

**А.И. Дядык**  
**А.Э. Багрий**  
**Е.Л. Стуликова**  
**М.В. Хоменко**  
**И.И. Здиховская**  
**М.С. Стуликова**

Донецкий государственный  
 медицинский университет  
 им. Максима Горького

**Ключевые слова:**

ревматоидный артрит,  
 нарушения липидного  
 обмена, гиполлипидемическая  
 терапия, аторвастатин.

**ВВЕДЕНИЕ**

Ревматоидный артрит (РА) — наиболее распространенное ревматическое заболевание, частота которого в популяции, по данным различных авторов, колеблется от 0,6 до 1,3% (Григоренко О. Г., 1998, Ігнатенко Г.А., Мухін І.В., 2004). Поражения сердечно-сосудистой системы (перикардиты, клапанные поражения, коронарные артерииты, дисфункция миокарда, аномалии проводящей системы, аортиты и легочная гипертензия) обычно рассматривают как внесуставные проявления РА (Крель А.А., Болотин Е.В., 1994; Бенца Т.М., Бабиніна Л.Я., 2001). Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о высокой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных с РА, чем в общей популяции. Структурные изменения миокарда, перикарда или клапанные поражения часто выявляют только эхокардиографически, они редко сопровождаются гемодинамическими нарушениями; полагают, что эти изменения не могут вести к высокой сердечно-сосудистой летальности при РА (Немчинов Е.Н., Крель А. А., 1999; Banks M.J., Pace A., 2001).

Накопленные к настоящему времени доказательства позволяют утверждать, что причина высокой сердечно-сосудистой смертности при РА — ускоренное прогрессирование атеросклероза и как следствие развитие ишемической болезни сердца (ИБС). Согласно мнению F.Wolfe и соавторов (2003), основанному на данных популяционного исследования, РА — независимый предиктор ИБС в общей популяции (Wisłowska M. et al., 1998; Seriola B. et al., 2003; Watson D.J. et al., 2003). У половины пациентов с РА, по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы, выявляют немую ишемию миокарда; у 1/5 больных — острый коронарный синдром развивается в безболевогой форме. Частота инфаркта миокарда (ИМ), сердечной недостаточности и внезапной коронарной смерти значительно выше у больных с РА, чем в общей популяции. Так, D.H. Solomon и соавторы (2003) при анализе 114 342 женщин, вошедших в Nurses' Health Study, показали, что паци-

## ПРИМЕНЕНИЕ АТОРВАСТАТИНА У БОЛЬНЫХ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

**Резюме.** Проанализированы данные литературы, касающиеся влияния статинов на сердечно-сосудистую систему у пациентов с ревматоидным артритом (РА), представлены результаты исследования влияния аторвастатина при включении его в базисную терапию при РА. На фоне применения аторвастатина наряду с отчетливыми гиполлипидемическими эффектами отмечено также достоверное снижение средних уровней С-реактивного белка, что позволяет считать возможным его использование для снижения активности и модификации течения заболевания.

ентки с РА имеют более высокий риск развития ИМ (в 2 раза), чем женщины без РА сравнимого возраста, а при длительности РА 10 лет и более этот риск возрастает до 3,1 раза. Подобные данные представлены в крупнейшем анализе UK General Practice Research Database (Watson D.J., 2003), включавшем более 2 млн посетителей ревматологических клиник Великобритании. Косвенными доказательствами ускоренного развития атеросклероза при РА можно считать следующие: 1) у больных с РА отмечают неблагоприятный профиль сердечно-сосудистого риска; 2) хроническое иммунное воспаление — главный патогенетический механизм атеросклероза; 3) существуют эпидемиологические данные об ассоциации маркеров воспаления и сердечно-сосудистой заболеваемости. Причины более высокого уровня сердечно-сосудистого риска у лиц с РА остаются недостаточно установленными; полагают, что одним из наиболее важных факторов, определяющих повышение этого риска, является наличие хронического воспалительного процесса, который благоприятствует развитию дисфункции эндотелия, атеросклеротическому поражению сосудов, стимулирует процессы локального интраваскулярного (в том числе интракоронарного) воспаления. Активно обсуждаются также вопросы возможной общности патофизиологических механизмов атеросклеротического поражения сосудов при ИБС и деструктивного поражения синовиальной оболочки при РА; представлены данные о сходстве изменений в системах цитокинов при этих состояниях, однако многими авторами подчеркивается необходимость дальнейшего изучения этого вопроса (Дядык А.И. и др., 2001).

Возникает закономерный вопрос: какие из существующих на сегодня препаратов могут снижать риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с РА? Базисная терапия (метотрексат, гидроксихлорохин и сульфасалазин), по данным ряда исследований, положительно влияет на показатели липидного обмена у больных с РА. В то же время влияние этих препаратов (прежде всего метотрексата) на частоту

сердечно-сосудистых осложнений недостаточно изучено, а имеющиеся данные противоречивы (Файнзильберг Л.С. и др., 2001, Цурко В. В. и др., 2001). Более оправдано при РА назначение традиционной для сердечно-сосудистых заболеваний терапии, эффективность которой доказана в большом числе исследований, проведенных в общей популяции. Наиболее перспективны в этом отношении статины (Chae C.U. et al., 2001; Abud-Mendoza C. et al., 2003).

Статины оказывают и противовоспалительное, и гиполипидемическое действие. Их плейотропные эффекты опосредованы действием на разные механизмы индукции воспаления. В эксперименте на животных продемонстрировано ингибирующее действие симвастатина на развитие артрита и продукцию воспалительных цитокинов. Перспективы применения статинов у больных с РА в настоящее время широко обсуждаются в мировой ревматологической и кардиологической литературе. По данным крупных эпидемиологических исследований, больные с РА характеризуются более высокими уровнями сердечно-сосудистого риска в сравнении с лицами общей популяции (Насонов Е.Л., 1999; Кишко О.С., Андрашко Н.Ю., 2001;).

В настоящее время мы уже располагаем первыми представительными клиническими данными, демонстрирующими благоприятные эффекты статинов при РА. Так, в 2005 г. опубликованы результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования TARA (Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis), где применение аторвастатина при РА (в добавление к болезньюмодифицирующей терапии) способствовало улучшению клинической картины заболевания (снижению активности РА, уменьшению количества припухших суставов), а также снижению уровней СОЭ, С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина IL-6, молекул адгезии ICAM-1 (Libby P. et al., 2002; Meroni P.L. et al., 2002).

Эти и подобные им (пока предварительные) обнадеживающие данные позволяют говорить о неплохих перспективах использования статинов при РА. Вместе с тем, бесспорно, до включения статинов в число стандартных подходов к лечению больных с РА мы еще должны получить данные нескольких крупных рандомизированных контролируемых исследований, где оценивались бы эффекты такой терапии на «жесткие» конечные точки (такие как смертность), а также данные исследований влияния статинов на рентгенологическую картину, особенности синовиальной жидкости и гистологические особенности синовиальной оболочки (по данным биопсий) при РА. В то же время уже сейчас вполне целесообразно использование статинов (с учетом данных исследования TARA можно предпочесть аторвастатин) у больных с РА при наличии сопутствующей ИБС, при гиперхолестеринемии, а также при наличии нескольких факторов сердечно-сосудистого риска. Терапия статином в этих случаях будет вполне оправдана с точки зрения улучшения сердечно-сосудистого прогноза и, возможно, также окажет определенный благоприятный эффект на течение РА.

Целью настоящего исследования явилась оценка гиполипидемической активности, влияния на степень активности РА, а также безопасности применения аторвастатина у пациентов с суставной формой РА в открытом проспективном наблюдении.

### ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось 28 пациентов с РА, среди которых было 22 женщины и 6 мужчин в возрасте 23–72 лет (в среднем, 36,2±8,8 года). У 5 пациентов была I степень активности заболевания, у 21 — II и у 2 — III, у всех пациентов выявлялись полиартрит с преимущественным поражением мелких суставов кистей и стоп, рентгенологическая стадия которых широко варьировала (I стадия — у 4, II — у 18, III — у 4 и IV — у 2 больных). Во всех случаях диагноз РА и степень активности заболевания устанавливали на основании критериев Американской ревматологической ассоциации (Mandell B.F., Hoffman G.S., 2001). У некоторых больных определяли сопутствующую патологию сердечно-сосудистой системы. Артериальная гипертензия (АГ) имела место у 7 обследованных пациентов и была представлена как «мягкая» (при значениях артериального давления (АД) от 140/90 до 159/99 мм рт. ст.) — у 5, «умеренная» (АД в пределах 160/100 — 179/109 мм рт. ст.) — у 2. Длительность АГ составляла у 2 больных менее 1 года, у 5 — от 1 года до 3 лет. У 6 пациентов отмечали клинические проявления ИБС в виде стабильной стенокардии напряжения (в 4-м наблюдении — II функционального класса и в 1-м — III). Ни у одного пациента в анамнезе не было указаний на перенесенный ИМ, клинические проявления сердечной недостаточности отсутствовали у всех пациентов. Функция почек была сохранена у всех больных. Ни у одного из пациентов не было противопоказаний к назначению аторвастатина.

Все пациенты получали различные режимы базисной терапии — метотрексат в дозе от 2,5 до 7,5 мг/нед, сульфасалазин до 2000 мг/сут, аминохинолиновые препараты в сочетании с глюкокортикоидами — преднизолон от 5 до 12,5 мг/сут, метилпреднизолон от 4 до 12 мг/сут, при необходимости к лечению добавляли нестероидные противовоспалительные препараты. Больным с АГ и ИБС назначали антигипертензивную и/или антиишемическую терапию, включавшую ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β-адреноблокаторы, дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов III поколения в различных комбинациях.

Всем больным проводили исследование количественных показателей СРБ крови иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе «Eppendorf 6140», а также параметров липидного профиля, включавших общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов высокой (ХС ЛПВП), низкой (ХС ЛПНП) и очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) по стандартным методикам с определением коэффициента атерогенности (КА) спектрофотометрически с помощью аппарата «Cenesys TM 10 Series».

Всем больным назначали аторвастатин 10 мг/сут в течение 3 мес. В основе разработанной программы динамического проспективного наблюдения — контроль перечисленных биохимических показателей. Анализ результатов лечения наряду с определением динамики клинико-лабораторных показателей включал оценку переносимости препарата.

Статистическую обработку результатов выполняли с применением традиционных методов параметрической и непараметрической статистики с использованием пакетов программ STATGRAPHICS версии 2.0. Уровни анализируемых показателей в группах обследованных представлены как средние величины ± стандартное отклонение. Различия между группами считали достоверными при значениях  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При использовании аторвастатина в качестве компонента комбинированной терапии его переносимость была оценена как удовлетворительная, ни в одном из случаев не возникло необходимости в отмене средства.

В таблице представлена динамика средних величин изученных лабораторных показателей у обследованных больных в процессе лечения.

**Таблица**  
Динамика лабораторных показателей у пациентов с РА в процессе лечения аторвастатином

Показатель	До лечения	После лечения
СРБ (мг/л)	29,16±7,44	24,22±9,80*
ОХС (ммоль/л)	4,92±1,45	4,31±0,64*
ТГ (ммоль/л)	1,20±0,46	0,9±0,39*
ХС ЛПНП (ммоль/л)	1,51±0,30	1,29±0,36*
ХС ЛПОНП (ммоль/л)	3,08±1,20	2,43±0,72*
ХС ЛПВП (ммоль/л)	0,55±0,21	0,62±0,18*
КА	3,29±0,70	2,98±0,34*

\*Различия по сравнению с уровнями соответствующего показателя до лечения достоверны,  $p < 0,05$ .

Как видно из данных, представленных в таблице, терапия, включающая аторвастатин, у пациентов с РА позволяла снизить уровни ОХС, ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП, а также КА: средние уровни таковых после лечения были ниже исходных (например, КА до лечения 3,29±0,7, а после 2,98±0,34, все  $p < 0,05$ ). Кроме того, имело место статистически значимое снижение уровней СРБ (24,22±9,8 против 29,16±7,44 мг/л,  $p < 0,05$ ).

В результате 12 больных (40,0%) отметили значительное уменьшение выраженности болевого синдрома и скованности в суставах (оценка индекса тяжести артрита у них в среднем снизилась на 46,0%), остальные пациенты (60,0%) — стабилизацию состояния (снижение индекса тяжести артрита в среднем на 16,7%). Системных и местных побочных эффектов не отмечали.

В настоящем исследовании нами продемонстрировано, что включение в терапию при РА аторвастатина обеспечивало не только улучшение параметров липидного профиля, но и снижение активности заболевания, косвенным признаком которой являются уровни СРБ, что отмечают и другие исследователи (Sattar N. et al., 2003). Важно подчеркнуть удовлетворительную переносимость использовавшегося нами вещества аторвастатина: ни

в одном из случаев в ходе длительного проспективного наблюдения не возникло необходимости в его отмене, что согласуется с другими авторами.

### ВЫВОДЫ

1. Включение в базисную терапию при РА у больных с суставным вариантом заболевания аторвастатина в дозе 10 мг/сут обеспечивало достоверное снижение средних уровней ОХС, ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП, а также КА.

2. На фоне применения аторвастатина наряду с его вышеуказанными гиполипидемическими эффектами определено достоверное снижение средних уровней СРБ.

3. Лечение аторвастатином хорошо переносилось: не отмечено необходимости в его отмене ни в одном из наблюдений.

4. Аторвастатин представляет собой эффективное и безопасное гиполипидемическое средство, применение которого оправдано у больных с РА в качестве компонента терапии, позволяющей снижать активность заболевания и модифицировать течение.

### ЛИТЕРАТУРА

- Бенца Т.М., Бабинина Л.Я. (2001) Лікування хворих на ревматоїдний артрит з ураженням серця. Укр. ревматол. журн., 4 (додаток): 21–24.
- Григоренко О.Г. (1998) Изменения сердца при ревматоидном артрите по данным электрокардиографии и доплерэхокардиографии. Укр. кардиол. журн., 12: 88–91.
- Дядык А.И., Шпилева Н.И., Арутинова Н.З. (2001) Особенности поражения клапанного аппарата сердца у больных ревматоидным артритом. Укр. ревматол. журн., 4: 25–27.
- Ігнатенко Г.А., Мухін І.В., Сероштан Т.В. (2004) Особливості сучасної діагностики кардіопатії у пацієнтів з ревматоїдним артритом. Укр. ревматол. журн., 1 (15):12–16.
- Крель А.А., Болотин Е.В., Каневская М.З., Чичасова Н.В. (1994) Особенности течения ревматоидного артрита с системными (внесуставными) проявлениями. Тер. архив., 1: 55–60.
- Кишко О.С., Андрашко Н.Ю. (2001) Частота життєво важливої патології серця при ревматоїдному артриті. Укр. ревматол. журн., 4 (додаток): 26–27.
- Насонов Е.Л. (1999) Маркеры воспаления и атеросклероз: значение С-реактивного белка. Кардиология, 2: 81–85.
- Немчинов Е.Н., Крель А.А. (1999) Ревматоидное поражение сердца. Терапевт. архив, 12: 126–133.
- Файнзильберг Л.С., Клубова А.Ф., Стаднюк Л.А. (2001) Новый метод анализа ЭКГ больных ревматоидным артритом. Укр. ревматол. журн., 2: 48–51.
- Цурко В.В., Котельникова Г.Н., Раденска-Лоповок С.Г. (2001) Поражение сердца и сосудов при ревматоидном артрите. Лечащий врач, 3: 1–5.
- Abud-Mendoza C., de la Fuente H., Cuevas-Orta E. (2003) Therapy with statins in patients with refractory rheumatic diseases: a preliminary study. Lupus., 12: 607–611.
- Banks M.J., Pace A., Kitas G.D. (2001) Acute coronary syndromes present atypically and recur more frequently in rheumatoid arthritis than matched controls. Arthritis Rheum., 44 (Suppl): S53.
- Chae C.U., Lee R.T., Rifal N., Ridker P.M. (2001) Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. Hypertension, 38: 399–403.
- Evrengul H., Dursunoglu D., Cobankara V. (2003) Heart rate variability in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol. Int., 23: 1724–1728.
- Kanda H., Hamasaki K., Kubo K. (2002) Antiinflammatory effect of simvastatin in patients with rheumatoid arthritis. J. Rheumatol., 29: 2024–2026.

**Libby P., Ridker P.M., Maseri A.** (2002) Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, 105: 1135–1143.

**Mandell B.F., Hoffman G.S.** (2001) Rheumatic disease and cardiovascular system. In: E. Braunwald, D.P. Zipes, P. Libby (Eds.) *Heart Disease: a Textbook of Cardiovascular Medicine*, Chapt. 67, Saunders, Philadelphia, p. 2203–2204.

**McCarey D.W., McInnes I.B.** (2004) Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet*, 363: 2015–2021.

**Meroni P.L., Luzzana C., Ventura D.** (2002) Anti-inflammatory and immunomodulating properties of statins. An additional tool for the therapeutic approach of systemic autoimmune diseases? *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 23: 263–277.

**Pasceri V., Yeh E.T.H.** (1999) A tale of two diseases. Atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation*, 100: 2124–2126.

**Rincon I.D., Williams K., Stern M.P.** (2001) High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthr. Rheum.*, 44: 2737–2745.

**Sattar N., McCarey D.W., Capell H., McInnes I.B.** (2003) Explaining how high-grade systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation*, 108: 2957–2963.

**Seriolo B., Sulli A., Burroni A., Cutolo M.** (2003) Rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Reumatismo*, 55: 140–146.

**Watson D.J., Rhodes T., Guess H.A.** (2003) All-cause mortality and vascular events among patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, or no arthritis in the UK General Practice Research Database. *J. Rheumatol.*, 30: 1196–1202.

**Wisłowska M., Sypula S., Kowalick I.** (1998) Echocardiographic findings, 24-hour electrocardiographic Holter monitoring in patients with rheumatoid arthritis according to Steinbrocker's criteria, functional index, value of Waaler-Rose titer and duration of disease. *Clin. Rheumatol.*, 17: 369–377.

**Wolfe F., Freundlich B., Straus W.L.** (2003) Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 30: 36–40.

### ЗАСТОСУВАННЯ АТОРВАСТАТИНУ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

**О.І. Дядик, А.Е. Багрій, О.Л. Стулікова, М.В. Хоменко, І.І. Здиговська, М.С. Стулікова**

**Резюме.** Проаналізовано дані літератури щодо впливу статинів на серцево-судинну

систему в осіб з ревматоїдним артритом (РА), представлено результати дослідження впливу аторвастатину на маркери запалення та ліпідний спектр при включенні його до базисної терапії РА. На фоні застосування аторвастатину крім чітких гіполіпідемічних ефектів відзначено також достовірне зниження середніх рівнів С-реактивного білка, що дозволяє вважати за доцільне використання вказаного препарату для зниження активності РА і модифікації перебігу захворювання.

**Ключевые слова:** ревматоїдний артрит, порушення ліпідного обміну, гіполіпідемічна терапія, аторвастатин

### USING OF ATORVASTATIN IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

**O.I. Dyadyk, A.E. Bagriy, E.L. Stulikova, M.V. Homenko, I.I. Zdihovskaya, M.S. Stulikova**

**Summary.** There is presented the analysis of literature data concerning the statins' effects on the cardiovascular prognosis in patients with rheumatoid arthritis (RA). It is demonstrated the study's results concerning atorvastatin's effects on inflammatory markers and lipids' rates in patients with RA. Atorvastatin is the effective hypolipidaemic drug and in case of its using can decrease disease activity and modify natural history.

**Key words:** rheumatoid arthritis, infringement of lipids' rate, hypolipidaemic therapy, atorvastatin.

#### Адрес для переписки:

Дядик Александр Иванович  
83003, Донецк, просп. Ильича, 16  
Донецкий государственный медицинский университет им. Максима Горького  
E-mail: fpo@ukr.net

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### Госпіталізація та смертність пацієнтів, хворих на системний червоний вовчак

*Eswar Krishnan (2006)*

*J. Rheumatol*, 33: 1770–1774.

**Мета.** Описати наслідки госпіталізації та смертність у хворих на системний червоний вовчак (СЧВ) у загальній популяції.

**Методи.** Госпіталізація пацієнтів із СЧВ (n=76,961) була зареєстрована Загальнонаціональним реєстром госпіталізацій США протягом 5 років (1998–2002). Кореляцію смертності аналізували з використанням логістичної регресії, тоді як зв'язки між госпіталізаціями вивчали з використанням медіани регресії.

**Результати.** Загалом 11% усіх госпіталізацій були внаслідок СЧВ і/чи його загострення. 2454 (3,1%) госпіталізованих померли. Половину усіх

смертельних випадків зареєстровано протягом 7 днів після госпіталізації. Виявлено 3 піки ризику смертності після госпіталізації пацієнтів: перший — 6-й, другий — 33-й, третій — 57-й день госпіталізації. У матеріально забезпечених пацієнтів та застрахованих відзначали нижчу смертність, ніж у інших госпіталізованих. Витрати на госпіталізацію були досить високі. Ці витрати переважно зумовлені тривалістю перебування хворих та кількістю медичних процедур.

**Висновок.** Госпіталізація хворих на СЧВ дорого коштує, при чому 1 з 30 госпіталізованих помер. Визначена трьохмодальна модель у часі щодо ризику смерті протягом госпіталізації. У пацієнтів із більш високим соціально економічним статусом та у тих, які мали приватну страховку, відзначали більш низький ризик летального кінця у госпіталі.