

## Артериальная гипертензия у больных ревматоидным артритом. Что нужно знать для диагностики и учитывать при лечении?

Наталья Михайловна Никитина\*, Татьяна Александровна Романова, Илья Альбертович Афанасьев, Мария Александровна Тяпкина, Андрей Петрович Ребров

Саратовский Государственный Медицинский Университет им. В.И. Разумовского  
Россия, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Риск развития сердечно-сосудистых событий у больных ревматоидным артритом (РА) выше, чем в популяции в 3,96 раза. Одним из модифицируемых факторов риска является артериальная гипертензия (АГ). Согласно данным литературы у 10-30% больных АГ является «маскированной», т.е. выявляется только при суточном мониторинге артериального давления (АД). По данным собственного исследования распространенность «маскированной» АГ среди больных РА составляет 28,2%. В группе больных с сочетанием АГ и РА 7,5% пациентов имели резистентную АГ, 36,8% больных регулярно не контролировали уровень АД. При суточном мониторинге жесткости артерий, по нашим данным, у больных РА в сочетании с АГ амбулаторный индекс ригидности достоверно выше, чем у больных эссенциальной АГ ( $p < 0,05$ ).

Известно, что базисные противовоспалительные препараты снижают сердечно-сосудистый риск, однако данные в отношении симптоматической терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и глюкокортикоидами не однозначны.

Гипотензивная терапия больных АГ в сочетании с РА должна подбираться с учетом проводимой противовоспалительной терапии. Наиболее оправдано назначение блокаторов кальциевых каналов, которые не снижают свою эффективность при одновременном назначении с НПВП.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления и жесткости артерий.

**Для цитирования:** Никитина Н.М., Романова Т.А., Афанасьев И.А., Тяпкина М.А., Ребров А.П. Артериальная гипертензия у больных ревматоидным артритом. Что нужно знать для диагностики и учитывать при лечении? *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(5):547-552. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-547-552

### Arterial Hypertension in Patients with Rheumatoid Arthritis. What should be known and considered at diagnosis and treatment?

Natalia M. Nikitina\*, Tatiana A. Romanova, Ilya A. Afanas'ev, Maria A. Tyapkina, Andrey P. Rebrov

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky.

Bolshaya Kazachya str., 112, Saratov, 410012 Russia

The risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis (RA) is higher than this in population in 3.96 times. Arterial hypertension (HT) is one of the modifiable risk factors. According to published data 10-30% of patients have "masked" HT, detectable by the daily monitoring of blood pressure (BP). According to our own study, the prevalence of "masked" HT among RA patients is 28.2%. Among hypertensive patients with RA 7.5% of patients had resistant HT, 36.8% - do not regularly control BP. During daily monitoring of arterial stiffness in RA patients with HT we revealed that outpatient stiffness index was significantly higher than this in patients with essential hypertension ( $p < 0.05$ ).

It is known that the basic anti-inflammatory drugs reduce cardiovascular risk; however, data regarding symptomatic treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and glucocorticoids are contradictory.

Antihypertensive treatment of HT patients with RA should be selected taking into account concomitant anti-inflammatory therapy. Treatment with calcium channel blockers is the most justified because they do not reduce their efficacy when used simultaneously with NSAIDs.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, arterial hypertension, daily monitoring of blood pressure and arterial stiffness.

**For citation:** Nikitina N.M, Romanova T.A., Afanas'ev I.A., Tyapkina M.A., Rebrov A.P. Arterial Hypertension in Patients with Rheumatoid Arthritis. What should be known and considered at diagnosis and treatment? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(5):547-552. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-547-552

\*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): nikina02@yandex.ru

Received / Поступила: 03.07.2016

Accepted / Принята в печать: 12.08.2016

## **Введение**

Болезни костно-мышечной системы занимают третье место среди всех заболеваний человека [1]. Среди воспалительных заболеваний суставов ведущее место принадлежит ревматоидному артриту (РА) – аутоиммунному заболеванию неизвестной этиологии, характеризующемуся хроническим эрозивным артритом и системным воспалительным поражением внутренних органов. РА является социально-значимым заболеванием. С одной стороны, без проведения адекватной базисной противовоспалительной терапии пациент быстро становится инвалидом: известно, что в течение двух лет от установления диагноза нередко наблюдается умеренное снижение работоспособности, а через 10 лет до 30% больных могут утратить работоспособность [2]. С другой стороны, для улучшения прогноза заболевания требуется использование одних из самых высокочувствительных методов лечения. Несмотря на использование современных средств лечения, включающих синтетические базисные противовоспалительные (БПВП) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), продолжительность жизни больных РА, по данным проведенных проспективных исследований, существенно не изменилась [3-5].

## **Предикторы сердечно-сосудистых событий у больных ревматоидным артритом**

Одной из причин преждевременной смерти больных РА являются сердечно-сосудистые заболевания. Известно, что частота сердечно-сосудистых событий у больных РА в 3,96 раз выше, чем в выборке из общей популяции [4,6]. Мета-анализ канадских ученых, включающий 14 исследований (41 490 больных РА), показал увеличение риска кардиоваскулярных событий у пациентов с РА на 48% по сравнению с населением в целом [7].

Одним из распространенных сердечно-сосудистых заболеваний является артериальная гипертензия (АГ). Распространенность АГ в нашей стране составляет 39,3% среди населения в целом (у респондентов без сердечно-сосудистых осложнений – 33,6%) при среднем возрасте больных 57,9 лет. Самой высокой распространенностью АГ среди женщин оказалась в Саратовской области – 51,6% [8].

Согласно результатам целевой Федеральной программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации» (2009) распространенность АГ среди населения Российской Федерации составляет 40,8% [9]. Это согласуется с опубликованными в 2013 г. результатами греческого исследования АТТИСА, в котором распространенность АГ в общей популяции составила 44% [10]. По данным нашего исследования, включающего 584 пациента, АГ у больных РА встречалась у 342 (58,6%) больных [11], из них у

46% больных с РА преобладает систолическая АГ [11].

Факторы сердечно-сосудистого риска (ФР) у больных РА хорошо известны. Наряду с традиционными ФР для развития АГ у больных РА играют роль выраженность воспаления и эндотелиальная дисфункция [12]. По нашим данным РА является самостоятельным фактором риска развития АГ и атеросклероза [13].

## **Обоснованность ранней диагностики артериальной гипертензии у больных ревматоидным артритом**

Основными методами выявления АГ являются «офисное» измерение артериального давления (АД) и суточное мониторирование АД (СМАД), а поражение органов-мишеней является важным независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности. К маркерам бессимптомного поражения органов-мишеней можно отнести альбуминурию, повышение скорости пульсовой волны, гипертрофию левого желудочка, изменение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий. По данным литературы больные с «маскированной» АГ имеют более высокий индекс массы миокарда левого желудочка в отличие от больных с нормотонией до данным «офисного» измерения или СМАД [14]. Взаимосвязи между уровнем систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), поражением органов-мишеней, ассоциированными клиническими состояниями лучше отражает СМАД [15].

Учитывая влияние высокого нормального АД на развитие субклинического поражения сердца и сосудов, в 2014 г. были расширены показания к проведению СМАД: Европейское общество по изучению гипертензии предложило проводить СМАД у всех лиц с высоким сердечно-сосудистым риском [16,17]. С этих позиций обязательное проведение СМАД больным РА становится оправданным, так как позволит выявить феномен маскированной (скрытой) АГ. По данным наших наблюдений при «офисном» измерении АД и СМАД у 11 (28,2%) из 39 обследованных больных с РА без АГ в анамнезе повышение АД было выявлено только при проведении СМАД. Среди больных с сочетанием АГ и РА 7,69% пациентов имели резистентную АГ (неэффективность 3-х антигипертензивных препаратов, включая диуретик), 14 (36,8%) больных регулярно не контролировали уровень АД (неопубликованные данные). Для сравнения, в исследовании АТТИСА 10% больных не знали о существовании у них АГ, 29% пациентов с установленным диагнозом АГ не контролировали АД, а 9% больных имели резистентную АГ [10].

Повышенная вариабельность ночного САД связана с дополнительным повышением на 51% риска развития сердечно-сосудистых событий [18,19]. При долгосрочном наблюдении больные РА имели большую вариабельность систолического АД в отличие от пациен-

тов без РА [20]. По данным проведенного нами ранее исследования суточный ритм АД у больных РА по данным СМАД у 46% пациентов характеризуется повышением уровня САД, отсутствием адекватного снижения АД в ночные часы. Выявлена взаимосвязь нарушений суточного профиля АД и активности РА [21].

### **Клинико-диагностическое значение нарушений артериальной ригидности у больных ревматоидным артритом**

Артериальная жесткость – маркер эндотелиальной дисфункции и независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых событий у больных с АГ [22]. По данным литературы каждый третий пациент с РА имеет повышение жесткости артерий [23]. Наиболее распространенными методами изучения жесткости артерий являются неинвазивные – сфигмография, плетизмография, ультразвуковое исследование высокого разрешения, аппланационная тонометрия и осциллометрия.

В настоящее время становится актуальным суточное мониторирование жесткости артерий (СМЖА). Независимыми предикторами развития сердечно-сосудистых событий по данным СМЖА являются скорость распространения пульсовой волны в аорте (PWV<sub>ao</sub>) и амбулаторный индекс ригидности артерий (AASI). Известно, что у больных без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний частота субклинических сосудистых нарушений (жесткость сосудистой стенки) увеличивается по мере повышения уровня суммарного сердечно-сосудистого риска, достигая, по некоторым данным, у лиц пожилого возраста почти 100% [24]. По данным исследования Dublin Outcome Study индекс ригидности превосходит традиционные факторы риска и пульсовое АД по прогностической значимости в отношении сердечно-сосудистых осложнений [25]. Согласно данным метаанализа, включающего 25 исследований, 1472 пациента с РА и 1583 пациента группы контроля, показатели жесткости артерий (оценивались PWV<sub>ao</sub>, PWV<sub>ba</sub> в плечевой артерии, Alx и Alx75 индекс аугментации %, приведенное к ЧСС=75 уд/мин) у данной группы больных достоверно выше, особенно у больных с ранним РА [26]. По нашим собственным данным, у больных РА в сочетании с АГ амбулаторный индекс ригидности достоверно выше, чем у больных с эссенциальной АГ ( $p < 0,05$ ) [27].

Таким образом, АГ у больных РА встречается чаще, чем в популяции, нередко протекает субклинически, а для раннего выявления патологии требуется использование дополнительных методов обследования.

### **Базисная противовоспалительная терапия и сердечно-сосудистый риск**

Целью терапии больных с РА является достижение ремиссии у пациентов с ранним артритом, или снижение

активности заболевания при развернутой или поздней стадии процесса, повышение качества жизни при всех стадиях заболевания, снижение риска развития сердечно-сосудистой патологии. Какие же существуют взаимоотношения между базисной терапией РА и развитием/прогрессированием АГ? Как взаимодействуют препараты, направленные на подавление воспаления, и антигипертензивные средства?

Согласно концепции Treat to target (T2T) для лечения больных РА используются различные препараты, как симптоматические (нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП, глюкокортикоиды – ГК), так и базисные противовоспалительные препараты, назначаемые максимально длительно [28]. Наибольшее число исследований в последние годы посвящено анализу взаимоотношений коморбидности и НПВП. Изучается влияние различных НПВП на уровень АД. Так, в работе А.Е. Каратеева с соавт. (2009) показано, что при длительном непрерывном приеме НПВП (6-12 мес.) у 5-7% больных развивается АГ или дестабилизируется АД [29]. Использование селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и неселективных НПВП связано с повышенным риском развития инфаркта миокарда, рецидивов хронической сердечной недостаточности и дестабилизации АД при наличии АГ [30]. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 («коксибы») могут индуцировать повышение систолического АД на 3,85 мм рт.ст. и диастолического АД на 1,06 мм рт.ст., а неселективные НПВП – на 2,83 и 1,34 мм рт.ст., соответственно [31]. Это объясняет тот факт, что, согласно современным рекомендациям, необходимо избегать назначения селективных ЦОГ-2 ингибиторов у больных РА с наличием сердечно-сосудистых заболеваний [32]. Интересен эффект взаимодействия НПВП и ацетилсалициловой кислоты (АСК). Известно, что ряд НПВП (ибупрофен, напроксен, индометацин) при совместном применении с АСК «отменяют» ее антиагрегантный эффект, а другие НПВП, напротив, не оказывают никакого влияния (кетопрофен, диклофенак, целекоксиб, мелоксикам).

Не менее интересен вопрос возможного влияния ГК на развитие и течение АГ. На основе наблюдательных исследований было сделано заключение, что использование ГК связано с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [33,34]. В тоже время для больных РА все неоднозначно. Так, повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний не было отмечено у серонегативных пациентов и при приеме низких доз ГК (среднесуточная доза  $\leq 7.5$  мг) [35,36]. Возможности использования различных доз ГК при РА требуют уточнения при дальнейших исследованиях. По современным рекомендациям использование ГК у пациентов с РА должно быть ограничено ранней стадией болезни, применением низких доз и небольшой продолжительностью приема [37].

В отношении взаимосвязей между применением синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и кардиоваскулярным риском данные разногласивы. Так, в работе S. Bernatsky с соавт. (2005) продемонстрировано, что больные, получающие БПВП, имеют 30% снижение частоты госпитализаций по поводу ухудшения течения кардиоваскулярных заболеваний по сравнению с пациентами, не получающими БПВП [38].

Метотрексат остается «золотым стандартом» базисной терапии при РА. Использование метотрексата у больных РА ассоциируется с 60% снижением всех случаев кардиоваскулярной смертности [39]. В двух систематических обзорах продемонстрировано снижение частоты сердечно-сосудистых событий у пациентов, получающих метотрексат [40, 41]. Наряду с метотрексатом другие БПВП (гидроксихлорохин, сульфасалазин, лефлуномид) ассоциируются со снижением кардиоваскулярного риска [42, 43].

Наиболее дискуссионным вопросом в течение последних лет является оценка влияния генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) на риск развития сердечно-сосудистых событий у больных РА. Наибольшее число исследований касается применения ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (иФНО $\alpha$ ) – препаратов первого ряда из ГИБП для лечения больных РА. В 2012 г. были опубликованы результаты исследования, на основании которого было сделано заключение, что лечение иФНО $\alpha$  в течение 1, 2-х и 3-х лет снижает сердечно-сосудистый риск у больных РА на 24%, 42% и 56%, соответственно [44], вероятно, за счет уменьшения эндотелиальной дисфункции и артериальной жесткости [45, 46].

### **Антигипертензивная терапия у больных ревматоидным артритом**

Не меньший интерес представляют вопросы применения антигипертензивной терапии у больных РА. В целом коррекция АГ должна проводиться в соответствии с Российскими национальными рекомендациями [47], но выбор препарата должен осуществляться в контексте проводимой базисной терапии основного заболевания.

Все антигипертензивные препараты, кроме блокаторов кальциевых каналов снижают свою эффективность при одновременном назначении с НПВП. Отсутствие негативного взаимодействия между антагонистами кальция и НПВП обусловлено тем, что их механизм действия

не связан с каскадом синтеза простаглицина и вазодилатирующих пептидов [48]. Блокаторы кальциевых каналов замедляют прогрессирование атеросклероза (исследования INSIGHT, VHAS, ELSA), тем самым оказывая дополнительное положительное действие при лечении больных РА [49-51].

При необходимости длительного приема НПВП у больных РА при наличии АГ необходимо проводить не только рациональный выбор антигипертензивных средств, но и своевременно корректировать их дозы с возможным повышением [11].

По данным исследования ЭПОХА-2007, среди пациентов с АГ принимали антигипертензивные препараты 66,4% респондентов, только 56,5% получали антигипертензивную терапию постоянно. Эффективность лечения больных АГ составила 13,7% среди всей выборки больных АГ [8].

По нашим данным в реальной клинической практике из 52 больных с сочетанием РА и АГ 25 (48,1%) пациентов получали монотерапию антигипертензивными препаратами; 23 (44,2%) – два препарата; 4 (7,7% больных) принимали 3 препарата, включая диуретик. Тогда как в группе сравнения, включающей 30 пациентов с эссенциальной АГ, сопоставимых по полу, возрасту и продолжительности АГ с больными РА, только 8 (26,7%) пациентов находились на монотерапии, а 22 (73,3%) пациента получали комбинированную гипотензивную терапию (неопубликованные данные).

### **Заключение**

Проблема АГ у больных РА является чрезвычайно актуальной в связи с ее широкой распространенностью у этой категории пациентов, редким достижением целевого уровня артериального давления в связи с трудностями проведения антигипертензивной терапии на фоне постоянного приема базисных противовоспалительных препаратов. Более широкое использование у пациентов с РА суточного мониторинга АД позволит раньше выявлять «маскированную» и резистентную АГ, оптимизировать выбор препаратов и их дозы.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Disclosures.** All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.



## References / Литература

1. Balabanova RM, Erdes SF. The incidence and prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012-2013. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2015;53(2):120-4. (In Russian) [Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012-2013 гг. Научно-Практическая Ревматология. 2015;53(2):120-4].
2. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2006;54:26-37. doi: 10.1002/art.21519.
3. Boers M, Dijkmans B, Gabriel S, et al. Making an impact on mortality in rheumatoid arthritis. Targeting cardiovascular comorbidity. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1734-9. doi: 10.1002/art.20306.
4. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum*. 2003;48:54-8. doi: 10.1002/art.10705.
5. Kitas GD, Erb N. Tackling ischemic heart disease in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42:607-13. doi: 10.1093/rheumatology/keg175.
6. Rincon D, Williams K, Stern MP, et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum*. 2001;44(12):2737-45.
7. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, et al. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(9):1524-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200726.
8. Belenkov YuN, Fomin IV, Badin YuV, et al. Gender differences in the prevalence and treatment of hypertension in the European part of the Russian Federation: results of a study of the ЕНРОНА-2007. *Problemy Zhenskogo Zdorov'ya*. 2011;6(4):5-11. (In Russian) [Беленков Ю.Н., Фомин И.В., Бадин Ю.В. и др. Гендерные различия в распространенности и эффективности лечения артериальной гипертензии в европейской части Российской Федерации: результаты исследования ЭПОХА-2007. Проблемы Женского Здоровья. 2011;6(4):5-11].
9. Shaf'anova SA, Kukushkin SK, Manoshkina EM, et al. Arterial hypertension and adherence to therapy. *Vrach*. 2009;12:39-42. (In Russian) [Шальнова С.А., Кукушкин С.К., Маношкина Е.М. и др. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. Врч. 2009;12:39-42].
10. Protogerou AD, Panagiotakos DB, Zampeli E, et al. Arterial hypertension assessed "out-of-office" in a contemporary cohort of rheumatoid arthritis patients free of cardiovascular disease is characterized by high prevalence, low awareness, poor control and increased vascular damage-associated "white coat" phenomenon. *Arthritis Res Ther*. 2013; 15(5): R142. doi: 10.1186/ar4324.
11. Nikitina NM, Rebrov AP. Arterial hypertension in patients with rheumatoid arthritis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2009;5(3):67-70. (In Russian) [Никитина Н.М., Ребров А.П. Артериальная гипертензия у больных ревматоидным артритом. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2009;5(3):67-70]. doi: 10.20996/1819-6446-2009-5-3-67-70.
12. Park S, Lakatta EG. Role of Inflammation in the Pathogenesis of Arterial Stiffness. *Yonsei Med J*. 2012;53(2): 258-61. doi: 10.3349/yjm.2012.53.2.258.
13. Rebrov AP, Nikitina NM, Gaidukova IZ. The risk factors for cardiovascular disease in psoriatic and rheumatoid arthritis. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2011;83(5):20-4. (In Russian) [Ребров А.П., Никитина Н.М., Гайдукова И.З. Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при псориатическом и ревматоидном артрите. Терапевтический Архив. 2011;(83)5: 20-4].
14. Smirnova MI, Platonova EM, Britov AN, et al. The rate and characters of masked arterial hypertension and masked ineffectiveness of hypertension treatment in industrial workers according to the preventive examination. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(5):481-7. (In Russian) [Смирнова М.И., Платонова Е.М., Бритов А.Н. и др. Частота и маркеры скрытой артериальной гипертензии и скрытой неэффективности лечения артериальной гипертензии у работников промышленного предприятия по данным профилактического осмотра. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(5):481-7]. doi: 10.20996/1819-6446-2014-10-5-481-487.
15. Hermida RC, Smolensky MH, Ayala DE, Portaluppi F. Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM) as the reference standard for diagnosis of hypertension and assessment of vascular risk in adults. *Chronobiol Int*. 2015; 32(10):1329-42. doi: 10.3109/07420528.2015.1113804.
16. Antropova OV, Osipova IV. High normal blood pressure: the prevalence and prognostic value. *Profilakticheskaya Medicina*. 2015;18(5):60-2. (In Russian) [Антропова О.В., Осипова И.В. Высокое нормальное артериальное давление: распространенность и прогностическое значение. Профилактическая Медицина. 2015;18(5):60-2].
17. Parati G, Stergion G, O'Brien E, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2014;32(7):1359-66. doi: 10.1097/HJH.0000000000000221.
18. Owens P, Lyons S, O'Brien E. Ambulatory blood pressure in the hypertensive population: patterns and prevalence of hypertensive sub-forms. *J Hypertens*. 1998;16:1735-43.
19. Hermida RC, Smolensky MH, Ayala DE, et al. 2013 Ambulatory blood pressure monitoring recommendations for the diagnosis of adult hypertension, assessment of cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals (summary). *Clin Investig Arterioscler*. 2013;25(2):74-82. doi: 10.1016/j.arteri.2013.03.002.
20. Myasoedova E, Crowson CS, Green AB, et al. Longterm blood pressure variability in patients with rheumatoid arthritis and its effect on cardiovascular events and all-cause mortality in RA: a population-based comparative cohort study. *J Rheumatol*. 2014;41(8):1638-44. doi: 10.3899/jrheum.131170.
21. Nikitina NM, Lobanova OS, Rebrov AP. Data of daily blood pressure monitoring in patients with rheumatoid arthritis. *Saratovskiy Nauchno-Meditsinskiy Zhurnal*. 2009;5(5):190-4. (In Russian) [Никитина Н.М., Лобанова О.С., Ребров А.П. Суточный профиль артериального давления у больных ревматоидным артритом. Саратовский Научно-Медицинский Журнал. 2009;5(5):190-4].
22. Laurent S. Arterial stiffness in arterial hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2006;8(3):179-80.
23. Sliem H, Nasr G. Change of the aortic elasticity in rheumatoid arthritis: relationship to associated cardiovascular risk factors. *Journal of Cardiovascular Disease Research*. 2010;1(3):110-5. doi: 10.4103/0975-3583.70901.
24. Kalinina AM, Parfyonov AS, Kondrat'eva NV, et al. The relationship of risk factors for cardiovascular disease and subclinical markers of functional and structural vascular disorders. *Profilakticheskaya Medicina*. 2014;17(3):11-7. (In Russian) [Калинина А.М., Парфенов А.С., Кондратьева Н.В. и др. Взаимосвязь факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и субклинических маркеров функционально-структурных сосудистых нарушений. Профилактическая Медицина. 2014;17(3):11-7].
25. Dolan E, Thijs L, Li Y, et al. Ambulatory arterial stiffness index as a predictor of cardiovascular mortality in the Dublin Outcome Study. *Hypertension*. 2006;47(3):365-370. doi: 10.1161/01.HYP.0000200699.74641.c5.
26. Ambrosino P, Tasso M, Lupoli R, et al. Non-invasive assessment of arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of literature studies. *Ann Med*. 2015;47(6):457-67. doi: 10.3109/07853890.2015.1068950.
27. Nikitina NM, Romanova TA, Rebrov AP. 24-hours monitoring of blood pressure and arterial stiffness in women with combined rheumatoid arthritis and hypertension (Abstract). *Materials XV anniversary northwest scientific-practical conference "Days of Rheumatology in St. Petersburg 2015"*. Saint-Petersburg: Cheloveki ego zdorov'e; 2015. P.119-20. (In Russian) [Никитина Н.М., Романова Т.А., Ребров А.П. Жесткость артерий и вариабельность артериального давления по данным суточного мониторирования у женщин с сочетанием ревматоидного артрита и артериальной гипертензии (Тезисы). Материалы XV юбилейной северо-западной научно-практической конференции "Дни ревматологии в Санкт-Петербурге-2015". СПб.: Человек и его здоровье; 2015 С. 119-20].
28. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):631-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207524.
29. Karateev AE, Alekseeva LI, Bratygina EA, et al. Evaluation of the incidence of side effects with prolonged use of nimesulide in real clinical practice. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2009;17(21):1466-72. (In Russian) [Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Братыгина Е.А. и др. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном применении нимесулида в реальной клинической практике. Русский Медицинский Журнал. 2009;17(21):1466-72].
30. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an update for clinicians: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2007; 115(12):1634-42. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.181424.
31. Aw TJ, Haas S, Liew D. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med*. 2005; 165:490-96. doi: 10.1001/archinte.165.5.I0150013.
32. Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya Revmatologiya*. 2015;9(1):4-23. (In Russian) [Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная Ревматология. 2015;1:4-23].
33. Souverein PC, Berard A, Van Staa TP, et al. Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. *Heart*. 90(8):859-65. doi: 10.1136/hrt.2003.020180.
34. Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med*. 2004;141:764-70. doi: 10.7326/0003-4819-141-10-200411160-00007.
35. Davis 3rd JM, Maradit Kremers H, Crowson CS, et al. Glucocorticoids and cardiovascular events in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum*. 2007;56:820-30. doi: 10.1002/art.22418.
36. Ruyssen-Witrand A, Fautrel B, Saraux A, et al. Cardiovascular risk induced by low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Joint Bone Spine*. 2011;78(1):23-30. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.02.040.
37. Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis - 2013: general characteristics and disputable problems. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2013;51(6):609-22. (In Russian) [Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.Е. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита-2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. Научно-Практическая Ревматология. 2013;51(6):609-22].
38. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of hospitalization for congestive heart failure in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44(5):677-80. doi: 10.1093/rheumatology/keh610.
39. Choi H.K., Hernan M.A., Seeger J.D. et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet*. 2002; 359(9313):1173-7. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08213-2.
40. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(2):295-307. doi: 10.1093/rheumatology/kep366.
41. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, et al. Systemic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2011; 108(9):1362-70. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.06.054.
42. Suissa S, Bernatsky S, Hudson M. Antirheumatic drug use and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum*. 2006; 55(4):531-6. doi: 10.1002/art.22094.
43. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther*. 2008; 10(2):R30. doi: 10.1186/ar2383.

44. Peters MJ, van Sijl AM, Voskuyl AE, et al. The effects of tumor necrosis factor inhibitors on cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Curr Pharm Des.* 2012;18(11):1502-11. doi: 10.2174/138161212799504786.
45. Maki-Petaja KM, Elkhawad M, Cheriyan J, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy reduces aortic inflammation and stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2012;126(21):2473-80. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.120410.
46. Protogerou AD, Zampeli E, Fragiadaki K, et al. A pilot study of endothelial dysfunction and aortic stiffness after interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis.* 2011;219(2):734-6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.09.015.
47. Chazova IE, Ratova LG, Boitsov SA, et al. Diagnostic and treatment of arterial hypertension. Recommendations of Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. *Sistemnyye Gipertenzii.* 2010; (3):5-26. (In Russian) [Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Системные гипертензии. 2010; (3):5-26].
48. Ezhov MV. Arterial hypertension and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: the benefits of amlodipine. *Sistemnyye Gipertenzii.* 2009;1:23-5. (In Russian) [Ежов М.В. Артериальная гипертензия и применение нестероидных противовоспалительных препаратов: преимущества амлодипина. Системные гипертензии. 2009;1:23-5].
49. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet.* 2000; 356: 366-72. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02527-7.
50. Rosei EA, Dal Palu C, Leonetti G, et al. Clinical results of the Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study. *VHAS Investigators. J Hypertens.* 1997;15:1337-44.
51. Mercuri M, Tang R, Phillips RM, Bond MG. Ultrasound protocol and quality control procedures in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *Blood Pressure.* 1996;5(4):20-3.

*About the Authors:*

**Natalia M. Nikitina** – MD, PhD, Professor of Chair of Hospital Therapy, Medical Faculty, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

**Tatiana A. Romanova** – MD, PhD Student of Chair of Hospital Therapy, Medical Faculty, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

**Ilya A. Afanas'ev** – MD, PhD Student of Chair of Hospital Therapy, Medical Faculty, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

**Maria A. Tjapkina** – MD, PhD, Teaching Assistant of Chair of Hospital Therapy, Medical Faculty, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

**Andrey P. Rebrov** - MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy, Medical Faculty, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

*Сведения об авторах:*

**Никитина Наталья Михайловна** – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского

**Романова Татьяна Александровна** – аспирант кафедры госпитальной терапии лечебного факультета Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского

**Афанасьев Илья Альбертович** – аспирант кафедры госпитальной терапии лечебного факультета Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского

**Тяпкина Мария Александровна** – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского

**Ребров Андрей Петрович** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского