno-dyhatel'nyj sinhronizm u cheloveka / V.M. Pokrovskij, V.G. Abushkevich i dr. // *Fiziologija cheloveka. 2002. T. 28, no. 6. pp. 101–103.*
8. Pokrovskij V.M. i dr. Sistema dlja opredelenija serdechno-dyhatel'nogo sinhronizma u cheloveka / Pokrovskij V.M., Ponomarev V.V., Artjushkov V.V., i dr. // *Rossija, patent no. 86860, 2009.*
9. Pokrovskij V.M. Serdechno-dyhatel'nyj sinhronizmetod kolichestvennoj integrativnoj ocenki reguljatorno-adaptivnogo statusa (sostojanija). Serdechno-dyhatel'nyj sinhronizm v ocenke reguljatorno-adaptivnyh vozmozhnostej organizma. Krasnodar: «Kuban'-Kniga». 2010. pp. 183–185.
10. Rogoza A.N. Sutochnoe monitorirovanie arterial'nogo davlenija (po materialam metodicheskikh rekomendacij ESH 2003) // *Funkcional'naja diagnostika. 2004. no. 4. pp. 29–44.*
11. Shilkina N.P., Stoljarova S.A., Junonin I.E. i dr. Osobennosti nejrogumoral'noj reguljaccii arterial'nogo davlenija u bol'nyh revmaticheskimi zabojevanijami // *Terapevt. arh. 2009. no. 6. pp. 37–40.*
12. Shiller N.B., Osipov M.A. Klinicheskaja jehokardiografija. M.: Praktika, 2005. pp. 344–345.
13. Guidelines Committee. European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // *J Hypertension. – 2003. – Vol. 21. – № 58. – P. 1011–1012.*
14. Rihacek I., Frana P., Soucek M. et al. The diurnal variability of blood pressure in patients with hypertension and rheumatoid arthritis // *Vnitr. Lek. – 2009. – Vol. 55. – № 2. – P. 111–116.*

Рецензенты:

Борисов Ю.Ю., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии с курсом педиатрии, МАОУ ВПО «Краснодарский муниципальный медицинский институт высшего сестринского образования», г. Краснодар;

Кокуева О.В., д.м.н., профессор кафедры терапии № 2, ФПК ППС ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 14.01.2013.